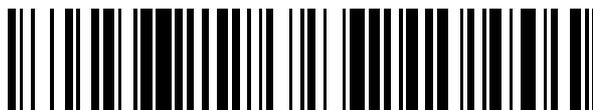


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 693**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2015 PCT/US2015/036380**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15195880**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2015 E 15731818 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3157925**

54 Título: **Derivados de imidazopiridazina como inhibidores de caseína quinasa 1 delta/épsilon**

30 Prioridad:

19.06.2014 US 201462014218 P

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

02.07.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**VELAPARTHI, UPENDER;
KUMARAVEL, SELVAKUMAR;
KARUPPIAH, ARUL MOZHI SELVAN SUBBIAH;
MAHESHWARAPPA, SHILPA HOLEHATTI;
RACHAMREDDY, CHANDRASEKHAR REDDY y
WITTMAN, MARK D.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 770 693 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopiridazina como inhibidores de caseína quinasa 1 delta/épsilon

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a novedosos pirazoles bicíclicos sustituidos útiles como inhibidores de proteína quinasa. La presente invención se refiere también a su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas y de otro tipo y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

10

Antecedentes de la invención

La invención se refiere a compuestos de pirazol bicíclicos sustituidos que inhiben las enzimas proteína quinasa, a composiciones que contienen compuestos que inhiben la proteína quinasa y a inhibidores de las enzimas proteína quinasa para tratar enfermedades que se caracterizan por una expresión en exceso o una regulación aumentada de las proteínas quinasas. Las proteínas quinasas median en la transducción de la señal intracelular alterando una transferencia de fosforilo desde un trifosfato de nucleósido hasta un aceptor de proteína que está implicado en la ruta de señalización. Existen numerosas quinasas y rutas mediante las cuales los estímulos extracelulares y otros estímulos producen varias respuestas celulares que se producen en el interior de la célula. Un estímulo extracelular puede alterar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento de la célula, migración, diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

15

20

25

Muchas enfermedades están asociadas a las respuestas celulares anómalas desencadenadas por los eventos mediados por proteína quinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, se ha realizado un esfuerzo notable en la química médica para descubrir inhibidores de proteína quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

30

Las serina/treonina quinasas son una clase de proteínas quinasas que se encuentran entre las dianas farmacológicas más prometedoras para los futuros inhibidores de molécula pequeña. Es probable que la inhibición de las serina/treonina quinasas tenga relevancia para el tratamiento del cáncer, diabetes y varios trastornos inflamatorios. El desarrollo satisfactorio de GLEEVEC® como inhibidor de la Bcr/Abl proteína quinasa ha proporcionado evidencia adicional de que las proteínas quinasas son dianas farmacológicas válidas para potenciales terapias contra el cáncer.

35

La caseína quinasa 1 (CK1) pertenece a la familia de la serina/treonina quinasa. En mamíferos, la enzima existe en siete formas isozimicas: α , β , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, δ , y ϵ . Cuando se fosforilan diferentes proteínas sustrato, estas isoformas son capaces de activar, inactivar, estabilizar o desestabilizar las funciones de las proteínas, regulando las funciones de diversos tipos de diferentes organismos. Por ejemplo, un factor de supresión tumoral p53 y un oncogén mdm2, que son ambas proteínas importantes para crecimiento celular anómalo, son sustratos de la caseína quinasa 1.

40

La caseína quinasa 1 δ de mamífero y la caseína quinasa 1 ϵ son reguladores clave de diversos procesos de crecimiento y supervivencia celular incluidas la señalización Wnt, la reparación del ADN y los ritmos circadianos. Tienen un dominio quinasa que es similar al de las otras isoformas. Sin embargo, los dominios del extremo N y del extremo C de las mismas son diferentes a los de las otras isoformas. El dominio del extremo C tiene una pluralidad de sitios de autofosforilación y se considera implicado en la regulación de la actividad como autoenzima. La fosforilación de p53 mediante la caseína quinasa 1 δ o la caseína quinasa 1 ϵ conduce a un cambio posterior en la interacción entre p53 y mdm2. También es sabido que la proteína caseína quinasa 1 ϵ o la caseína quinasa 1 δ están implicadas en una proteína reguladora asociada a la formación de un husillo como cuerpo central durante la división celular, y que la caseína quinasa 1 δ o la caseína quinasa 1 ϵ están implicadas en la apoptosis mediada por TRAIL (factor inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral) y Fas. Se ha notificado adicionalmente que la inhibición de la caseína quinasa 1 ϵ o la caseína quinasa 1 δ mediante un compuesto inhibidor no selectivo de la caseína quinasa 1, IC261, reduce el crecimiento de células de tumor pancreático tanto *in vitro* como *in vivo* (Brockschmidt et al., Gut, 57(6):799-806 (2008)). Por tanto, se esperaría que un medicamento que inhiba la función de la caseína quinasa 1 δ o la caseína quinasa 1 ϵ ejerciera importantes efectos fenotípicos y terapéuticos ampliamente durante el desarrollo y la enfermedad, especialmente el cáncer.

50

55

El documento EP 2058309 divulga imidazopiridina y derivados de imidazopiridina que tienen una quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis y el documento WO 2010070238 se refiere a derivados de 6-cicloamino-2,3-dipiridinil-imidazo[1,2-b]piridazina como inhibidores de caseína quinasas.

60

La presente invención se refiere a una nueva clase de pirazoles bicíclicos sustituidos para los que se ha descubierto eficacia para inhibir la caseína quinasa 1 δ o la caseína quinasa 1 ϵ . Estos novedosos compuestos se proporcionan para que sean útiles como sustancias farmacéuticamente activas con una deseable estabilidad, biodisponibilidad,

65

índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su conversión en fármaco.

Sumario de la invención

5 La invención se dirige a compuestos de pirazol bicíclicos sustituidos de las Fórmulas (I)-(VII) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que inhiben las enzimas proteína quinasa, especialmente la proteína quinasa CK1 para el tratamiento del cáncer.

10 La presente invención proporciona también procesos y compuestos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para su uso en la inhibición de la actividad de la proteína quinasa CK1.

20 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para su uso en el tratamiento de cánceres.

25 La presente invención proporciona también los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

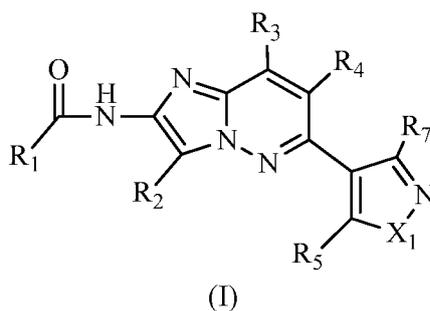
30 La presente invención proporciona también el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente humano, especialmente un cáncer receptivo al tratamiento mediante la inhibición de la enzima CK1.

Estos y otros rasgos de la invención se definirán de forma ampliada en el resto de la divulgación.

Descripción detallada de la invención

35 La invención proporciona novedosos compuestos de pirazol sustituidos de utilidad como agentes terapéuticos, composiciones farmacéuticas que utilizan dichos novedosos compuestos y el uso de dichos compuestos.

40 Hay compuestos divulgados de Fórmula (I) que incluyen enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que:

45 X1 se selecciona entre O y NR6; con la condición de que cuando NR6, R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono adyacente al que están respectivamente unidos forman un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono y de cero a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR8, O, S y sustituido con 1-5 R10;

50 R1 selecciona entre alquilo C1-4 (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, OH, CN y NRaRa), -(CRdRd)-carboxílicos sustituido con 0-5 R11, y -(CRdRd)-heterocíclico que comprende átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, NR9, O, S y sustituido con 0-5 R11;

R2 se selecciona entre H, alquilo C1-4, F, Cl, Br, CN, arilo y heteroarilo;

R3 se selecciona entre H y alquilo C1-4;

55 R4 se selecciona entre H, alquilo C1-4 F, Cl, Br y CN;

R5 se selecciona entre H, alquilo C1-4 sustituido con 0-4 Re, -(CH2)r-C3-6 carbocíclico sustituido con 0-4 Re y -

$(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo que comprenden átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y sustituido con 0-4 R_e ;

R_7 es arilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})$ -alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo sustituido con 0-3 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_9 se selecciona entre H, $-\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_{10} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ carbociclilo sustituido con 0-3 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $=\text{O}$, CN, NO_2 , $-\text{OR}_b$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$, $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{-C}_{3-6}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_d , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

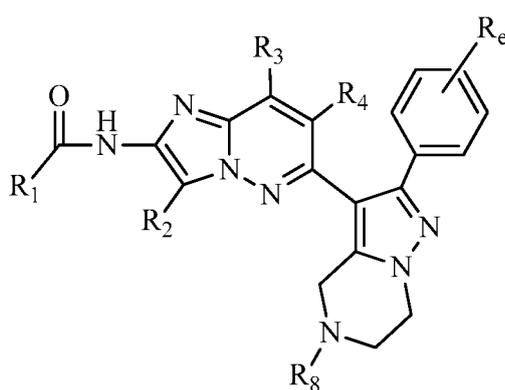
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$, SR_f y $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En un aspecto de la presente invención, se divulgan compuestos de Fórmula (II) que incluyen enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(II)

en la que:

R_1 se selecciona entre arilo, cicloalquilo y heterociclilo seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropirano, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, 1,5-naftiridinilo, imidazopiridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno sustituido con 0-4 R_{11} ;

R_2 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CN, arilo y heteroarilo;

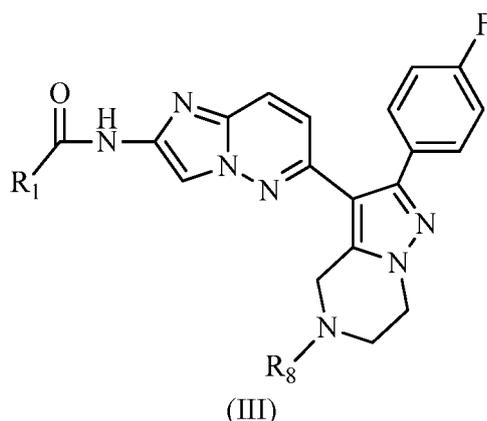
R_3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ;

R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ F, Cl, Br y CN;

R_{e'} se selecciona entre F, Cl, Br y alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f;

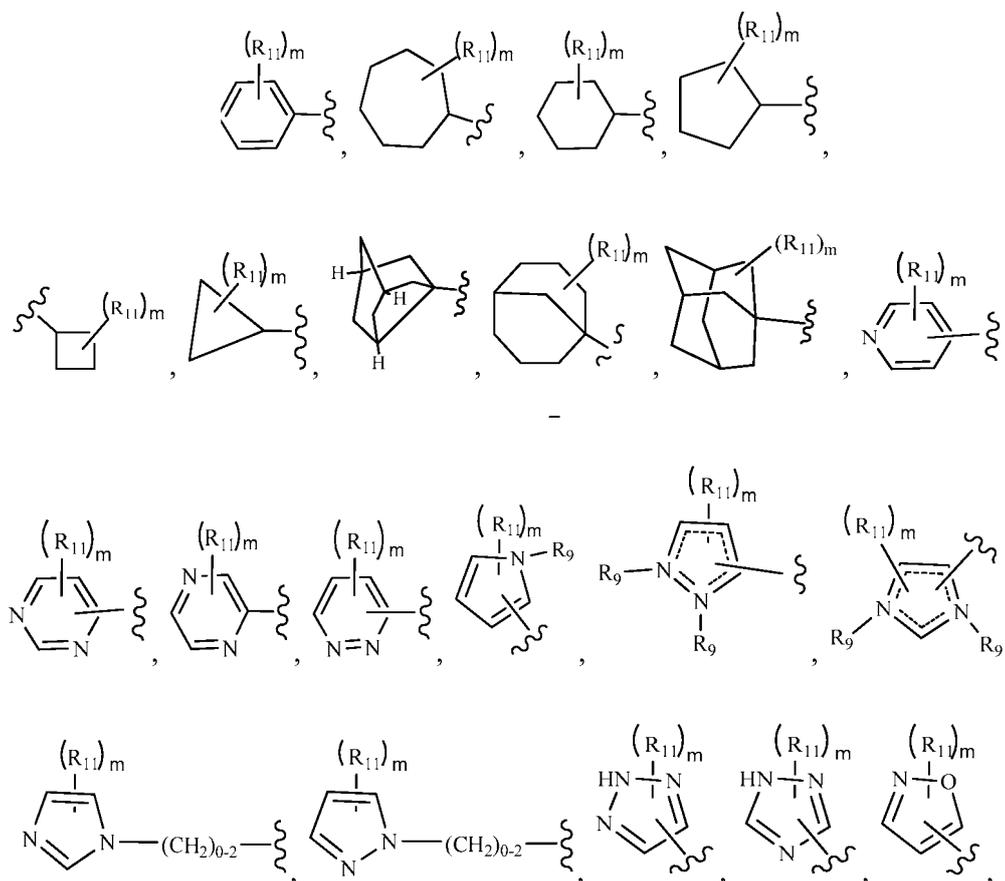
R₈ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂N R_aR_a, C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; R₁₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, NO₂, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₆carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; y el resto de las variables son como se han definido en la Fórmula (I) anterior.

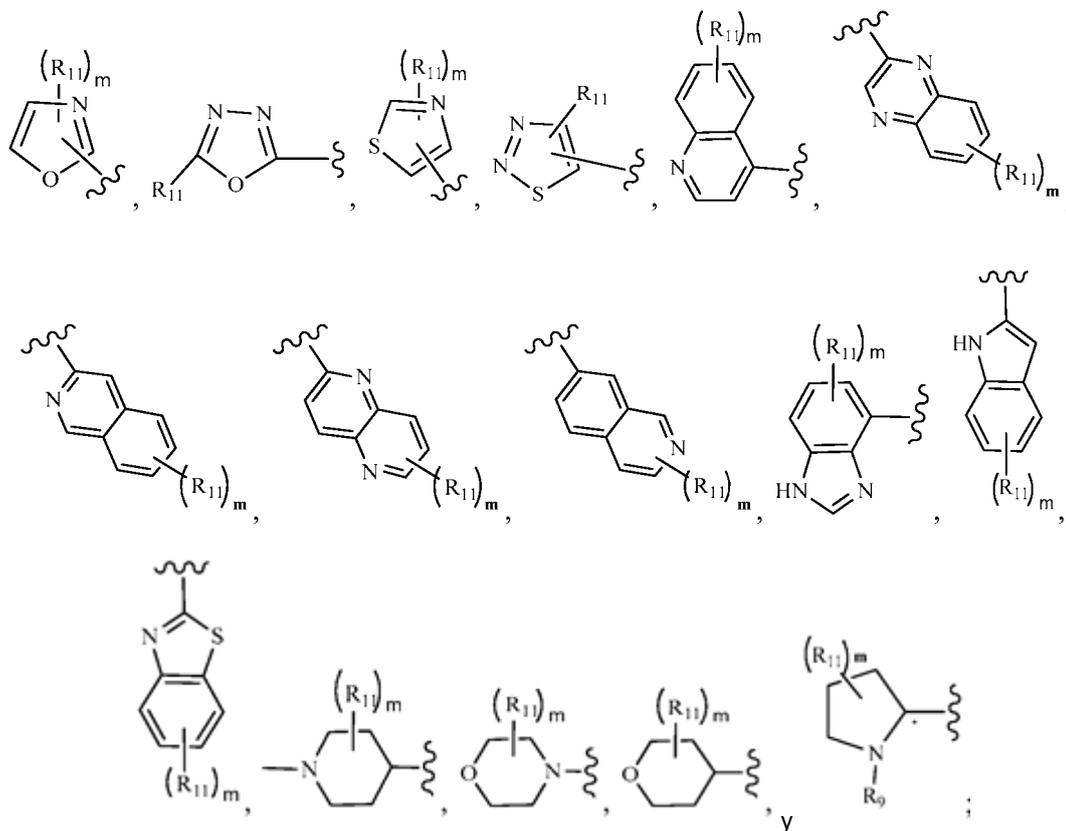
En otra realización, se divulgan compuestos de Fórmula (III) que incluyen enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que:

R₁ se selecciona entre





5

---- representa un enlace opcional;

10 R_8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

15 R_9 , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)R_b$ y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ; R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_rC_{3-6}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_rC_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

20 R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_rC_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

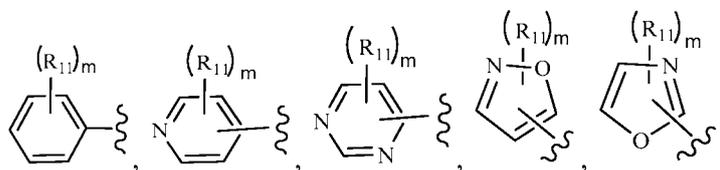
25 R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, SH y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C_{1-5} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico; y

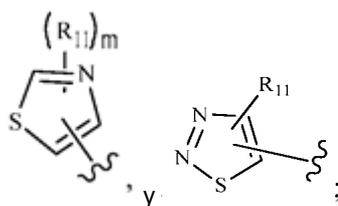
m , en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

30 En otra realización, se divulgan compuestos de Fórmula (III) que incluyen enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R_1 se selecciona entre



35



R_8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-C(=O)$ -arilo sustituido con 0-3 R_e , $-C(=O)$ -heteroarilo sustituido con 0-3 R_e , $-C(=O)CH_2CN$, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo sustituido con 0-3 R_e , $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $S(O)_2$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , $S(O)_2$ - $(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-3 R_e , $S(O)_2$ -heteroarilo sustituido con 0-3 R_e , $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , $C(=O)NH$ -adamantilo, $C(=O)NH$ -arilo sustituido con 0-3 R_e y $C(=O)NH$ -heteroarilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, $-NR_aR_a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

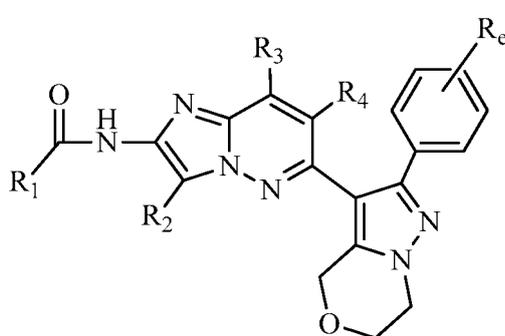
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, SH y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C_{1-5} ;

m , en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

el resto de las variables son como se han definido en la Fórmula (III) anterior.

En otra realización, se divulgan compuestos de fórmula (IV) que incluyen enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(IV)

en la que:

R_1 se selecciona entre carbociclilo sustituido con 0-5 R_{11} y heterociclilo que comprenden átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, NR_9 , O, S y sustituido con 0-5 R_{11} ;

R_2 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CN, arilo y heteroarilo;

R_3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br y CN;

R_e' se selecciona entre F, Cl y Br;

R_9 , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)R_b$ y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl,

CN, $-OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo $-(CH_2)_r$ -5- a 10-miembros sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

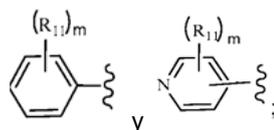
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$,

CO₂H, -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₅, -(CH₂)_rOH, S(O)₂alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_rNR_fR_f;
 R_f, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ y fenilo, o R_f y R_f junto con el
 átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico; y
 r, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5 En otra realización, se divulgan compuestos de Fórmula (IV) que incluyen enantiómeros, diastereómeros,
 tautómeros, sales, profármacos, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

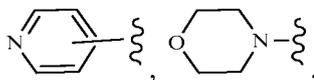
R₁ se selecciona entre

10



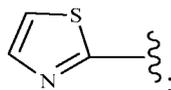
R₁₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, -NR_aR_a, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄
 sustituido con 0-5 R_e,

15



y

20



R_a, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ F, Cl, Br, CN y NH₂;

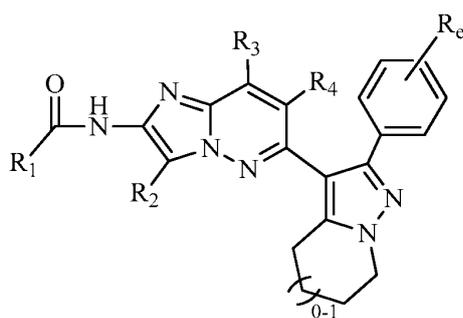
m, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

25

el resto de las variables son como se han definido en la Fórmula (IV) anterior.

En otra realización, se divulgan compuestos de Fórmula (VI) que incluyen enantiómeros, diastereómeros,
 tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

30



(VI)

en la que:

35 R₁ se selecciona entre carbociclilo sustituido con 0-5 R₁₁ y heterociclilo que comprenden átomos de carbono y de
 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, NR₉, O, S y sustituido con 0-5 R₁₁;

R₂ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, CN, arilo y heteroarilo;

R₃ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ F, Cl, Br y CN;

40 R_e' se selecciona entre F, Cl y Br;

R₉, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, -C(=O)R_b y alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e;

R₁₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, -NR_aR_a, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -
 (CH₂)_r-C₃₋₆carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_a, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -
 alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5

45

R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5

5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, SR_f y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

10 R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y

r , en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

15 Todos los aspectos de los compuestos, incluidas las definiciones de las variables individuales, se pueden combinar con otros aspectos para formar compuestos adicionales. Por ejemplo, en una realización de Fórmula (I), R_1 es heteroarilo y R_5 y R_6 conjuntamente forman un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono. En otra realización, R_1 es heteroarilo y R_5 y R_6 conjuntamente forman un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. En otra realización más, R_1 es heteroarilo y R_1 es heteroarilo y R_5 y R_6 conjuntamente forman un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono y un átomo de oxígeno.

20 Los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Dichas sales se pueden formar tal como conocen los expertos en la materia.

25 Los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) también pueden formar sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico y otros adicionales (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Dichas sales se pueden formar tal como conocen los expertos en la materia.

Además, se pueden formar iones híbridos ("sales internas").

35 Se pretende que la presente invención incluya también todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplearía.

45 Se deberá entender además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de las Fórmulas (I)-(VII) también están incluidos en el alcance de la invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Los compuestos de la invención pueden estar tanto en forma libre como en forma hidratada.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. Salvo que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchas formas geométricas de olefinas, dobles enlaces $C=N$ y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Están contempladas todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas. Cuando no se menciona específicamente ninguna configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un átomo de carbono asimétrico), entonces, se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de isómeros. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Definiciones

5 Se indican a continuación definiciones de términos usados en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término en la totalidad de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, salvo que se indique otra cosa.

10 De acuerdo con una convención usada en la técnica,



15 se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Se usa un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

20 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenos" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenos), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se han sustituido por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, f-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

30 Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

35 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo.

40 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, aunque no de forma limitativa, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. Análogamente, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S-, y similares.

45 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "carbociclo", "resto carbocíclico", o "carbociclilo" signifique cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bien bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se utiliza el término "carbociclo", "resto carbocíclico" o "carbociclilo", se pretende incluir "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos tienen uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

60 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a 15 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Los grupos arilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. Cuando un grupo arilo está sustituido con un anillo heterocíclico adicional, dicho anillo puede estar unido al arilo mediante un

átomo de carbono o un heteroátomo y dicho anillo, a su vez, está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes según permita la valencia.

5 Los términos "ariloxi", "arilamino", "arilalquilamino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfonilo", "arilheteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalquenilo" o "arilalquilsulfonilo" se refieren a arilo o un arilo sustituido unido a un átomo de oxígeno; un amino; un alquilamino; un tio; un alcanoilamino; un sulfonilo; un alcoxi; un sulfonilo; un heteroarilo o heteroarilo sustituido; un alquiltio; un carbonilo; un alquenilo; o un alquilsulfonilo, respectivamente.

10 El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, y con máxima preferencia de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro dobles enlaces.

15 El término "alquínilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, y con máxima preferencia de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro triples enlaces.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburos cíclicos saturados opcionalmente sustituidos, que contienen preferentemente de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 átomos de carbono por anillo. Los grupos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo y adamantilo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más grupos alquilo tal como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos anteriormente descritos como sustituyentes de alquilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico" pretende denotar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclicos de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado o es aromático, y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si está definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono átomo o en un átomo de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un átomo de nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se utiliza el término "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico", se pretende incluir heteroarilo.

40 Los ejemplos de heterociclos incluyen, aunque no de forma limitativa, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilino, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofurano[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizilino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizilino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

60 Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

65 Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo,

morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

- 5 Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo
10 también pueden estar presentes en el puente.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3
15 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si está definido). Los heteroátomos de nitrógeno y
20 azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p) y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a
25 cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo,
30 triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, benzoxazinilo, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo,
35 pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo y similares.

Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

- 40 El término "heteroátomos" debe incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un grupo diferente de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se
45 sustituyen 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el enlace doble formen parte (es decir, estén dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

50 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R_e, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R_e y R_e en cada caso se selecciona independientemente a partir de la definición de
55 R_e. Asimismo, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Utilidad

- 60 Los compuestos de la invención pueden usarse para modular las actividades quinasa.

Los solicitantes han descubierto que los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) tienen especial utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas a la modulación de la actividad serina/treonina quinasa, especialmente el de la caseína quinasa 1δ o la caseína quinasa 1ε. Las enfermedades, a cuyas dolencias patológicas está asociado el
65 mecanismo de activación de la caseína quinasa 1δ o la caseína quinasa 1ε, no están limitadas. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen trastornos del ritmo circadiano (incluidos trastornos del sueño), enfermedad

neurodegenerativa y trastorno proliferativo (cáncer).

En la presente memoria descriptiva, el tipo de trastorno del ritmo circadiano no está limitado. El trastorno del ritmo circadiano incluye trastorno del estado de ánimo y trastornos del sueño. Dicho trastorno del sueño es un trastorno del sueño por ritmo circadiano, y el trastorno del sueño por ritmo circadiano incluye una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastorno del sueño por cambio del turno de trabajo, síndrome del cambio de huso horario, síndrome de fase del sueño avanzado y síndrome de fase del sueño retrasado.

Por otra parte, el trastorno del sueño incluye una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en insomnio, trastorno de la respiración asociado al sueño, hipersomnias central, parasomnias, y trastorno del movimiento relacionado con el sueño. Asimismo, el trastorno del estado de ánimo anteriormente descrito se selecciona entre cualquiera de un trastorno depresivo o un trastorno bipolar, y el trastorno depresivo es un trastorno depresivo mayor. Además, el trastorno del estado de ánimo se selecciona entre cualquiera de un trastorno depresivo o un trastorno bipolar, y el trastorno bipolar se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno bipolar de tipo I o trastorno bipolar de tipo II. Aún más, los ejemplos de la enfermedad en la presente invención incluyen insomnio, trastorno de la respiración asociado al sueño, hipersomnias central, trastorno del sueño por ritmo circadiano, parasomnias, trastorno del movimiento relacionado con el sueño, y trastorno del sueño producido por otros motivos.

En la presente memoria descriptiva, el insomnio incluye insomnio psicofisiológico producido por el estrés o similares, insomnio producido por una enfermedad médica y similares. El trastorno de la respiración asociado al sueño incluye síndrome central de apnea del sueño, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación/anoxemia asociado al sueño, y similares. La hipersomnias central incluye narcolepsia, hipersomnias idiopática, hipersomnias recurrente y similares. El trastorno del sueño por ritmo circadiano incluye trastorno del sueño por cambio del turno de trabajo, síndrome del cambio de huso horario, síndrome de fase del sueño avanzado, síndrome de fase del sueño retrasado, y similares. Parasomnias incluye sonambulismo, trastorno del comportamiento del sueño REM y similares. El trastorno del movimiento asociado al sueño incluye el síndrome de piernas inquietas, trastorno del movimiento periódico de las extremidades, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el tipo de enfermedad neurodegenerativa no está limitado. Los ejemplos de enfermedad neurodegenerativa central incluyen: enfermedad neurodegenerativa producida por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o síndrome de Down; degeneración de los nervios producidos por daño física de los nervios (daño del tejido cerebral tales como contusión cerebral y lesión nerviosa producida por lesión en la cabeza y similares); y degeneración de los nervios producida por daño en los nervios posterior a isquemia o reperfusión isquémica incluye: ictus, infarto cerebral, hemorragia cerebral, isquemia cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia aneurismática, infarto de miocardio, hipoxia, anoxia y daño en los nervios producido por epilepsia (isquemia cerebral).

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar trastornos proliferativos asociados a una actividad quinasa anómala. Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" abarcan medidas tanto de respuesta como profiláxicas, bien alternativas o bien simultáneas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas de la patología, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

Por consiguiente, un aspecto de la invención es el uso de un compuesto de las Fórmulas (I) -(IV); (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con un rasgo adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas (I) -(IV); (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en el presente documento se puede aplicar como monoterapia o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Dicho tratamiento se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad junto con agentes y tratamientos antineoplásicos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) se pueden usar secuencialmente con agentes y tratamientos antineoplásicos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación cuando una formulación combinada no es adecuada.

La expresión agente "antineoplásico" incluye cualquier agente conocido que sea de utilidad para el tratamiento del cáncer incluidos los siguientes: 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglucetimidina, estramustina, medroxiprogesteronaacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, ZOLADEX®; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; inhibidores de VEGF, tales como anticuerpos dirigidos contra VEGF (AVASTIN®) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668;

- Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP- 7055; inhibidores de HER 1 y HER 2 incluyendo anticuerpos dirigidos contra HER2 (HERCEPTIN®); inhibidores de EGFR incluidos gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921 y MKI-833; inhibidores pan Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4 y GW-572016; inhibidores de Src, por ejemplo, GLEEVEC® y dasatinib; CASODEX® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifeno; inhibidores de la quinasa MEK-1, inhibidores de la quinasa MAPK, inhibidores de la quinasa PI3; inhibidores de PDGF, tales como imatinib; agentes antiangiogénicos y antivascuales que, mediante la interrupción del flujo de sangre a los tumores sólidos, convirtieron las células cancerosas en quiescentes al privarlas de nutrición; castración, que convierte en no proliferativos los carcinomas dependientes de andrógenos; inhibidores de las tirosina quinasa no de receptor y de receptor; inhibidores de la señalización de la integrina; agentes de acción sobre tubulina tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metilmetilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatepaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-*N-terc*-butiloxicarbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-*N*-debenzoil-4-O-metoxicarbonil-paclitaxel, C-4 metilcarbonato de paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17 oxabicyclo [14.1.0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona, y derivados de los mismos; otros inhibidores de CDK, inhibidores del ciclo celular antiproliferativos, epidoflotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de la topoisomerasa I, camptotecina, topotecán, SN-38; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de la glutamina, por ejemplo, DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR; y factores de crecimiento hematopoyético.
- Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melfalano, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleuquinas.

En el campo de la oncología médica, es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica, el uno o más componentes adicionales de dicho tratamiento, además del tratamiento antiproliferativo definido en el presente documento, pueden ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede abarcar tres categorías principales de agente terapéutico:

- (i) agentes antiangiogénicos que funcionan por mecanismos diferentes a los definidos anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$, angiostatina, razoxano);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), antihormonas, antiprogestágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de la testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo, finasteride), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidor de la metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento derivado de hepatocitos, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento tales como AVASTIN® (bevacizumab) y ERBITUX® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y
- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, antagonistas de purina y adenosina arabinósido de citosina); antibióticos intercalantes antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloide de la vinca tales como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como TAXOL® (paclitaxel), Taxotere (docetaxel) y nuevos agentes de microtúbulos tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina; inhibidores topoisomerasa (por ejemplo, epidoflotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del proteosoma tales como VELCADE® (bortezomib).

Como se ha indicado anteriormente, las Fórmulas (I)-(IV); (VI) compuestos de la invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Más específicamente, los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) son útiles en el tratamiento de diversos cánceres, incluidos, (aunque no de forma limitativa) los siguientes:

- carcinoma, incluidos los de la próstata, adenocarcinoma ductal pancreático, mama, colon, pulmón, ovario,

páncreas y tiroides;

- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma; y
- otros tumores, incluidos melanoma y mieloma múltiple.

5 Debido al papel fundamental de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que presente una proliferación celular anómala, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis posterior a angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas y enfermedad inflamatoria del intestino.

10 Los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) son especialmente útiles para el tratamiento de tumores que tengan una elevada incidencia de serina/treonina quinasa, tal como tumores de próstata, colon, pulmón, cerebro, tiroides y pancreáticos. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sarcomas y sarcomas pediátricos. Mediante la administración de una composición (o de una combinación) de los compuestos de la presente invención, se reduce el desarrollo de tumores en un hospedador mamífero.

15 Los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tales como la leucemia mielógena aguda) que pueden estar asociadas con rutas de transducción de la señal que pueden funcionar mediante quinasas tales como DYRK1a, CDK y GSK3 β . Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

20 Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores bien conocidos de los expertos en la materia. Estas incluyen, aunque de forma no limitativa: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Edición (1985).

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes.

35 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con vehículos hidrosolubles tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

45 Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho

dispositivo es la bomba intravenosa modelo 5400 Deltac CADD-PLUS®.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril para la administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente.

Los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) se pueden administrar por cualquier medio adecuado según la dolencia a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de fármaco a administrar. La administración tópica se prefiere en general para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico se prefiere para dolencias cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otras vías de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante pulverizador de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposómica. Se pueden administrar formulaciones en dosis unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación extendida, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o aromatizantes tal como es conocido en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de liberación prolongada, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidas en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, fabricados por compresión, o liofilizados. Las composiciones ilustrativas pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se pueden incluir excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a mucosas tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores también se pueden añadir para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ilustrativas para administración mediante aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ilustrativas para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolvente parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico u otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

Las composiciones ilustrativas para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Cuando se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto humano, la dosis diaria normalmente se determinará por prescripción médica, variando normalmente la dosis de acuerdo con la edad, peso, sexo y la respuesta del paciente individual, así como de la gravedad de los síntomas del paciente. Cantidades de dosificación ilustrativas para un mamífero pueden incluir de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de principio activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis, o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto concreto pueden variar y dependerán de diversos factores, incluidos la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración

de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la dolencia particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, con máxima preferencia especie de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por tanto, cuando el término "paciente" se usa en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, con máxima preferencia especies de mamífero, que están afectados por la mediación de los niveles de enzima proteína quinasa.

Si se formula como una dosis fija, un producto de combinación puede, por ejemplo, utilizar una dosis de los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) dentro del intervalo de dosificación anteriormente descrito y la dosificación de otro agente/tratamiento antineoplásico dentro del intervalo de dosificación autorizado para dicho agente/tratamiento antineoplásico conocido. Si una combinación de productos no es adecuada, los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) y el otro agente/tratamiento antineoplásico pueden, por ejemplo, administrarse simultánea o secuencialmente. Si se administran secuencialmente, la presente invención no está limitada a ninguna secuencia de administración en particular. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas (I)-(IV); (VI) se pueden administrar tanto antes, como después, de la administración del agente o tratamiento antineoplásico conocido.

Ensayos biológicos

20 Ensayos de la quinasa CK1 ϵ y CK1 δ

El ensayo de la quinasa se realizó en placas de 384 pocillos. El volumen final fue de 30 μ l preparados a partir de adiciones de 15 μ l de enzima, sustratos (péptido fluoreiscinado FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, MgCl₂ 30 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 22 horas y se terminó añadiendo 45 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en un instrumento Caliper LABCHIP@3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato no fosforilado y del producto fosforilado. Se calcularon los datos de la inhibición mediante comparación de las reacciones del control sin enzimas para una inhibición del 100 %, y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. La concentración final de los reactivos en el ensayo fue de CK1 ϵ o CK1 δ 200 pM, 50 μ M ATP, FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH 1,5 μ M y DMSO al 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de actividad de la quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de la CI₅₀ se derivaron mediante análisis por regresión no lineal.

35 Se ha descubierto que los siguientes compuestos tienen los valores de CI₅₀ descritos en la Tabla A cuando se midieron en los ensayos anteriormente descritos.

Tabla A

Ejemplo n.º	CK1 ϵ (CI ₅₀ , μ M)	CK1 δ (CI ₅₀ , μ M)
1	0,0037	0,0005
2	0,0024	0,0002
3	0,0051	0,0005
4	0,0013	0,0003
5	0,0047	0,0004
6	0,0023	0,0003
7	-	-
8	-	-
9	-	-
10	0,0126	0,0021
11	0,0152	0,0018
12	0,0020	0,0003
13	0,0045	0,0005
14	0,0031	0,0005
15	0,0007	0,0002
16	0,0049	0,0008
17	0,0010	0,0002
18	0,0056	0,0005
19	0,0027	0,0002
20	0,0070	0,0005
21	0,0030	0,0002
22	0,0031	0,0006
23	0,0004	0,0001

(continuación)

Ejemplo n.º	CK1ε (CI ₅₀ , μM)	CK1δ (CI ₅₀ , μM)
24	0,0029	0,0004
25	0,2423	0,0095
26	0,0073	0,0004
27	0,0036	0,0005
28	0,0025	0,0002
29	0,0060	0,0004
30	0,0065	0,0005
31	0,0011	0,0001
32	0,0015	0,0003
33	0,0019	0,0003
34	0,0065	0,0010
35	0,0008	0,0002
36	0,0012	0,0001
37	0,0140	0,0011
38	0,0049	0,0003
39	0,0046	0,0004
40	0,0103	0,0028
41	0,0205	0,0028
42	0,0095	0,0008
43	0,0240	0,0016
44	0,0139	0,0020
45	0,1542	0,0192
46	0,0025	0,0004
47	0,1455	0,0120
48	0,0056	0,0004
49	0,0073	0,0007
50	0,0093	0,0007
51	0,0123	0,0015
52	0,0077	0,0009
53	0,0041	0,0004
54	0,0026	0,0003
55	0,0024	0,0003
56	0,0040	0,0003
57	0,0017	0,0002
58	0,0027	0,0002
59	-	-
60	-	-
61	0,1374	0,0195
62	0,0013	0,0004
63	0,0012	0,0003
64	0,0039	0,0005
65	0,0047	0,0004
66	0,0053	0,0007
67	0,0036	0,0004
68	0,0036	0,0003
69	0,0279	0,0014
70	0,0273	0,0038
71	0,0290	0,0025

Métodos de preparación

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos tales como los ilustrados en los siguientes esquemas. Los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la materia. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o una persona normalmente experta en la materia puede prepararlos con facilidad. Estos esquemas son ilustrativos y en ningún caso pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para fabricar los compuestos divulgados en el presente documento. Diferentes métodos pueden ser evidentes para los expertos en la materia. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa u
- 10 orden para dar el compuesto o los compuestos.

En general, la persona que realiza el procedimiento evaluará el tiempo que se tarde en completar un procedimiento

- de reacción, preferentemente con ayuda de la información obtenida por el seguimiento de la reacción por métodos tales como HPLC o TLC. Una reacción no tiene que llegar a su finalización para que sea útil para la presente invención. Los métodos para la preparación de varios heterociclos utilizados en la presente invención se puede encontrar en los libros habituales de referencia en química orgánica, por ejemplo, Katritzky, A. R. et al., eds.,
- 5 Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Primera edición, Pergamon Press, Nueva York (1984), y Katritzky, A. R. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, Nueva York (1996).
- 10 Salvo que se especifique otra cosa, los diferentes sustituyentes de los compuestos se definen de la misma manera que para el compuesto de la invención de Fórmula (I).

Las siguientes abreviaturas se utilizan en la sección de ejemplos siguiente y en cualquier otro sitio del presente documento:

15

Ac	Acetilo
Bn	Bencilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
dba	dibencilidenoacetona
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	Hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio tribásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
MeOH	Metanol
PM	Microondas
NaBH ₄	Borohidruro sódico
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NBS	N-Bromosuccinimida
NH ₄ OAc	Acetato de amonio
NIS	N-yodosuccinimida
PPh ₃	Trifenilfosfina
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
TA	Temperatura ambiente
TEA o Et ₃ N	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Métodos de HPLC: El tiempo de retención de HPLC analítica/CL-EM notificado para cada ejemplo y compuesto intermedio utiliza uno de los siguientes métodos generales de HPLC analítica/CL-EM:

- 20 Método A: Columna SunFire C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; 10 % de Disolvente B hasta 100 % de Disolvente B; seguimiento a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, Agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 95 %, Agua al 5 %, TFA al 0,05 %).
- Método B: Columna XBridge Phenyl (4,6 x 150) mm, 3,5 μ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; 10 % de Disolvente B hasta 100 % de Disolvente B; seguimiento a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, Agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 95 %, Agua al 5 %, TFA al 0,05 %).
- 25 Método C: Columna SunFire C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; 100 % de Disolvente A hasta 100 % de Disolvente B y mantenimiento a 100 % de Disolvente B durante 5 min. Seguimiento a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, Agua al 95 %, TFA al 0,05 % Disolvente B: Acetonitrilo al 95 %, Agua al 5 %, TFA al 0,05 %).
- 30 Método D: Columna XBridge Phenyl (4,6 x 150) mm, 3,5 μ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; 100 % de Disolvente A hasta 100 % de Disolvente B y mantenimiento a 100 % de Disolvente B durante 5 min. Seguimiento a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, Agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B:

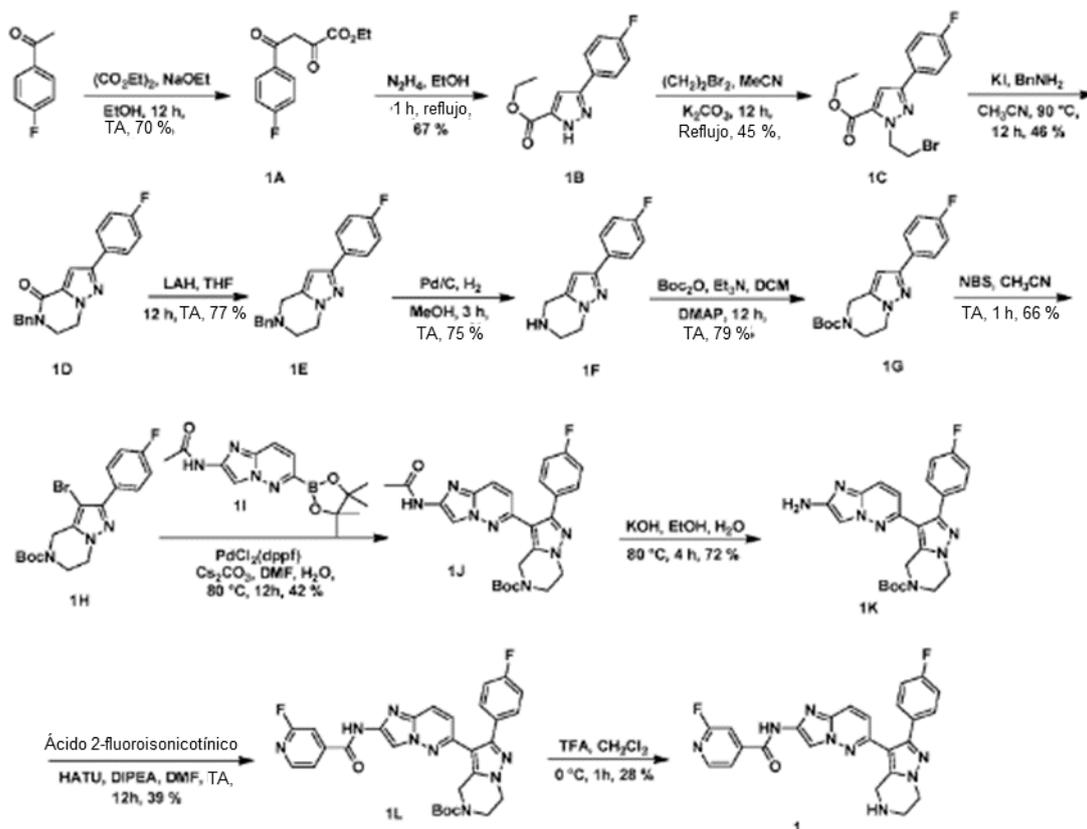
Acetonitrilo al 95 %, Agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método E: Columna SunFire C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 30 min; 10 % de Disolvente B hasta 100 % de Disolvente B y mantenimiento a 100 % de Disolvente B durante 5 min. Seguimiento a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, Agua al 95 %, TFA al 0,05 % Disolvente B: Acetonitrilo al 95 %, Agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método F: Columna XBridge Phenyl (4,6 x 150) mm, 3,5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 30 min; 10 % de Disolvente B hasta 100 % de Disolvente B y mantenimiento a 100 % de Disolvente B durante 5 min. Seguimiento a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, Agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 95 %, Agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

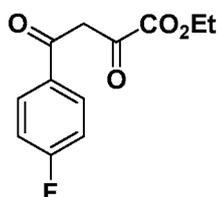
Método G: Columna Eclipse XDB C18 (150 x 4,6) mm, 3,5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 18 min; 10 % de Disolvente B hasta 100 % de Disolvente B y mantenimiento a 100 % de Disolvente B durante 5 min. Seguimiento a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: NH_4OAc 10 mM en agua, Disolvente B: Acetonitrilo).

Esquema 1



15

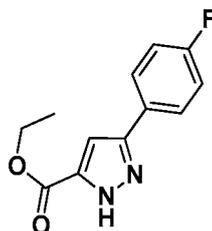
Intermedio 1A: 4-(4-Fluorofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo



A una solución de etóxido sódico (351 ml, 21 % en etanol, 1629 mmol) se añadió 1-(4-fluorofenil) etanona (150 g, 1086 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 10 min. Se añadió oxalato de dietilo (156 ml, 1140 mmol) en etanol (100 ml) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1,5 N y el sólido se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 750 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró proporcionando el Intermedio 1A (180 g, 70 %), que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

EM(ES): $m/z = 237$ [M-H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 15,2 (s a, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,42 (c, $J = 7,15$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H).

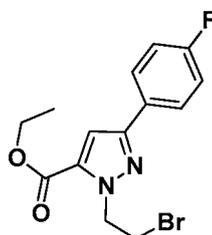
Intermedio 1B: 3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 5 A una solución del Intermedio 1A (120 g, 504 mmol) en etanol (1200 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (25.7 ml, 529 mmol) lentamente, y la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se vertió sobre agua enfriada con hielo y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 1B (80 g, 67 %). EM(ES): $m/z = 235 [M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,75 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,42 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10

Intermedio 1C: 1-(2-Bromoetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 15 A una solución del Intermedio 1B (135 g, 576 mmol) y carbonato de potasio (159 g, 1153 mmol) en acetonitrilo (1400 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (59,6 ml, 692 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. El acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO usando una columna REDISEP® de 880 g con metanol al 1 % en cloroformo como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar el Intermedio 1C (90 g, 45 %). EM(ES): $m/z = 343 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 4,96 (t, $J = 6,34$ Hz, 2H), 4,36 (c, $J = 7,11$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 6,34$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H).

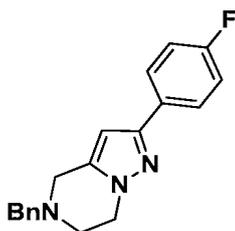
20

25 Intermedio 1D: 5-Bencil-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



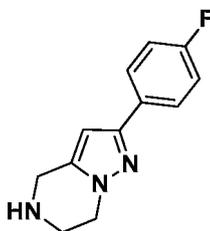
- 30 A una solución del Intermedio 1C (80 g, 234 mmol) y yoduro de potasio (78 g, 469 mmol) en acetonitrilo (800 ml) se añadió bencilamina (28.2 ml, 258 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. El acetonitrilo se eliminó a presión reducida, el producto en bruto se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con metanol al 1-2 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 1D (35 g, 46 %).
- 35 EM(ES): $m/z = 322 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,71 - 7,83 (m, 2H), 7,29 - 7,42 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,32 - 4,40 (m, 2H), 3,63 - 3,75 (m, 2H).

Intermedio 1E: 5-Bencil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



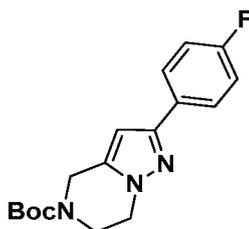
5 A una solución en agitación del Intermedio ID (23,00 g, 71,6 mmol) en THF (230 ml) bajo atmósfera de N₂ a -10 °C se añadió LAH (59,6 ml, solución 2,4 M en THF, 143 mmol), y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con dietil éter (2 x 150 ml) y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con dietil éter, y se secó para proporcionar el Intermedio IE (17 g, 77 %). EM(ES): m/z = 308 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 - 7,82 (m, 2H), 7,31 - 7,47 (m, 5H), 7,01 - 7,14 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,22 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Intermedio 1F: 2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



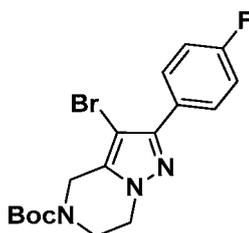
15 A una solución desgasificada del Intermedio IE (17 g, 55,3 mmol) en metanol (170 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,94 g, 2,77 mmol) y se agitó bajo presión de una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®, se lavó con metanol (500 ml) y se concentró. El residuo se trituró con dietil éter (2 x 100 ml) y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con dietil éter (200 ml) y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio IF (9 g, 75 %). EM(ES): m/z = 218 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,73 - 7,87 (m, 2H), 7,13 - 7,28 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,02 (t, J = 5,57 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,16 (t, J = 5,57 Hz, 2H).

Intermedio 1G: 2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



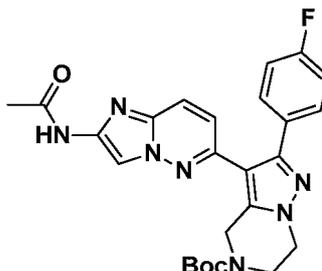
25 A una solución en agitación del Intermedio IF (9,50 g, 43,7 mmol) y trietilamina (18,29 ml, 131 mmol) en DCM (80 ml) se añadió Boc₂O (19,09 g, 87 mmol) y DMAP (0,534 g, 4,37 mmol). La agitación se continuó a TA durante 12 h. El DCM se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante ISCO usando una columna REDISEP® de 120 g con metanol al 1-2 % en cloroformo como eluyente. Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 1G (11 g, 79 %). EM(ES): m/z = 318 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,75 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio 1H: 3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



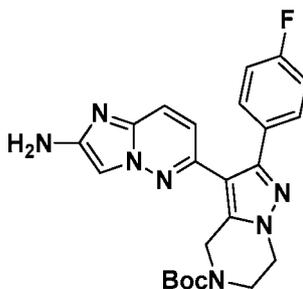
A una solución del Intermedio IF (6,0 g, 18,91 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (3,36 g, 18,91 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con metanol al 1-2 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 1H (5 g, 66 %). EM(ES): $m/z = 396 [M+H]^+$; RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,80 - 7,93 (m, 2H), 7,07 - 7,21 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,17 - 4,27 (m, 2H), 3,90 - 3,99 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Intermedio 1J: 3-(2-Acetamidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del Intermedio 1H (4.0 g, 10,09 mmol), éster de boronato 1I (7,62 g, 25,2 mmol), carbonato de cesio (9,87 g, 30,3 mmol) en DMF (3 ml) y agua (12 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió PdCl₂(dppf) (0,443 g, 0,606 mmol). La reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min. y se calentó a 80 °C durante 12 h. El DMF se eliminó con alto vacío, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de CELITE®. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con metanol al 3 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 1J (2,1 g, 42 %). EM(ES): $m/z = 492 [M+H]^+$; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,40, 0,57 Hz, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 2H), 7,17 - 7,32 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 9,40 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,24 (t, *J* = 5,26 Hz, 2H), 3,86 - 4,00 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

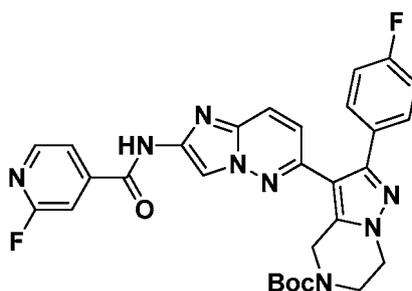
Intermedio 1K: 3-(2-Amidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución en agitación del Intermedio 1J (0,45 g, 0,916 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadieron gránulos de hidróxido potásico (0,257 g, 4,58 mmol) y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 4 h. Los compuestos volátiles se eliminaron, se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 1K (0,3 g, 72 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 - 7,49 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 9,22 Hz, 1H), 4,84 - 5,01 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 5,21 Hz, 2H), 3,93 - 4,01 (m, 2H), 1,58 (s, 9H).

Intermedio 1L: 3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

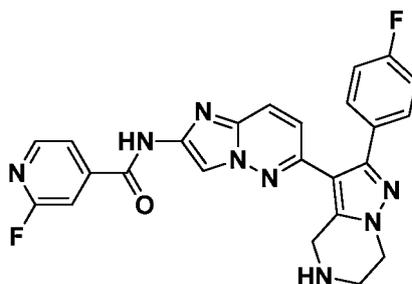
40



5 A una solución en agitación del Intermedio 1K (0,80 g, 1,780 mmol) y ácido 2-fluoroisonicotínico (0,50 g, 3,56 mmol) en DMF (18 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadieron HATU (1,35 g, 3,56 mmol) y DIPEA (0,93 ml, 5,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. El DMF se eliminó con alto vacío y el producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con metanol al 2 - 3 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 1L (0,4 g, 39 %). EM(ES): m/z = 573 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,86 (s, 1H), 8,42 - 8,54 (m, 2H), 7,93 - 8,02 (m, 2H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,19 - 7,32 (m, 2H), 6,84 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,18 - 4,34 (m, 2H), 3,84 - 4,01 (m, 2H), 1,43 - 1,52 (m, 9H).

10 Compuesto 1: 2-Fluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a] pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida

15



20 A una solución del Intermedio 1L (50 mg, 0,087 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió ácido trifluoroacético (0,020 ml, 0,262 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, los compuestos volátiles eliminaron a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 1 (0,012 g, 28 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): m/z = 473 [M+H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 5,65 min y 6,31 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,84 (s, 1H), 8,43 - 8,48 (m, 2H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,78, 5,52 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,09 - 4,15 (m, 4H), 3,21 (t, J = 5,27 Hz, 2H).

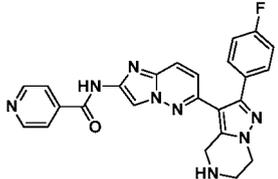
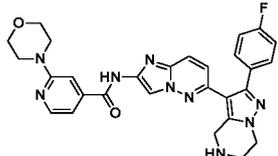
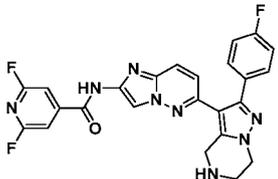
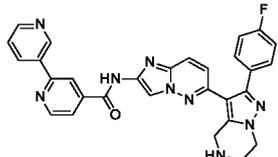
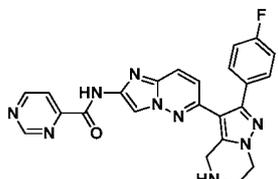
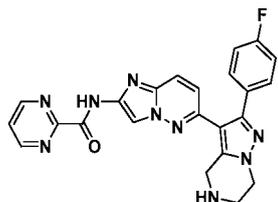
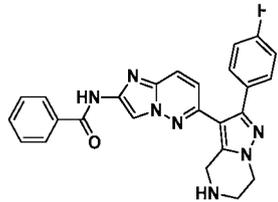
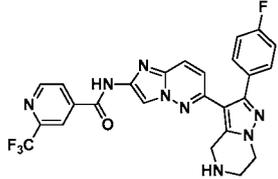
25 Los Compuestos mostrados en la Tabla 1 se han preparado de forma similar al Compuesto 1 por acoplamiento del Intermedio 1K con diversos ácidos carboxílicos seguido por desprotección del grupo BOC.

30

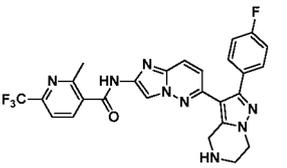
Tabla 1

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
2		N-(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a] pirazin-3-il)imidazo[1,2-b] piridazin-2-il)-4-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxamida	552	5,49 9,99	B C

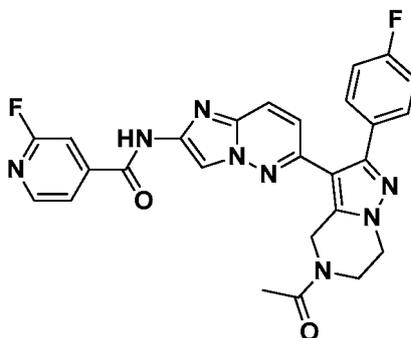
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
3		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	453[M-H]	4,47 5,15	A B
4		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida	583[M-H]	4,73 5,53	A B
5		2,6-Difluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	491	6,58 7,63	A B
6		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	532	10,17 11,63	C D
7		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidina-4-carboxamida	456	5,22 6,03	A B
8		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)pirimidina-2-carboxamida	456	5,79 10,09	B C
9		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzamida	454	6,07 7,00	A B
10		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida	521[M-H]	6,42 9,38	A G

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
11		N-(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida	537	6,45 7,48	A B

Compuesto 12: N-(6-(5-Acetil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida



5

A una solución en agitación del Compuesto 1 (25 mg, 0,053 mmol) y ácido acético (3.18 mg, 0,053 mmol) en DMF (0.5 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadieron HATU (40,2 mg, 0,106 mmol) y DIPEA (0,028 ml, 0,159 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. El DMF se eliminó con alto vacío, el producto en bruto se diluyó con agua, y la capa acuosa se volvió a extraer con cloroformo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 12 (12 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(ES): *m/z* = 513 [M-H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 8,38 min y 7,85 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,85 (s a, 1H), 8,41 - 8,55 (m, 2H), 7,92 - 7,99 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 4,91 - 5,04 (m, 2H), 4,23 - 4,39 (m, 2H), 4,05 (s a, 2H), 2,14 - 2,19 (m, 2H).

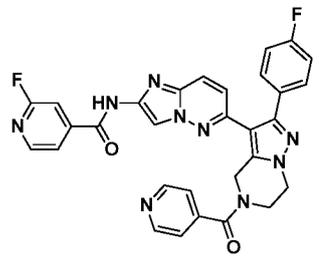
10

15

Los Compuestos mostrados en la Tabla 2 se han preparado análogamente a 12 por acoplamiento del Compuesto 1 y varios ácidos carboxílicos.

20

Tabla 2

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
13		2-Fluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	577,7	8,44	G

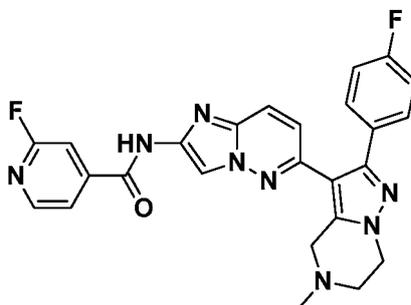
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
14		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(5-(4-fluorobenzoyl)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	593[M-H]	15,73 14,18	E F
15		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	581[M-H]	15,17 13,71	E F
16		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-(4,4,4-trifluorobutanoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	595[M-H]	16,00 14,35	E F
17		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-pivaloil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	557	16,78 14,98	E F
18		<i>N</i> -(6-(5-(3,4-Difluorobenzoyl)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida	611 [M-H]	10,47 9,66	A B
19		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(5-(3-fluorobenzoyl)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	593[M-H]	10,25 9,48	A B

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
20		2-Fluoro-N-(6-(5-(2-fluoroisonicotinoyl)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	594[M-H]	9,39 8,80	A B
21		2-Fluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-5-nicotinoyl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	576[M-H]	7,47 7,34	A B
22		2-Fluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-5-isobutiril-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	541[M-H]	9,61 8,79	A B
23		2-Fluoro-N-(6-(5-(2-fluorobenzoil)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	595	16,29 15,05	E F
24		N-(6-(5-(2-Cianoacetil)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida	540	8,02 8,07	A B
25		2-Fluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-5-pivaloil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	571[M-H]	11,62 10,65	A B

Compuesto 26: 2-Fluoro-*N*-(6-(2-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-*a*]pirazin-3-il)imidazo [1,2-*b*]piridazin-2-il)isonicotinamida



5

A una solución en agitación del Compuesto 1 (20 mg, 0,042 mmol) y paraformaldehído (6,36 mg, 0,212 mmol) en metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (3,99 mg, 0,063 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 26 (0,005 g, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): *m/z* = 485 [M+H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 6,46 min y 5,76 min (Métodos HPLC B y E, respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,83 (s, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 2H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,41 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,41 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 5,40 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,95 (t, *J* = 5,43 Hz, 2H), 2,46 (s, 4H).

15

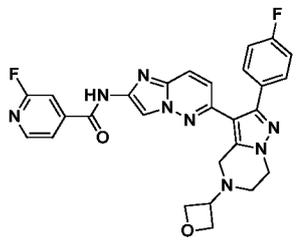
Los Compuestos mostrados en la Tabla 3 se han preparado análogamente al Compuesto 26 mediante aminación reductora del Compuesto 1 con varios compuestos de carbonilo.

Tabla 3

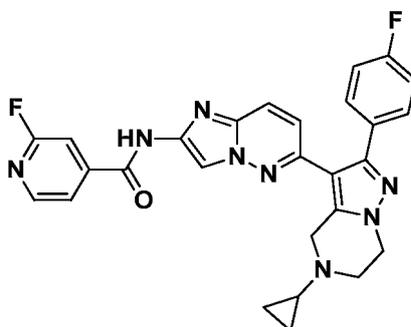
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
27		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5- <i>a</i>]pirazin-3-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-2-il)isonicotinamida	569	9,76	A
				9,17	B
28		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-(3-fluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5- <i>a</i>]pirazin-3-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-2-il)isonicotinamida	533	5,70	A
				6,67	B
29		<i>N</i> -(6-(5-Ciclobutil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida	527	5,57	A
				6,70	B

20

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
30		2-Fluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	529	8,04	A
				7,73	B

Compuesto 31: *N*-(6-(5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida

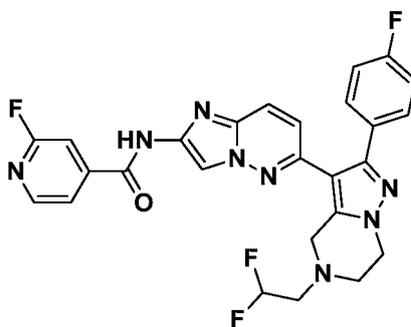


5

A una solución en agitación del Compuesto 1 (25 mg, 0,053 mmol) en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadieron NaBH₄ (4,0 mg, 0,106 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (18,45 mg, 0,106 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 31 en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 36 %). EM(ES): *m/z* = 511 [M-H]; Tiempo de ret. del HPLC 7,57 min y 7,53 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,84 (s, 1H), 8,47 (t, *J* = 2,51 Hz, 2H), 7,92 - 7,99 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 2,03 (dt, *J* = 6,40, 3,07 Hz, 1H), 0,52 - 0,58 (m, 2H), 0,42 - 0,48 (m, 2H).

20

Compuesto 32: *N*-(6-(5-(2,2-Difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida



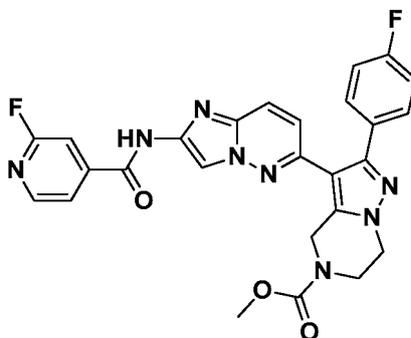
25

A una solución en agitación del Compuesto 1 (25 mg, 0,053 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (16,99 mg, 0,079 mmol) y DIPEA (0,018 ml, 0,106 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante la noche. La finalización de la reacción se controló por CLEM. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 32 en forma de un sólido de color amarillo pálido (17 mg, 60 %). EM(ES): *m/z* = 537 [M+H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 16,28 min y 14,75 min (Métodos HPLC E y F, respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

30

11,84 (s, 1H), 8,45 - 8,51 (m, 2H), 7,92 - 7,99 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 6,09 - 6,41 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,09 (td, $J = 15,44, 4,27$ Hz, 2H).

- 5 Compuesto 33: 3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de metilo



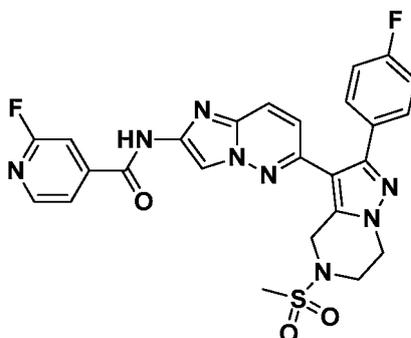
- 10 A una solución en agitación del Compuesto 1 (25 mg, 0,053 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,028 ml, 0,159 mmol) y carbonoclorhidrato de metilo (15,00 mg, 0,159 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h., se diluyó con agua y extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 33 en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 36 %). EM(ES): $m/z = 531$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tiempo de ret. del HPLC 9,57 min y 13,6 min (Métodos HPLC A y F, respectivamente). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,86 (s a, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 2H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,25 - 4,31 (m, 2H), 3,99 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H).

- 20 El Compuesto mostrado en la Tabla 4 se ha preparado análogamente al Compuesto 33 por reacción del Compuesto 1 con cloroformiato de isopropilo.

Tabla 4

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Tiempo de ret. (min)	Método de HPLC
34		3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de isopropilo	559	17,35 15,54	E F

- 25 Compuesto 35: 2-Fluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-5-(metilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida



- 30 A una solución en agitación del Compuesto 1 (25 mg, 0,053 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (12,12 mg, 0,106 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió DIPEA (0,018 ml, 0,106 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y la capa

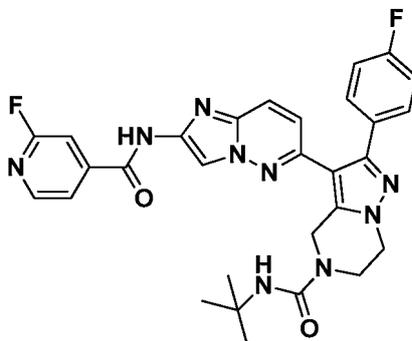
acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 35 en forma de un sólido de color amarillo pálido (15 mg, 51 %). EM(ES): m/z = 551 [M+H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 9,26 min y 8,92 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,79 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,37 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 5 se han preparado análogamente a 35 por acoplamiento del Compuesto 1 con varios cloruros de sulfonilo.

Tabla 5

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
36		<i>N</i> -(6-(5-(Ciclopropilsulfonil)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b] piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida	577	15,80 14,91	E F
37		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	629[M-H]	18,12 16,82	E F
38		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	629[M-H]	18,17 16,82	E F
39		2-Fluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-5-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	617	9,08 8,85	A B
40		<i>N</i> -(6-(5-(Bencilsulfonil)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-b] piridazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida	625[M-H]	10,88 10,43	A B

Compuesto 41: *N*-(*tert*-Butil)-3-(2-(2-fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4H)-carboxamida



5

A una solución en agitación del Compuesto 1 (20 mg, 0,042 mmol) en DMF (0.5 ml), se añadió *tert*-butilisocianato (4.20 mg, 0,042 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. Se añadió agua y el producto en bruto separado se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 41 (0,013 g, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(ES): $m/z = 572 [M+H]^+$; Tiempo de ret. del HPLC 16,68 min y 14,80 min (Métodos HPLC E y F, respectivamente). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,45 - 8,52 (m, 2H), 7,94 - 8,00 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 5,02$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

10

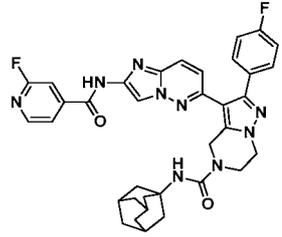
Los Compuestos mostrados en la Tabla 6 se han preparado análogamente al Compuesto 41 por acoplamiento del Compuesto 1 con varios isocianatos.

15

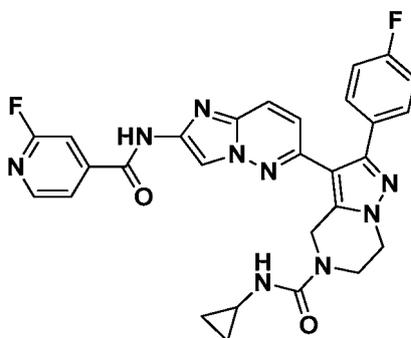
Tabla 6

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
42		3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-5 (4H)-carboxamida	558	15,15 1308	E F
43		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(2-(2-fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-5 (4H)-carboxamida	598	17,50 15,01	E F
44		<i>N</i> -Ciclopentil-3-(2-(2-fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-5 (4H)-carboxamida	584	10,34 9,51	A B

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
45		N-(Adamantan-1-il)-3-(2-(2-fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida	650	12,56 11,11	A B

Compuesto 46: N-Ciclopropil-3-(2-(2-fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida

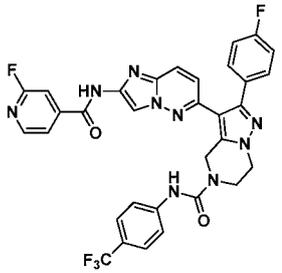


5

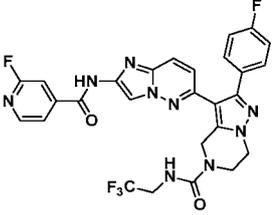
A una solución en agitación de ciclopropilamina (7.25 mg, 0,127 mmol) en DCM (2 ml) y trietilamina (0,018 ml, 0,127 mmol) a 0 °C se añadió trifosgeno (18.84 mg, 0,063 mmol) en DCM y se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A continuación, el Compuesto 1 (30 mg, 0,063 mmol) disuelto en DMF (1 ml) se añadió gota a gota y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua; la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 46 (0,013 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): *m/z* = 556 [M+H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 9,04 min y 8,52 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,21 Hz, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,88, 5,55 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,91 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,41 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 5,33 Hz, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,36 Hz, 2H), 0,57 (dd, *J* = 6,84, 2,13 Hz, 2H), 0,41 (dd, *J* = 3,80, 2,35 Hz, 2H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 7 se han preparado análogamente al Compuesto 46 por acoplamiento del Compuesto 1 con isocianatos generados *in-situ* a partir de diversas aminas.

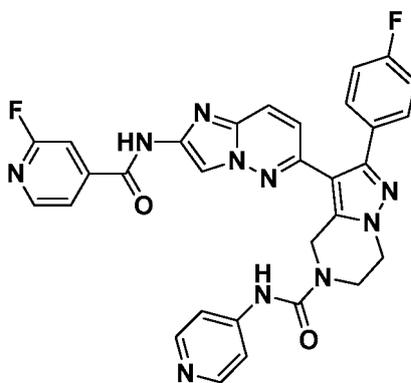
Tabla 7

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
47		3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida	660	11,61 10,72	A B

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
48		3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida	598	9,79 9,25	A B

Compuesto 49: 3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(piridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida



5

A una solución en agitación de ácido isonicotínico (6,51 mg, 0,053 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió trietilamina (0,015 ml, 0,106 mmol) y difenilfosforil azida (0,023 ml, 0,106 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a TA, El Compuesto 1 (25 mg, 0,053 mmol) disuelto en DMF (1 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 12 h, diluido con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 49 (0,005 g, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): m/z = 591 [M-H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 6,56 min y 7,57 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,85 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,21 Hz, 1H), 8,30 - 8,37 (m, 2H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,21 Hz, 2H), 4,07 - 4,15 (t, J = 5,21 Hz, 2H).

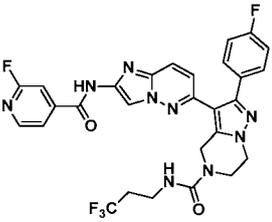
10

15

Los Compuestos mostrados en la Tabla 8 se han preparado análogamente al Compuesto 49 por acoplamiento del Compuesto 1 con isocianatos generados *in-situ* a partir de diversos ácidos carboxílicos.

20

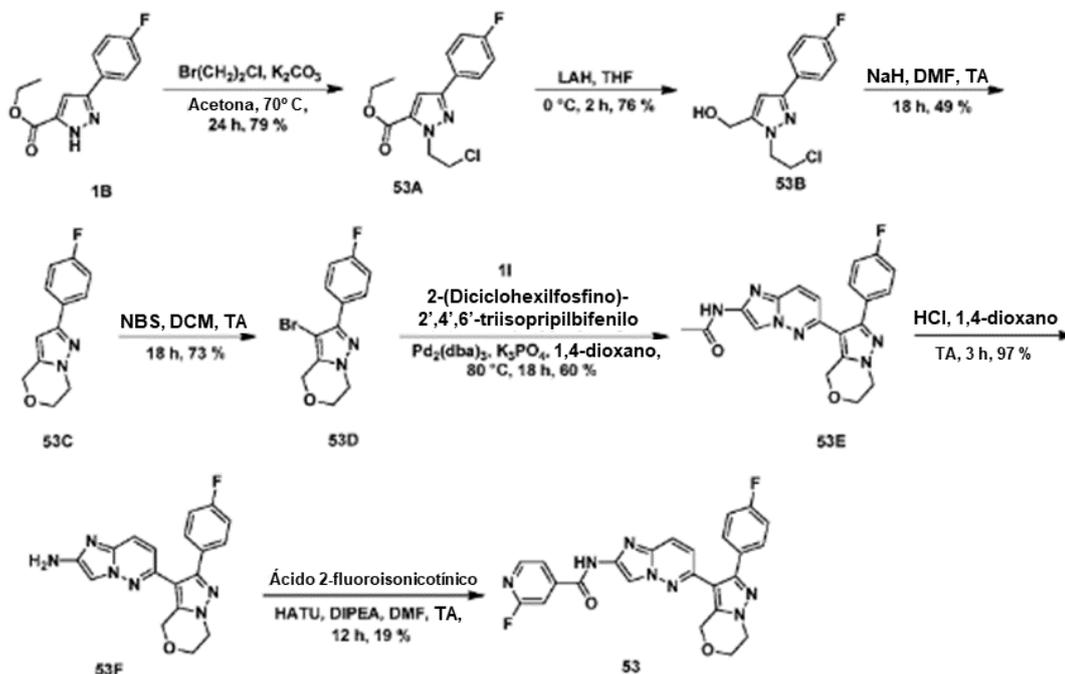
Tabla 8

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
50		3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida	610[M-H]	10,13 9,48	A B

(continuación)

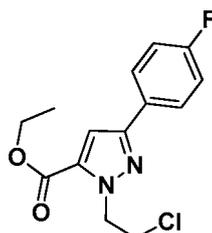
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
51		3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida	624	10,00 9,42	A B
52		3-(2-(2-Fluoroisonicotinamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-N-(1-metilciclopropil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxamida	568 [M-H]	9,57 8,88	A B

Esquema 2



Intermedio 53A: 1-(2-Cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

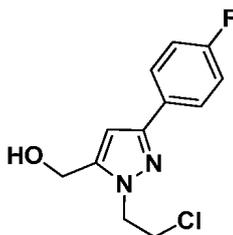
5



A una solución del Intermedio 1B (0.5 g, 2,135 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,885 ml, 10,67 mmol) en acetona

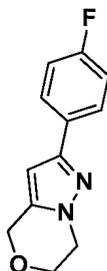
(10 ml) se añadió K_2CO_3 (0,885 g, 6,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 h. La acetona se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto como un sólido de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 53A (0,5 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM(ES): $m/z = 297 [M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,79 (dd, $J = 8,95, 5,36$ Hz, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 4,95 (t, $J = 6,66$ Hz, 2H), 4,41 (c, $J = 7,13$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 6,66$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H).

10 Intermedio 53B: (1-(2-Cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol



15 A una solución del Intermedio 53A (12 g, 42,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C se añadió LAH (16,98 ml, solución 2,4 M en THF, 42,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaOH al 10 %, se filtró a través de CELITE® y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 53B (9,5 g, 76 %) en forma de un sólido de color crema, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 255 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,70 - 7,79 (m, 2H), 7,02 - 7,13 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 5,71$ Hz, 2H), 4,51 (t, $J = 6,31$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 6,27$ Hz, 2H), 1,73 - 1,83 (m, 1H).

Intermedio 53C: 2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina



25 A una solución del Intermedio 53B (9,5 g, 37,3 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió NaH (suspensión al 60 %, 1,492 g, 37,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto como un semisólido de color marrón. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 53C (4 g, 49 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 219 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 12,45 - 12,54 (m, 2H), 11,80 - 11,89 (m, 2H), 11,02 (t, $J = 0,75$ Hz, 1H), 9,64 (d, $J = 0,44$ Hz, 2H), 8,97 - 9,06 (m, 2H), 8,86 - 8,95 (m, 2H).

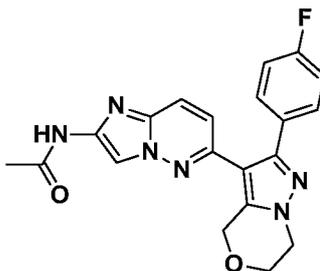
Intermedio 53D: 3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4] oxazina



40

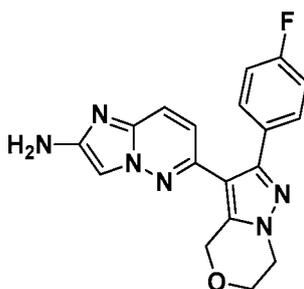
A una solución del Intermedio 53C (1,2 g, 5,50 mmol) en DCM (20 ml) se añadió NBS (1,028 g, 5,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El DCM se eliminó a presión reducida, y el residuo se trituró con agua y el producto sólido obtenido se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua para obtener el compuesto en bruto en forma de un sólido de color crema. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 53D (1,2 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 299$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,81 - 7,92 (m, 2H), 7,06 - 7,20 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,18 - 4,22 (m, 2H), 4,11 - 4,16 (m, 2H).

10 Intermedio 53E: *N*-(6-(2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)acetamida



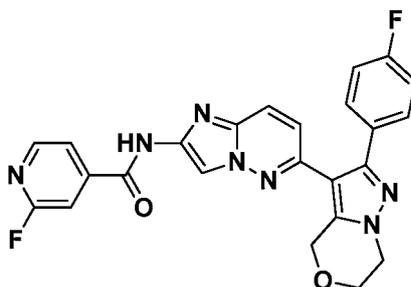
15 A una solución del Intermedio 53D (200 mg, 0,673 mmol), Intermedio 1I (610 mg, 2,019 mmol), y K_3PO_4 (428 mg, 2,019 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (61,6 mg, 0,067 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo) (64,2 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se desgaseó durante 15 min. y se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 53E (0,16 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 393$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 9,41, 0,63$ Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 9,41$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,22 - 4,29 (m, 2H), 4,13 - 4,20 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

Intermedio 53F: 6-(2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-amina



30 A una solución del Intermedio 53E (150 mg, 0,382 mmol) en MeOH (1 ml) a 0 °C se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,434 ml, 5,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, el residuo se basificó hasta pH ~8,0 usando una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ al 10 %, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el Intermedio 53F (0,13 g, 97 %) en bruto en forma de un sólido de color amarillo. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 351$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,44 - 7,57 (m, 3H), 7,19 - 7,29 (m, 3H), 6,58 (d, $J = 9,16$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,20 - 4,27 (m, 2H), 4,11 - 4,18 (m, 2H).

40 Intermedio 53: 2-Fluoro-*N*-(6-(2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4] oxazin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)isonicotinamida



Una solución de ácido 2-fluoroisonicotínico (45,3 mg, 0,321 mmol), HATU (122 mg, 0,321 mmol) y DIPEA (0,067 ml, 0,385 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 15 min., y después se añadió el Intermedio 53F (45 mg, 0,128 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un residuo de color marrón oscuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 53 (0,012 g, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(ES): *m/z* = 474 [M+H]⁺; Tiempo de ret. del HPLC 9,74 min y 8,67 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,83 (s, 1H), 8,44 - 8,50 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 5,02 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,91 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 5,27 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 5,02 Hz, 2H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 9 se han preparado análogamente al Compuesto 53 por acoplamiento del Compuesto 53F con varios ácidos carboxílicos.

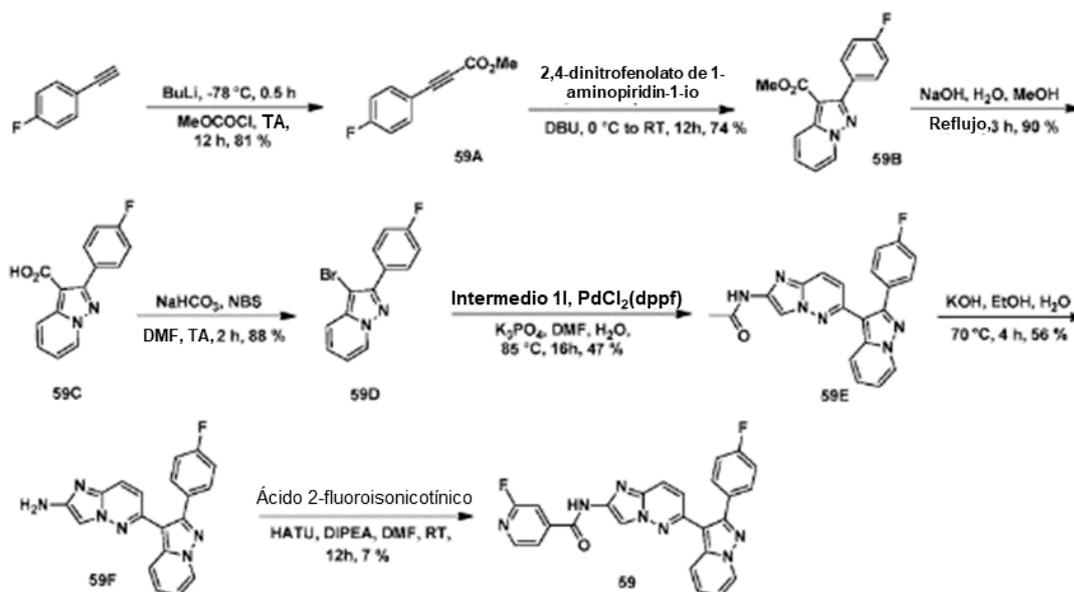
Tabla 9

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M-H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
54		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	454	6,76 6,63	A B
55		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida	539	6,94 7,14	A B
56		2,6-Difluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	490	10,86 9,67	A B
57		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	530	6,71 7,224	A B

(continuación)

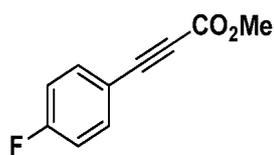
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M-H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
58		2-Amino-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	469	5,72 6,39	A B

Esquema 3



Intermedio 59A: 3-(4-Fluorofenil)propiolato de metilo

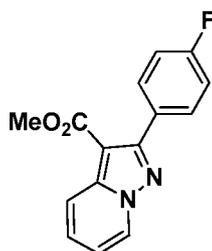
5



A una solución de 1-etinil-4-fluorobenceno (2 g, 16,65 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió n-butil litio (7,99 ml, 19,98 mmol) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación se añadió carbonoclorhidrato de metilo (1,89 g, 19,98 mmol) en THF (5 ml) y la agitación se continuó a -78 °C durante 30 min. y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 59A (2,4 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,57 - 7,65 (m, 2H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

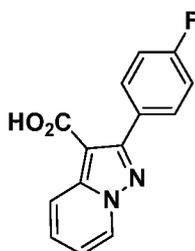
Intermedio 59B: 2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo

20



5 A una solución en agitación de 2,4-dinitrofenolato de 1-aminopiridin-1-ío (3,7 g, 13,30 mmol) y el Intermedio 59A (2,4 g, 13,47 mmol) en THF (25 ml) se añadió DBU (4,06 ml, 26,9 mmol) gota a gota a 0 °C durante un periodo de 10 min. y la solución resultante de color marrón se agitó a TA durante 12 h. El THF se eliminó completamente a presión reducida, el producto en bruto se diluyó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar Intermedio 59B (2,7 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM(ES): $m/z = 271$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,52 (dd, $J = 6,90, 1,07$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,94, 1,04$ Hz, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 7,43 (ddd, $J = 8,97, 6,90, 1,07$ Hz, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 6,98 (td, $J = 6,89, 1,22$ Hz, 1H), 3,82 - 3,89 (m, 3H).

15 Intermedio 59C: Ácido 2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



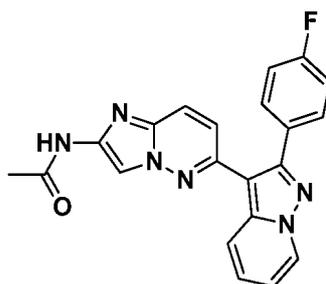
20 Una solución del Intermedio 59B (2,70 g, 9,99 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (9,99 ml, 19,98 mmol) y metanol (30 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. El metanol se eliminó a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 1,5 N. El sólido separado se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 59C (2,3 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 257$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (dt, $J = 6,89, 1,01$ Hz, 1H), 8,16 (dt, $J = 8,90, 1,22$ Hz, 1H), 7,77 - 7,89 (m, 2H), 7,58 (ddd, $J = 8,95, 6,92, 1,09$ Hz, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (td, $J = 6,89, 1,42$ Hz, 1H).

25 Intermedio 59D: 3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina



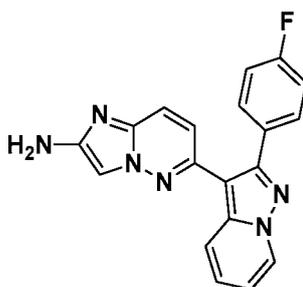
30 A una solución del Intermedio 59C (1 g, 3,90 mmol) y bicarbonato de sodio (0,984 g, 11,71 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió NBS (0,695 g, 3,90 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 59D (1 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 290$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (d, $J = 6,99$ Hz, 1H), 7,97 - 8,10 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 3H), 7,05 (td, $J = 6,88, 1,35$ Hz, 1H).

35 Intermedio 59E: N-(6-(2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-íl)imidazo[1,2-b]piridazin-2-íl)acetamida



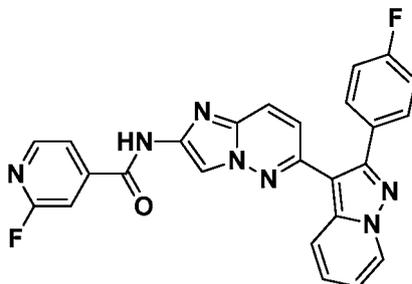
5 A una solución desgasificada del Intermedio 59D (0,8 g, 2,75 mmol), Intermedio 11 (2,08 g, 6,87 mmol) y K_3PO_4 (1,436 g, 8,24 mmol) en DMF (8 ml) y agua (0.8 ml) se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0,121 g, 0,165 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. y se agitó a 85 °C durante 16 h. El DMF se eliminó al vacío y el producto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se filtró. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con metanol al 3 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar Intermedio 59E (0,5 g, 47%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(ES): $m/z = 387 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,88 (s, 1H), 8,86 (dt, $J = 6,92, 1,00$ Hz, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 8,15 (dt, $J = 8,96, 1,17$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 9,41, 0,63$ Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,48 (ddd, $J = 8,96, 6,79, 1,07$ Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,13 (td, $J = 6,85, 1,35$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,41$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H).

15 Intermedio 59F: 6-(2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina



20 A una solución del Intermedio 59E (0,30 g, 0,776 mmol) en etanol (6 ml) se añadió hidróxido de potasio (218 mg, 3,88 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 4 h. El etanol se eliminó con alto vacío, el residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 59F (0,15 g, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(ES): $m/z = 345 [M+H]^+$. Este se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Intermedio 59: 2-Fluoro-N-(6-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo [1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida



30 A una solución del Intermedio 59F (50 mg, 0,145 mmol), ácido 2-fluoroisonicotínico (41,0 mg, 0,290 mmol) y HATU (110 mg, 0,290 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,076 ml, 0,436 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 59 (0,005 g, 7%) en forma de un sólido de color amarillo. EM(ES): $m/z = 466 [M-H]^+$; Tiempo de ret. del HPLC 18,00 min y 15,44 min (Métodos de HPLC C y D, respectivamente); RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,88 (d, $J = 6,96$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,15$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,91$ Hz, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,69 - 7,74 (m, 2H), 7,51 (ddd, $J = 9,00, 6,84, 1,04$ Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,15 (td, $J = 6,85, 1,35$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 9,41$ Hz, 1H).

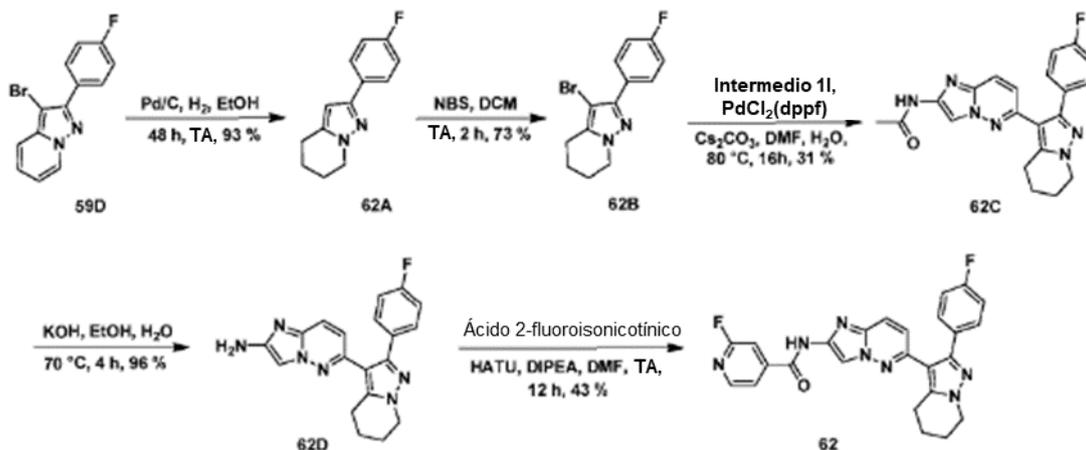
Los Compuestos descritos en la Tabla 10 (no de acuerdo con la invención) se sintetizaron análogamente al Compuesto 59 haciendo reaccionar el Compuesto 59F con los correspondientes ácidos carboxílicos.

Tabla 10

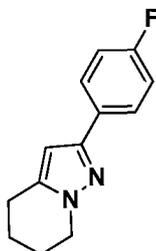
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
60		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	450	7,95 7,87	A B
61		2,6-Difluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	486	16,74 15,29	E F

5

Esquema 4



Intermedio 62A: 2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



10

A una solución del Intermedio 59D (0,8 g, 2,75 mmol) en etanol (15 ml) en un autoclave se añadió Pd 10 %/C (0,292 g, 0,275 mmol) y se agitó a TA bajo presión de 5 Kg/cm² durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio 62A (0,55 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): m/z = 217 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,82 - 7,91 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,09 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,43 Hz, 2H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 1,88 - 1,96 (m, 2H).

15

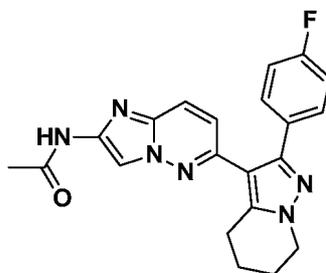
Intermedio 62B: 3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina

20



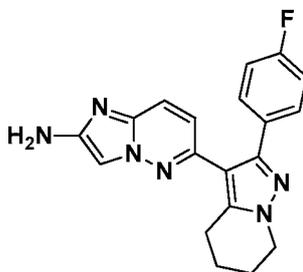
5 A una solución del Intermedio 62A (0,65 g, 3,01 mmol) en DCM (10 ml) se añadió NBS (0,535 g, 3,01 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 15 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 62B (0,65 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM(ES): $m/z = 297 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,82 - 7,91 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 4,16 (t, $J = 6,09$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 6,43$ Hz, 2H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 1,88 - 1,96 (m, 2H).

Intermedio 62C: *N*-(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)acetamida



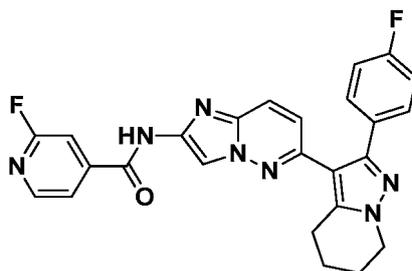
15 A una solución desgasificada del Intermedio 62B (0,12 g, 0,407 mmol), Intermedio 11 (0,307 g, 1,016 mmol) y carbonato de cesio (0,397 g, 1,220 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se añadió aducto $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0,017 g, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. y se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 62C (0,05 g, 31 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 391 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,00 - 7,08 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 9,41$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 6,12$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 - 2,17 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H).

Intermedio 62D: 6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina



30 A una solución del Intermedio 62C (0,035 g, 0,090 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió KOH (0,025 g, 0,448 mmol) en agua (0,5 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. El etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se reconstituyó en acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio 62D (0,03 g, 96 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 349 [M+H]^+$. Este compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Compuesto 62: 2-Fluoro-*N*-(6-(2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a] piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida

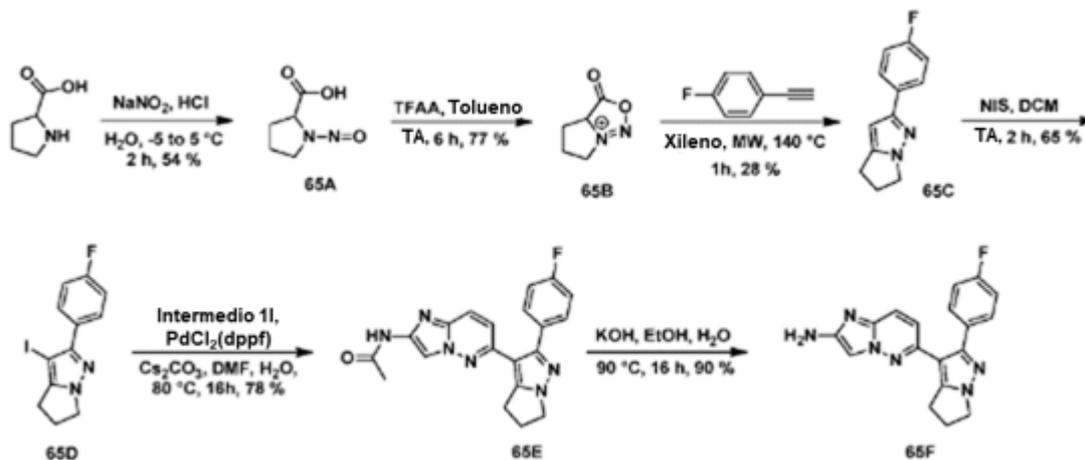


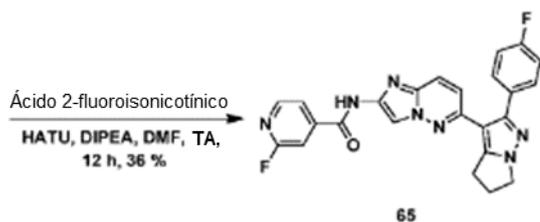
- 5 A una solución del Intermedio 62D (0,022 g, 0,063 mmol), HATU (0,048 g, 0,126 mmol) y DIPEA (0,033 ml, 0,189 mmol) en DMF seca (0,8 ml) se añadió ácido 2-fluoroisonicotínico (0,018 g, 0,126 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. El DMF se eliminó con alto vacío y el residuo se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 62 (0,013 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 472$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. del HPLC 10,64 min y 9,71 min (Métodos de HPLC A y B, respectivamente); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,83 (s, 1H), 8,43 - 8,48 (m, 2H), 7,94 (dd, $J = 9,41$, 0,56 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,91$, 5,52 Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 8,97$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 9,41$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,02$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 6,27$ Hz, 2H), 2,07 (dd, $J = 6,24$, 3,61 Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 5,71$ Hz, 2H).
- 15 Los Compuestos descritos en la Tabla 11 se sintetizaron análogamente al Compuesto 62 haciendo reaccionar el Compuesto 62D con los correspondientes ácidos carboxílicos.

Tabla 11

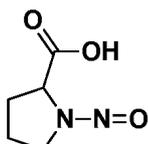
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
63		<i>N</i> -(6-(2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo [1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	454	7,63 7,95	A B
64		2,6-Difluoro- <i>N</i> -(6-(2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo [1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	490	11,68 10,58	A B

Esquema 5





Intermedio 65A: Ácido 1-Nitrosopirrolidina-2-carboxílico

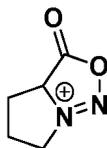


5

A la solución en agitación del ácido pirrolidina-2-carboxílico (10 g, 87 mmol) en HCl (6,6 ml, 217 mmol) y agua (34 ml) a -5 °C se añadió nitrilo de sodio (8,2 g, 119 mmol) en agua (10 ml) y la agitación continuó durante 1,5 h a 5 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se recrystalizó en benceno (20 ml) para proporcionar el Intermedio 65A (6,8 g, 54 %) puro en forma de un sólido de color marrón. EM(ES): $m/z = 145$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 6,56 - 7,2 (a, m, 1H), 5,33 (dd, $J = 8,03, 3,51$ Hz, 1H), 4,22 - 4,61 (m, 2H), 3,62 - 3,74 (m, 1H), 2,06-2,42 (m, 4H).

10

15 Intermedio 65B: 3-Oxo-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c][1,2,3]oxadiazol-7-io

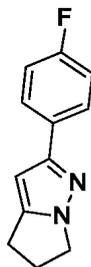


20

A la suspensión en agitación de 65A (2,5 g, 17,35 mmol) en tolueno (20,0 ml) se añadió TFAA (2,450 ml, 17,35 mmol) y se agitó adicionalmente a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio 65B (1,7 g, 77 %) en forma de un líquido de color marrón. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 4,15 - 4,55 (m, 2H), 2,84 - 2,99 (m, 2H), 2,64 - 2,77 (m, 2H).

25

Intermedio 65C: 2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol



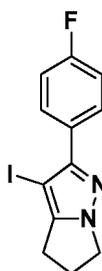
30

A una solución de 1-etinil-4-fluorobenceno (1,2 g, 9,99 mmol) en xileno (4,0 ml) se añadió 65B (1,27 g, 9,99 mmol) en un vial para microondas y se agitó a 140 °C durante 1 h con irradiación de microondas usando un sintetizador de microondas CEM. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 65C (0,56 g, 28 %) en forma de un sólido de color marrón. EM(ES): $m/z = 203$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 - 7,90 (m, 2H), 7,08 - 7,33 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,91 - 4,25 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 7,28$ Hz, 2H), 2,58 (s, 2H).

35

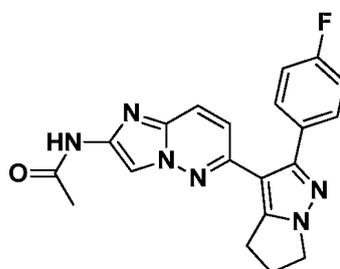
Intermedio 65D: 2-(4-Fluorofenil)-3-yodo-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol

40



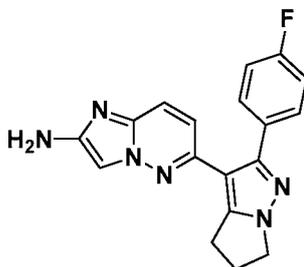
5 A la solución en agitación de 65C (0.3 g, 1,483 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió NIS (0,401 g, 1,780 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de tiosulfato de sodio, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con metanol al 1 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 65D (0,32 g, 65%) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 329$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 - 7,83 (m, 2H), 7,18 - 7,35 (m, 2H), 4,14 - 4,30 (m, 2H), 2,79 - 2,89 (m, 2H), 2,54 - 2,63 (m, 2H).

10 Intermedio 65E: *N*-(6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)acetamida



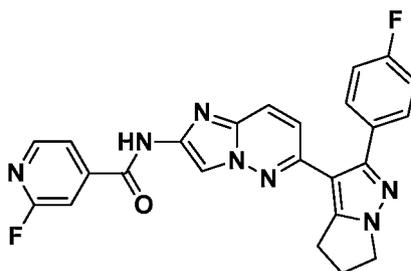
15 A una solución desgasificada del Intermedio 65D (0,3 g, 0,914 mmol), Intermedio 11 (0,69 g, 2,286 mmol) y carbonato de cesio (0,75 g, 2,286 mmol) en DMF (3.0 ml) y agua (1 ml) se añadió aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 10 minutos y se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró a través de CELITE® y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con MeOH al 2 % en cloroformo) para proporcionar el Intermedio 65E (0,27 g, 78 %) puro en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 377$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,83 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,14 - 7,28 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 7,28$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 7,53$ Hz, 2H), 2,56 - 2,69 (m, 2H), 2,01 - 2,14 (m, 3H).

25 Intermedio 65F: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina



30 A la solución en agitación de 65E (0,03 g, 0,080 mmol) en etanol (2.0 ml) se añadió KOH (4.47 mg, 0,080 mmol) en agua (1.0 ml) y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 65F (0,024 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(ES): $m/z = 335$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,42 - 7,64 (m, 3H), 7,02 - 7,27 (m, 3H), 6,72 (d, $J = 9,07$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 7,37$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 7,18$ Hz, 2H), 2,58 - 2,73 (m, 2H).

35 Compuesto 65: 2-Fluoro-*N*-(6-(2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida



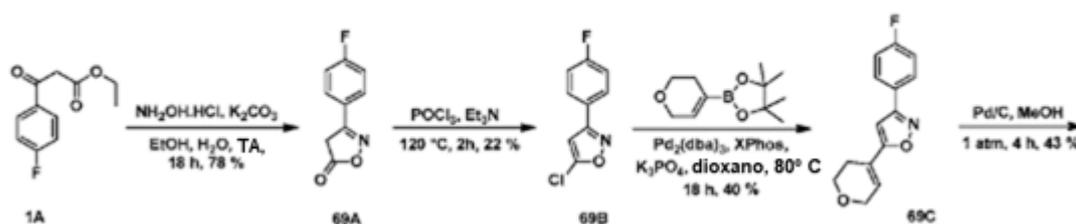
5 A una solución del Intermedio 65F (0,024 g, 0,072 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadió HATU (0,055 g, 0,144 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,287 mmol), ácido 2-fluoroisonicotínico (0,02 g, 0,144 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El DMF se eliminó con alto vacío y el residuo se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 65 (0,012 g, 36 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 458 [M+H]^+$; Tiempo de ret. del HPLC 15,82 min y 14,16 min (Métodos E y F, respectivamente); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,81 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 7,28$ Hz, 2H), 3,09 - 3,18 (m, 2H), 2,59 - 2,72 (m, 2H).

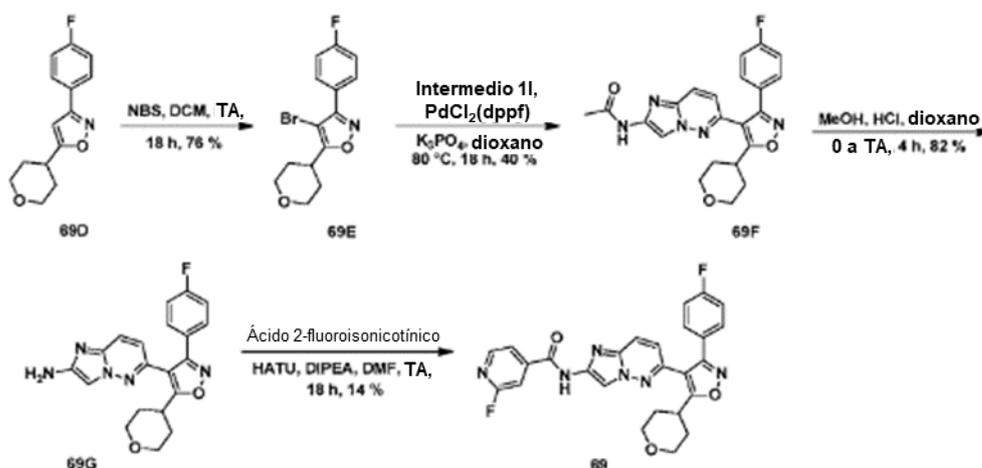
15 Los Compuestos descritos en la Tabla 12 se sintetizaron análogamente al Compuesto 65 haciendo reaccionar el Compuesto 65F con los correspondientes ácidos carboxílicos.

Tabla 12

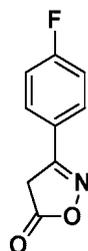
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
66		2,6-Difluoro-N-(6-(2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	476	11,22 11,85	A B
67		N-(6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)isonicotinamida	440	6,95 8,73	A B
68		N-(6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzamida	439	10,43 11,29	A B

Esquema 6





Intermedio 69A: 3-(4-Fluorofenil)isoxazol-5(4H)-ona

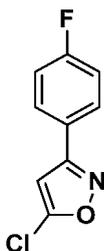


5

A una solución en agitación del Intermedio 1A (12 g, 57,1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,36 g, 62,8 mmol) en etanol (100 ml) y agua (100 ml) se añadió K_2CO_3 (3,94 g, 28,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El etanol se eliminó a presión reducida, el sólido de color amarillo separado se filtró y se secó para proporcionar el Intermedio 69A (8 g, 78 %). Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): m/z = 178 $[M-H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,65 - 7,77 (m, 2H), 7,11 - 7,23 (m, 2H), 3,79 (s, 2H).

10

Intermedio 69B: 5-Cloro-3-(4-fluorofenil)isoxazol



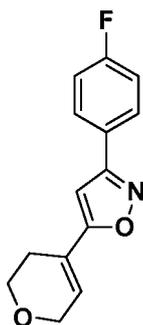
15

A una solución del Intermedio 69A (6,0 g, 33,5 mmol) en $POCl_3$ (18,73 ml, 201 mmol) se añadió TEA (5,13 ml, 36,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. El $POCl_3$ en exceso se eliminó a presión reducida y el residuo se inactivó con hielo. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 50 ml). La capa de éter se lavó con $NaHCO_3$ al 10 %, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color marrón. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con $EtOAc$ al 10 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 69B (1,5 g, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 6,45 (s, 1H).

20

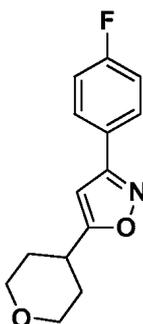
25

Intermedio 69C: 5-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-(4-fluorofenil)isoxazol



Una suspensión de color blanco del Intermedio 69B (200 mg, 1,012 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (319 mg, 1,518 mmol), Pd₂(dba)₃ (93 mg, 0,101 mmol), XPhos (97 mg, 0,202 mmol) y K₃PO₄ (1,518 ml, 3,04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. y se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 69C (0,1 g, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,75 - 7,86 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 6,61 (tt, *J* = 3,01, 1,63 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,94 (t, *J* = 5,40 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,52 (dtt, *J* = 5,52, 2,76, 2,76, 1,38, 1,38 Hz, 2H).

15 Intermedio 69D: 3-(4-Fluorofenil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoxazol



Una solución desgasificada del Intermedio 69C (0,08 g, 0,326 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió Pd 10 %/C (0,069 g, 0,065 mmol) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 h bajo una atmósfera de presión de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color crema. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 69D (0,035 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): *m/z* = 248 [M-H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,80 - 7,88 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,10 (ddd, *J* = 11,70, 4,24, 2,20 Hz, 2H), 3,56 (td, *J* = 11,80, 2,26 Hz, 2H), 3,23 (tt, *J* = 11,78, 3,94 Hz, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 2H).

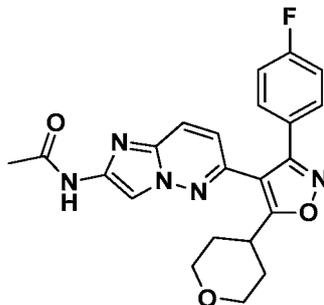
30 Intermedio 69E: 4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoxazol



A una solución del Intermedio 69D (250 mg, 1,011 mmol) en DCM (2 ml) se añadió NBS (180 mg, 1,011 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se

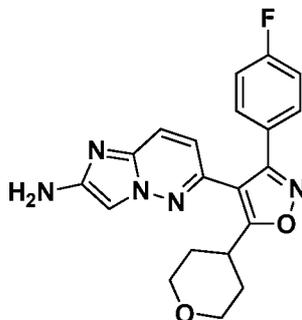
evaporó para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color crema. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 69E (0,25 g, 76 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 327 [M-H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,80 - 7,88 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 4,10 (ddd, $J = 11,70, 4,24, 2,20$ Hz, 2H), 3,56 (td, $J = 11,80, 2,26$ Hz, 2H), 3,23 (tt, $J = 11,78, 3,94$ Hz, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 2H).

Intermedio 69F: *N*-(6-(3-(4-Fluorofenil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)acetamida



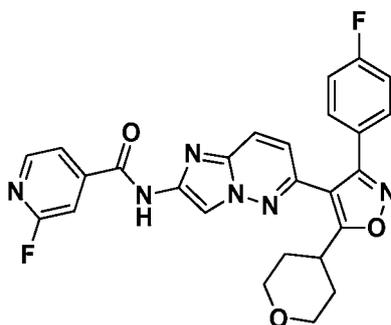
A una suspensión de color blanco desgasificada del Intermedio 69E (180 mg, 0,552 mmol), Intermedio 11 (500 mg, 1,656 mmol) y K_3PO_4 (0,414 ml, 1,656 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38,7 mg, 0,055 mmol) y se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. A este residuo se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un compuesto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron entre sí para proporcionar el Intermedio 69F (0,1 g, 40 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): $m/z = 422 [M-H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,29, 0,63$ Hz, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,06 - 4,14 (m, 2H), 3,50 (td, $J = 11,81, 2,16$ Hz, 2H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,10 - 2,16 (m, 2H), 1,89 - 1,95 (m, 3H).

Intermedio 69G: 6-(3-(4-Fluorofenil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoxazol-4-il)imidazo [1,2-*b*]piridazin-2-amina



A una solución del Intermedio 69F (0,1 g, 0,237 mmol) en MeOH (1 ml) a 0 °C se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,890 ml, 3,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó de la mezcla de reacción. Se añadió $NaHCO_3$ al 10 % y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ al 10 % (2 x 5 ml), salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto 69G (0,09 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 380[M-H]^+$.

Intermedio 69: 2-Fluoro-*N*-(6-(3-(4-fluorofenil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)isonicotinamida



5 A una solución de ácido 2-fluoroisonicotínico (23,24 mg, 0,165 mmol), HATU (62,6 mg, 0,165 mmol) y DIPEA (0,035 ml, 0,198 mmol) en DMF (2 ml) se añadió Intermedio 69G (25 mg, 0,066 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un residuo de color marrón oscuro. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC en fase invertida para proporcionar el Compuesto 69 (0,005 g, 14 %) en forma de un sólido de color crema. EM(ES): *m/z* = 503 [M+H]⁺; Tiempo de ret. del 17,61 min y 15,11 min. (Métodos de HPLC E y F, respectivamente); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,81 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 5,02, 1,51Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 3,90 - 3,97 (m, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 3H), 1,84 - 1,91 (m, 4H).

10

Los Compuestos descritos en la Tabla 13 (no de acuerdo con la invención) se sintetizaron análogamente al Compuesto 69 haciendo reaccionar el Compuesto 69G con los correspondientes ácidos carboxílicos.

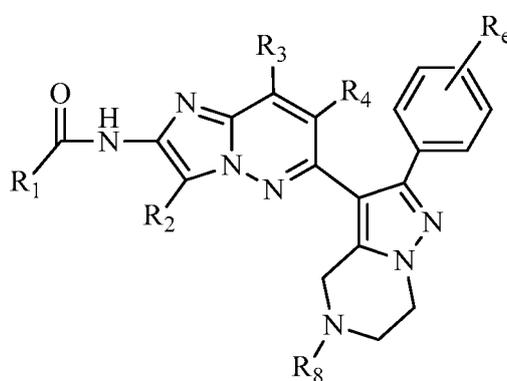
15

Tabla 13

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Procedimientos HPLC
70		<i>N</i> -(6-(3-(4-Fluorofenil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoxazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida	568 [M-H]	8,04 8,18	A B
71		<i>N</i> -(6-(3-(4-Fluorofenil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoxazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	559 [M-H]	7,60 8,18	A B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II):



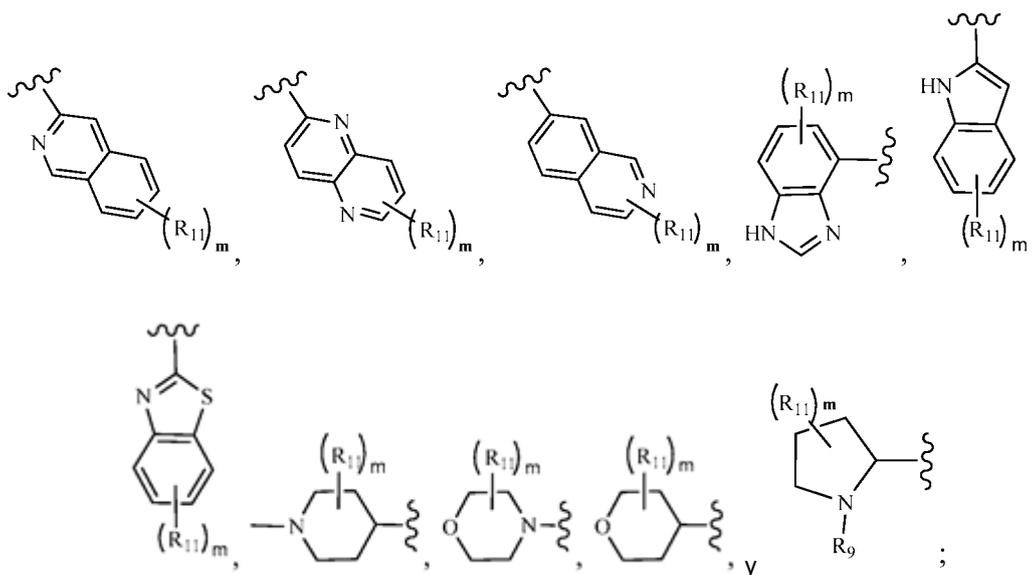
(II)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 R_1 se selecciona entre arilo, cicloalquilo y heterociclilo seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiranilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, 1,5-naftiridinilo, imidazopiridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno sustituido con 0-4 R_{11} ;
- 15 R_2 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CN, arilo y heteroarilo;
- R_3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ;
- R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br y CN;
- R_e' se selecciona entre F, Cl, Br y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f ;
- 20 R_8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; y
- 25 R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2 , $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_rC_{3-6}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
- 30 R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_rC_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
- 35 R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_rC_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
- R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
- 40 R_d , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;
- R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, SR_f y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
- 45 R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
- p, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
- r, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

2. Un compuesto de Fórmula (III):



5 --- representa un enlace opcional;

R₈ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₉, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, -C(=O)R_b y alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e;

10 R₁₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -C(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_a, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

15 R_b, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

20 R_e, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

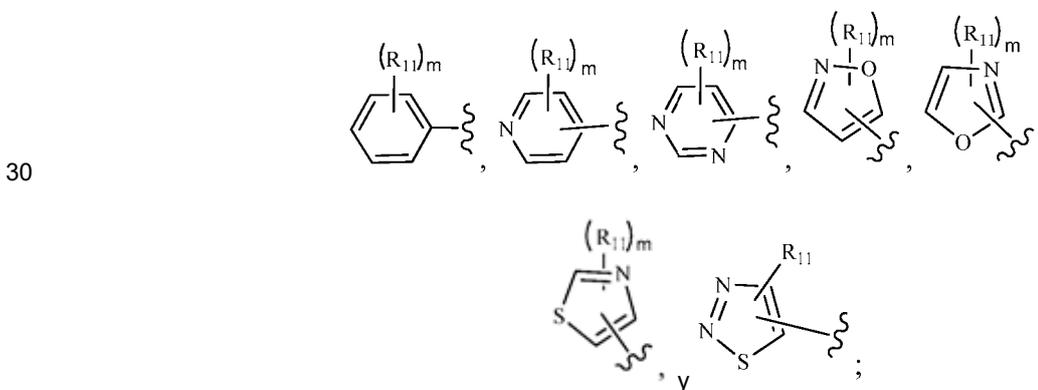
R_e, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₅, -(CH₂)_rOH, SH y -(CH₂)_rNR_fR_f;

25 R_f, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₅ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico; y

m, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ se selecciona entre



35 R₈ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -C(=O)alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -C(=O)-arilo sustituido con 0-3 R_e, -C(=O)-heteroarilo sustituido con 0-3 R_e, -C(=O)CH₂CN, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo sustituido con 0-3 R_e, -C(=O)Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, S(O)₂-alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, S(O)₂-(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-3 R_e, S(O)₂-heteroarilo sustituido con 0-3

R_e , C(=O)NHalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , C(=O)NHcicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , C(=O)NH-adamantanilo, C(=O)NH-arilo sustituido con 0-3 R_e y C(=O)NH-heteroarilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, $-NR_aR_a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y

$-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

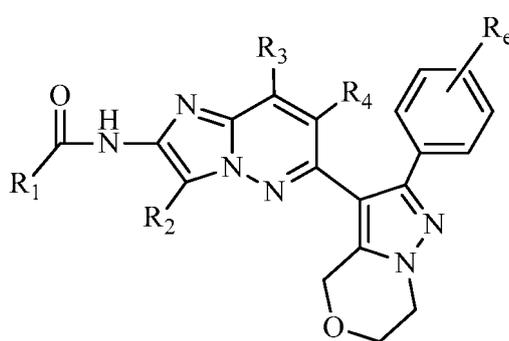
R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, SH y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C_{1-5} ; y

m, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

4. Un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R_1 se selecciona entre carbociclilo sustituido con 0-5 R_{11} y heterociclilo que comprenden átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, NR_9 , O, S y sustituido con 0-5 R_{11} ;

R_2 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CN, arilo y heteroarilo;

R_3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br y CN;

R_e' se selecciona entre F, Cl y Br;

R_9 , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)R_b$ y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, $-OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo $-(CH_2)_r$ -5- a 10-miembros sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

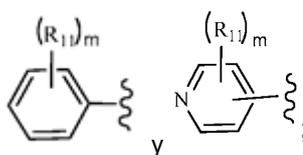
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_rOH$, $S(O)_2$ alquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico; y

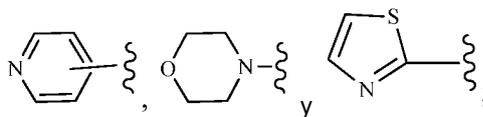
r, en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_{11} se selecciona entre

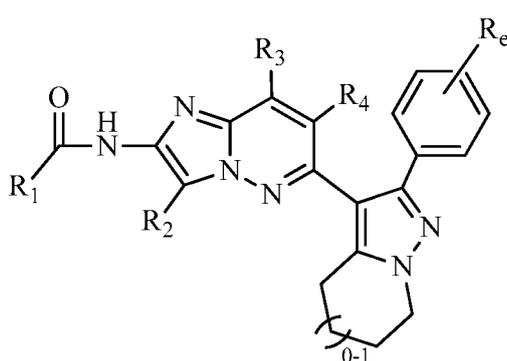


R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, $-NR_aR_a$, OH, Oalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ,



- 5 R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;
 R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} F, Cl, Br, CN y NH_2 ; y
 m , en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

6. Un compuesto de Fórmula (VI):



(VI)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 15 R_1 se selecciona entre carbociclilo sustituido con 0-5 R_{11} y heterociclilo que comprenden átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, NR_9 , O, S y sustituido con 0-5 R_{11} ;
 R_2 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, CN, arilo y heteroarilo;
 R_3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} F, Cl, Br y CN;
 R_e' se selecciona entre F, Cl y Br;
20 R_9 , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)R_b$ y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;
 R_{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, $-NR_aR_a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
25 R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
30 R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, SR_f y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
 R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y
35 r , en cada aparición, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades, con cuyas dolencias patológicas está asociada la activación de la caseína quinasa $l\delta/\epsilon$.

45 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad es un trastorno del ritmo circadiano incluido trastorno del sueño.

11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa.
- 5 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad es cáncer.