SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443
Act. 411 PRESENTACION Folios: 399

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** IMIDAZOPIRIDAZINACARBONITRILOS UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Abril 07, 2011

(FORMA P-10)

PETIT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443
Act. 411 PRESENTACION Folios: 399

ión

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE :**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad
[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE** (71)	Nombre: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** Dirección: Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, U.S.A. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-Mail	**IDENTIFICACION** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número _____
(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 Teléfono: 6341500 Fax: 3762211 E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com	**IDENTIFICACION** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número 79.143.366 Usaquén TP 20281
(4) **INVENTOR (ES)** (72)	Nombre: FINK, Brian; CHEN, Libing; GAVAI, Ashvinikumar; HE, Liqi; KIM, Soong-Hoon; NATION, Andrew; ZHAO, Yufen; ZHANG, Litai Dirección: P.O. Box 4000 Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, US; Bristol-Myers Squibb Company Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, US; c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, US; c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, US; Bristol-Myers Squibb Company Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, US; c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, US; Bristol-Myers Squibb Company Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, US; Bristol-Myers Squibb Company Route 206 & Province Line Road Princeton, New Jersey 08543, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos de América	

(5) **PCT (85)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/059968 Fecha 08-10-2009

Publicación Internacional No. WO2010/042699 Fecha 15-04-2010

(6) **Título (54)** IMIDAZOPIRIDAZINACARBONITRILOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 487/04; A61K 31/4188; A61P 35/00

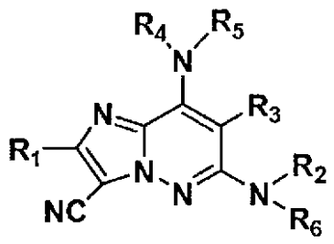
(8) **Prioridad**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	09-10-2008	61/104,045

(9) **Comprobante de pago No.** 11-003567 – 11-009813 – 11-0024463 – 11-003360 – 10-112,643 **Fecha** 13-01-2011 – 02-02-2011 – 18-03-2011 – 29-12-2010

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Extractos

(11) **FIGURA CARATERISTICA**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

RECIBO (S)
DE PAGO

3

2011/001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 003567

Bogotá D.C., 13 de 2011 - 17:00:38

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No.PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353200315	12/01/2011	148.414.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443

Act. 411 PRESENTACION Folios: 399

20111002 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 009813

Bogotá D.C., Febrero 02 de 2011 - 17:09:59

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387471556	02/02/2011	121.118.700.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				$2.000.00

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443

Act. 411 PRESENTACION Folios: 399

2011/004 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0024463

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2011 - 06:45:57

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325068785	17/03/2011	113.170.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				$14 000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 399

6

2011/001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 003360

Bogotá D.C., 13 de 2011 - 17:00:38

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353200315	12/01/2011	148.414.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	22.000.00	22.000.00
				$22.000.00

SON: **VEINTIDOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 399

2010/026 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 830174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 112,643
FECHA : DICIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 443
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 399

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	40060198	29/12/2010	5,715,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	70,000.00
		TOTAL : $	70,000.00

SON: SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

EXTRACTOS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04; A61K 31/4188; A61P 35/00

(71)Solicitante(s): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es): FINK, Brian; CHEN, Libing; GAVAI, Ashvinikumar; HE, Liqi; KIM, Soong-Hoon; NATION, Andrew; ZHAO, Yufen; ZHANG, Litai

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	61/104,045	09-10-2008	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 09-05-2011

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-2009
No. de solicitud: PCT/US2009/059968

(87) Publicación internacional
Fecha: 15-04-2010
N° publicación: WO2010/042699

(54) Titulo: IMIDAZOPIRIDAZINACARBONITRILOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04; A61K 31/4188; A61P 35/00

(71)Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

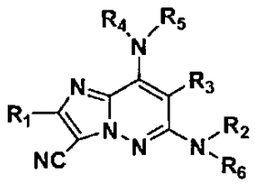
(72) Inventor(es) FINK, Brian; CHEN, Libing; GAVAI, Ashvinikumar; HE, Liqi; KIM, Soong-Hoon; NATION, Andrew; ZHAO, Yufen; ZHANG, Litai

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	61/104,045	09-10-2008	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-05-2011
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-2009
No. de solicitud PCT/US2009/059968

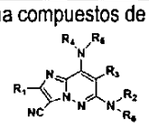
(87) Publicación internacional:
Fecha: 15-04-2010
No. Publicación: WO2010/042699



(I)

(54) Titulo: IMIDAZOPIRIDAZINACARBONITRILOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las imidazopiridazinas de Fórmula (I) inhiben la actividad de proteína quinasas haciéndolas útiles como agentes contra el cáncer.

CONTINUA AL RESPALDO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:
(30) Prioridad (31) *No.* 61/104,045 32) *Fecha* 09-10-2008 (33) *País* US

(51) Int Cl: C07D 487/04; A61K 31/4188; A61P 35/00

(71)Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) FINK, Brian; CHEN, Libing; GAVAI, Ashvinikumar; HE, Liqi; KIM, Soong-Hoon; NATION, Andrew; ZHAO, Yufen; ZHANG, Litai

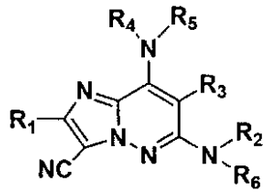
(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09-05-2011
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-2009
No. de solicitud PCT/US2009/059968

(87) Publicación internacional
Fecha: 15-04-2010
N° publicación: WO2010/042699

(54) Titulo: IMIDAZOPIRIDAZINACARBONITRILOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

Reivindicación(es): 1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R_1 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C_{1-6};

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-5 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-5 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_r-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e y $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_{2b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_{2c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_3 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_{4a}; ...

COPIA SOLICITUD
INTERNACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 April 2010 (15.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/042699 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/059968

(22) International Filing Date:
8 October 2009 (08.10.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/104,045 9 October 2008 (09.10.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FINK, Brian** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **CHEN, Libing** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **GAVAI, Ashvinikumar** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **HE, Liqi** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **KIM, Soong-Hoon** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **NATION, Andrew** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **ZHAO, Yufen** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **ZHANG, Litai** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US).

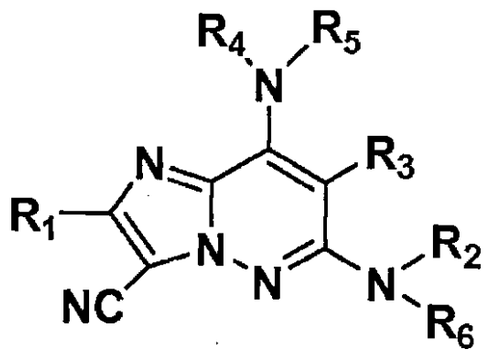
(74) Agents: **LIU, Hong** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: IMIDAZOPYRIDAZINECARBONITRILES USEFUL AS KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. The Formula (I) imidazopyridazines inhibit protein kinase activity thereby making them useful as anticancer agents.

WO 2010/042699 A1

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

IMIDAZOPYRIDAZINECARBONITRILES USEFUL AS KINASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The invention relates to novel substituted imidazopyridazine compounds useful as protein kinase inhibitors. The invention also relates to methods of using the compounds in the treatment of proliferative and other types of diseases and to pharmaceutical compositions containing the compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] The invention relates to fused heterocyclic compounds which inhibit protein kinase enzymes, compositions which contain protein kinase inhibiting compounds and methods of using inhibitors of protein kinase enzymes to treat diseases which are characterized by an overexpression or upregulation of protein kinases. Protein kinases mediate intracellular signal transduction. They do this by effecting a phosphoryl transfer from a nucleoside triphosphate to a protein acceptor that is involved in a signaling pathway. There are a number of kinases and pathways through which extracellular and other stimuli cause a variety of cellular responses to occur inside the cell. An extracellular stimulus may effect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis and regulation of cell cycle.

[0003] Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events. These diseases include autoimmune diseases, inflammatory diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease or hormone-related diseases. Accordingly, there has been a substantial effort in medicinal chemistry to find protein kinase inhibitors that are effective as therapeutic agents.

[0004] Serine/threonine kinases are a class of protein kinases that are among the most promising drug targets for future small molecule inhibitors. Inhibition of serine/threonine kinases is likely to have relevance to the treatment of cancer, diabetes and a variety of inflammatory disorders. The successful development of GLEEVEC® as a Bcr/Abl protein kinase inhibitor has provided further evidence that

protein kinases including protein kinase CK2 are valid drug targets for potential cancer therapies.

[0005] Protein kinase CK2 (formerly known as casein kinase II) is a highly conserved serine/threonine kinase. Protein kinase CK2 is ubiquitously distributed and constitutively active in eukaryotes. In mammals, the enzyme exists in two isozymic forms due to variations in the catalytic subunits of the enzyme. The CK2 holoenzyme is a heterotetrameric complex composed of two catalytic α (CK2A1) subunits or α' (CK2A2) subunits and two regulatory β-subunits. The formation of CK2 complexes containing the catalytic subunits requires dimerization of the regulatory β-subunits. CK2 interacts with a variety of cellular proteins and has been implicated in cell replication such as cell proliferation and differentiation, cellular survival, and tumorigenesis. With respect to tumorigenesis, protein kinase CK2 has been implicated in kidney tumors (Stalter et al., "Asymmetric expression of protein kinase CK2 subunits in human kidney tumors", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 202:141-147 (1994)), mammary gland tumors (Landesman-Bollag et al., "Protein kinase CK2 in mammary gland tumorigenesis", *Oncology*, 20:3247-3257 (2001)), lung carcinoma (Daya-Makin et al., "Activation of a tumor-associated protein kinase (p40TAK) and casein kinase II in human squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the lung", *Cancer Res.*, 54:2262-2268 (1994)), head and neck carcinoma (Faust et al., "Antisense oligonucleotides against protein kinase CK2-α inhibit growth of squamous cell carcinoma of the head and neck *in vitro*", *Head Neck*, 22:341-346 (2000)), and prostate cancer (Wang et al., "Role of protein kinase CK2 in the regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells", *Cancer Res.*, 66:2242-2249 (2006)).

[0006] Inhibitors of protein kinases are widely sought and small molecule compounds capable of modulating protein kinases have been reported. For example, pyrazolotriazines as CK2 kinase inhibitors were reported in Nie et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17:4191-4195 (2007); 18:619-623 (2008)) and imidazopyridazines as IRAK kinase modulators were reported in PCT Publication WO 2008/030579. In addition, certain imidazopyridazine compounds were disclosed in WO 2007/038314, published April 5, 2007, WO 2008/0045536, published February 21, 2008, both assigned to the present assignee. The present invention

relates to a new class of imidazopyridazine-carbonitriles found to be effective inhibitors of protein kinases, particularly the CK2 kinase. These novel compounds are provided to be useful as pharmaceuticals with desirable stability, bioavailability, therapeutic index and toxicity values that are important to their drugability.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0007] The invention is directed to fused heterocyclic compounds of Formulae (I)-(X) or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof, which inhibit protein kinase enzymes, especially protein kinase CK2 for the treatment of cancer.

[0008] The present invention also provides processes and intermediates for making the compounds of the present invention or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

[0009] The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier and at least one of the compounds of the present invention or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

[0010] The present invention also provides methods for inhibiting the activity of protein kinase CK2 comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

[0011] The present invention also provides methods for inhibiting angiogenesis or treating cancers comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

[0012] The present invention also provides the compounds of the present invention or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, for use in therapy.

[0013] The present invention also provides the use of the compounds of the present invention or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts,

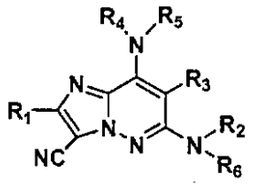
solvates, or prodrugs thereof, in preparing a medicament for the treatment of cancer in a human patient, particularly a cancer receptive to treatment via inhibition of the CK2 enzyme.

[0014] These and other features of the invention will be set forth in the expanded form as the disclosure continues.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0015] The invention provides for novel imidazopyridazine compounds useful as therapeutic agents, pharmaceutical compositions employing such novel compounds and for methods of using such compounds.

[0016] In accordance with the invention, there are disclosed compounds of Formula (I) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof,



(I)

wherein

R_1 is selected from H, F, Cl, Br, CN, and C_{1-6}alkyl;

R_2 is selected from aryl substituted with 0-5 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-5 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_{2b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_{2c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_3 is selected from H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-5 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_{4b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_{4c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring substituted with 0-5 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkynyl substituted with 0-5 R_e, C_{3-6}carbocyclyl, and heterocyclyl;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkynyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

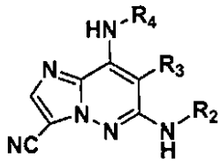
R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_f, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_r$-C_{3-6} cycloalkyl, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_rOH$, SH, and $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, and phenyl, or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

p, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, and 2; and

r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, 3, and 4.

[0017] In another aspect, there are disclosed compounds of Formula (II) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof,



(II)

wherein

R_2 is selected from aryl substituted with 0-4 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a}, wherein said heteroaryl comprises carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$;

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_2S(O)_2R_c$, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_{2b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_{2c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_4 is selected from H, C_{1-4}alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-4 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-4 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, C_{2-6}alkynyl substituted with 0-3 R_e, $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_{4b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_{4c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl; and

r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

[0018] In another embodiment, there are disclosed compounds including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof, wherein

R_2 is selected from 4- to 7-membered monocyclic or 8- to 12-membered bicyclic aryl substituted with 1-4 R_{2a} and 4- to 7-membered monocyclic or 7- to 12-membered bicyclic heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a};

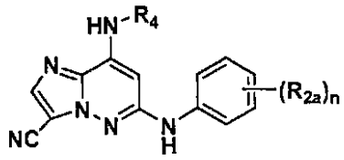
R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-6} carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-4}alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_{2c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_r$-C_{3-}

$_6$cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-aryl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -$S(O)_2R_c$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl.

[0019] In another embodiment, there are disclosed compounds of formula (III) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof,



(III)

wherein

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_pR_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)OR_b$, -$OC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, or C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-6} carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_rOR_b$, -$(CH_2)_rNR_aR_a$, -$(CH_2)_r$-C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-aryl substituted with 0-3 R_{4a}, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring substituted with 0-5 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{3-6}carbocyclyl, and heterocyclyl;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_f, -$(CH_2)_r$-C_{3-6} cycloalkyl, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOC_{1-5}$alkyl, -$(CH_2)_r$OH, SH, and -$(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-5} alkyl, and phenyl, or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring; and

n, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, 3, and 4.

[0020] In another embodiment, there are disclosed compounds of Formula (III) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof, wherein

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$$OR_b$, -$(CH_2)_rNR_aR_a$,- C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, aryl substituted with 0-3 R_{4a}, 4-, 5-, or 6-membered non-aromatic monocyclic heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and 5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a monocyclic heterocyclic ring substituted with 0-3 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, and heterocyclyl;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e and heterocyclyl;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_rOH$, SH, and $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

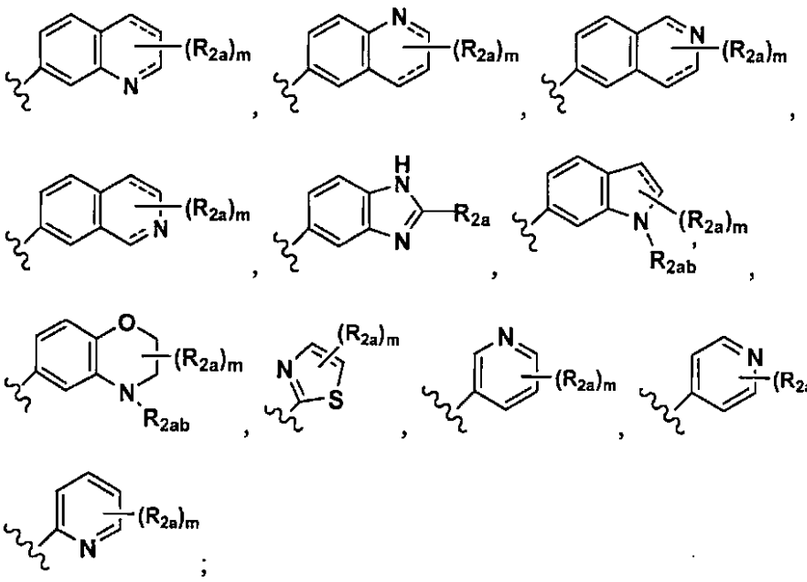
R_f, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring.

[0021] In another embodiment, there are disclosed compounds of Formula (III) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof, wherein

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, CN, =O, O-C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, $-O(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$alkyl $-O-(CH_2)_rOC_{1-4}$alkyl, $-O(CH_2)_r$-heterocyclyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, $-C(=O)C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, -NHCN, $-NR_a(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$alkyl, $-NR_a(CH_2)_rOC_{1-4}$alkyl, $-NH(CH_2)_r$-heterocyclyl, $-(CH_2)_rC(=O)NH_2$, -C(=O)NH-heterocyclyl, $-C(=O)NH(CH_2)_rN(C_{1-4}alkyl)_2$, -C(=O)-heterocyclyl, $-NHC(=O)C_{1-4}$alkyl, $-NHC(=O)OC_{1-4}$alkyl, $-NHC(=O)NHC_{1-4}$alkyl, $C(=O)OC_{1-4}$alkyl, $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, -S(O)$_2$NH-heterocyclyl, $-S(O)_2NHC_{1-4}$alkyl, -S(O)$_2$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl, CF_3, $-(CH_2)_rOH$, C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, non-aromatic heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, and 5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_e.

[0022] In another embodiment, there are disclosed compounds of Formula (II) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof, wherein

R_2 is selected from



; and

---- represents an optional bond;

R_{2ab}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_c, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$; and

m, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

[0023] In another embodiment, there are disclosed compounds of Formula (II) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof, wherein

R_4 is selected from H, C_{1-4}alkyl substituted with 0-5 R_c, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$-C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$- aryl substituted with 0-3 R_{4a}, and $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}.

[0024] In another embodiment, there are disclosed compounds of Formula (II) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof, wherein

R_2 is selected from phenyl substituted with 1-3 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-3 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_2R_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)OR_b$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, non-aromatic heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, and heteroaryl substituted with 0-3 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_rOR_b$, -C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, aryl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-4- to 6-membered saturated monocyclic heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and -$(CH_2)_r$-5- to 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, -OR_b, and $C(=O)NR_aR_a$;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-4} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring, having 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, S, and substituted with 0-3 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, and heterocyclyl;

R_c, at each occurrence, is independently C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e;

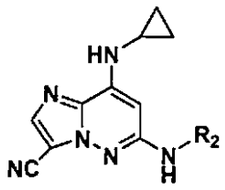
R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O, -$(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, -$(CH_2)_rOH$, and -$(CH_2)_rNR_fR_f$; and

R_f, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-3}alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

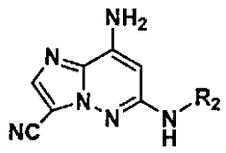
r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3; and

m, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

[0025] In another embodiment, there are disclosed compounds of Formulae (IV) and (V) including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof,



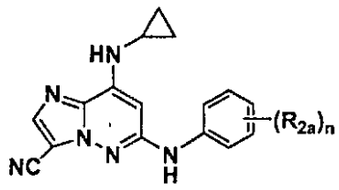
or



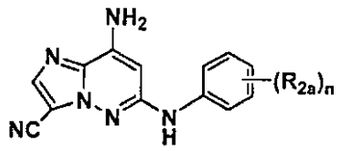
(IV) (V).

[0026] In another embodiment of the compounds of Formulae (I) and (II), R_2 is heteroaryl selected from pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, benzoxazinyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, benzodioxolanyl, and benzodioxane, each of which is substituted with 0-4 R_{2a}.

[0027] In another embodiment, there are disclosed compounds of Formula (VI) or (VII), including enantiomers, diastereomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, hydrates, or solvates thereof,



or



(VI) (VII)

wherein

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_pR_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)R_d$, -$NR_aC(=O)OR_b$, -$OC(=O)NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NR_aS(O)_2NR_aR_a$, -$NR_aS(O)_2R_c$, or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-6} carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a

together with the nitrogen atom to which they are both attached form a monocyclic heterocyclic ring substituted with 0-3 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, and heterocyclyl;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, C_{2-4} alkenyl substituted with 0-3 R_e, and C_{2-4} alkynyl substituted with 0-3 R_e;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, -$(CH_2)_rOH$, SH, and -$(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

n, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, 3, and 4; and

r, at each occurrence is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

[0028] In another embodiment of the compounds of Formulae (VI) and (VII), R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, CN, =O, O-C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, -$O(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$alkyl -O-$(CH_2)_rOC_{1-4}$alkyl, -$O(CH_2)_r$-heterocyclyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, -$C(=O)C_{1-4}$alkyl, -NH_2, -$N(C_{1-4}alkyl)_2$, -NHCN, -$NR_a(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$alkyl, -$NR_a(CH_2)_rOC_{1-4}$alkyl, -$NH(CH_2)_r$-heterocyclyl, -$(CH_2)_rC(=O)NH_2$, -C(=O)NH-heterocyclyl, -$C(=O)NH(CH_2)_rN(C_{1-4}alkyl)_2$, -C(=O)-heterocyclyl, -$NHC(=O)C_{1-4}$alkyl, -$NHC(=O)OC_{1-4}$alkyl, -$NHC(=O)NHC_{1-4}$alkyl, $C(=O)OC_{1-4}$alkyl, -$(CH_2)_rC(=O)OH$, -$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2$NH-heterocyclyl, -$S(O)_2NHC_{1-4}$alkyl, -$S(O)_2$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, -$NH_2S(O)_2NH_2$, -$NHS(O)_2C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl, CF_3, -$(CH_2)_rOH$, C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, non-aromatic heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, and 5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_e.

[0029] In another embodiment of the compounds of Formula (I),

R_1 is H;

R_2 is selected from phenyl substituted with 1-4 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_pR_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)R_d$, -$NR_aC(=O)OR_b$, -$OC(=O)NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NR_aS(O)_2NR_aR_a$, -$NR_2S(O)_2R_c$, C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_3 is selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, -$(CR_{4b}R_{4c})_r$-C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CR_{4b}R_{4c})_r$-aryl substituted with 0-3 R_{4a}, and -$(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, CN, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -OR_b, and $C(=O)NR_aR_a$;

R_{4b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_{4c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_5 is H;

R_6 is H;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring, having 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, S, and substituted with 0-3 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e, and heterocyclyl;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e, C_{2-6} alkenyl substituted with 0-3 R_e, and C_{2-6} alkynyl substituted with 0-3 R_e;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e, C_{2-6} alkenyl substituted with 0-3 R_e, C_{2-6} alkynyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_rOH$, SH, and $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

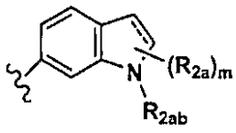
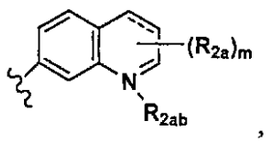
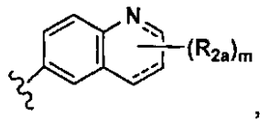
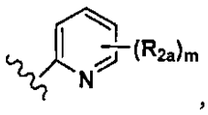
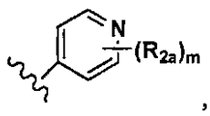
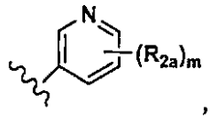
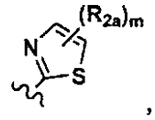
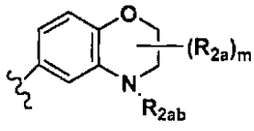
R_f, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

p, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, and 2; and

r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

[0030] In another embodiment of the compounds of Formula (I),

R_2 is selected from phenyl substituted with 1-3 R_{2a} and


,

,

,

,

,

,

, and

;

---- represents an optional bond;

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_2R_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, non-aromatic heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, and heteroaryl substituted with 0-3 R_e;

R_{2ab}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-C_{3-6}$cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, aryl substituted with 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-4- to 6-

membered saturated monocyclic heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and -$(CH_2)_r$-5- to 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, -OR_b, and C(=O)NR_aR_a;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-4} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring, having 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, S, and substituted with 0-3 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, and heterocyclyl;

R_c, at each occurrence, is independently C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O, -$(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, -$(CH_2)_r$OH, and -$(CH_2)_rNR_fR_f$; and

R_f, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-3}alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

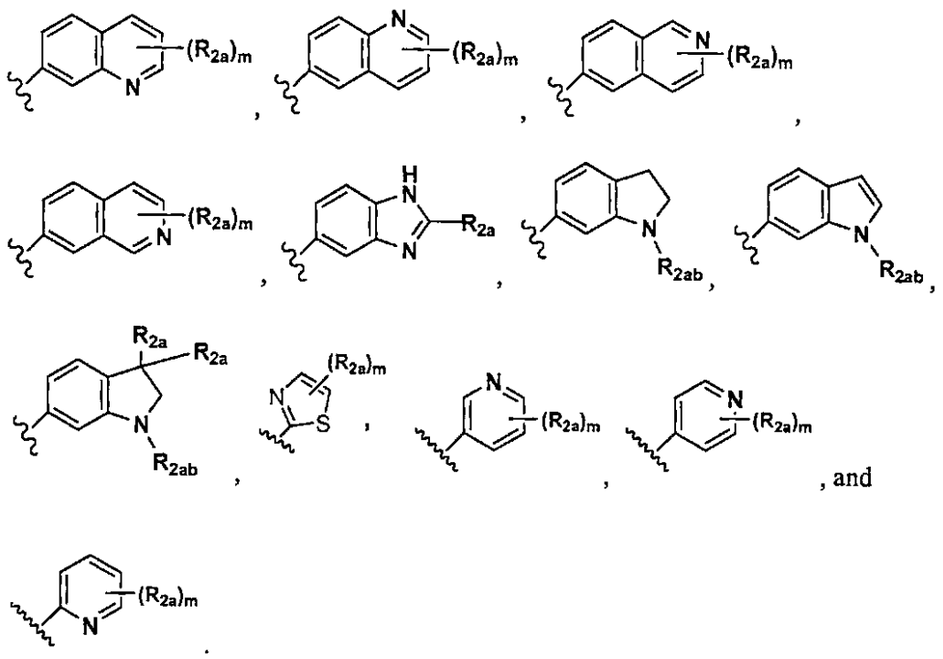
r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3; and

m, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

[0031] In still another embodiment, R_2 is substituted with 1-5 R_{2a} and is selected from phenyl and naphthyl.

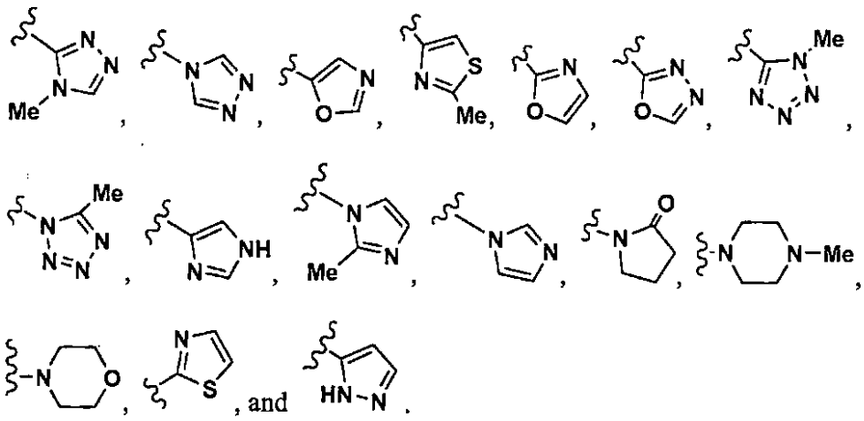
[0032] In another embodiment, R_2 is substituted with 0-5 R_{2a} and is heteroaryl selected from thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, and tetrahydroisoquinolinyl.

[0033] In another embodiment, R_2 is selected from



[0034] In another embodiment, R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-5- to 6-membered heterocyclyl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$, wherein said heterocyclyl is substituted with 0-5 R_e. Non-limiting examples of the heterocyclyl include pyrrolidine, imidazole, pyrazole, oxazole, oxadiazole, thiazole, triazole, tetrazole, piperazine, piperidine, and morpholine.

[0035] In another embodiment, R_{2a} is substituted with 0-2 R_e and is selected from:



[0036] In another embodiment, R_3 is selected from H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_c.

[0037] In another embodiment, R_3 is selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_c.

[0038] In another embodiment, R_3 is H.

[0039] In another embodiment, R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_c, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r-C_{3-6}$cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and $-(CR_{4b}R_{4c})_r$- aryl substituted with 0-3 R_{4a};

[0040] In another embodiment, R_4 is selected from $-(CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH_2)OR_b$, $-(CH(CH_3)CH_2)OR_b$, $-(C(CH_3)_2CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH(CH_3))OR_b$, $-(CH_2C(CH_3)_2)OR_b$, $-(CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH(CH_3)CH_2)NR_aR_a$, $-(C(CH_3)_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH(CH_3))NR_aR_a$, and $-(CH_2C(CH_3)_2)NR_aR_a$, wherein R_a, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_c; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, isoquinolinyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, piperazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, tetrazolyl, thiazolyl, triazinyl, and triazolyl.

[0041] In another embodiment, R_4 is substituted with 0-3 R_{4a} and is selected from phenyl, naphthyl, biphenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl.

[0042] In another embodiment, R_4 is -$(CH_2)_{0-2}$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, wherein said heterocyclyl is selected from azetidinyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, and tetrahydroisoquinolinyl.

[0043] In another embodiment, R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, OH, CN, -SO_3H, -$S(O)_pR_c$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NR_aS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NR_aC(=O)R_d$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl.

[0044] All aspects of the compounds, including individual variable definitions, may be combined with other aspects to form additional compounds. For example, in one embodiment of Formula (I), R_1 is hydrogen and R_3 is hydrogen or C_{1-4}alkyl substituted with 0-5 R_e. In another embodiment, R_1 can be hydrogen and R_3 can be OR_b, -NR_aR_a, -$C(=O)NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -$NHC(=O)R_d$, or -$NHC(=O)OR_b$. In still another embodiment, R_1 is hydrogen, and R_3, R_5, and R_6 are all hydrogen.

[0045] In certain embodiments, the present invention includes compounds of Formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R_1 is H;

R_2 is substituted with 0-5 R_{2a} and is selected from phenyl and naphthyl;

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CF_3, CN, NO_2, CH_3, -OH, -OCH_3, NH_2, -$N(CH_2CH_3)_2$, -$NHC(=O)CH_3$, -$NHS(O)_2CH_3$, -$NHC(=O)OCH_3$, -$NHC(=O)CH(CH_3)_2$, -$NHC(=O)CH_2CH_3$, -$C(=O)OH$, -$C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, -$C(=O)NHCH_3$, -$S(O)_2CH_3$, -$S(O)_2NHCH_3$, -$N(CH_3)C(=O)CH_3$, -$NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-5- to 6-membered heterocyclyl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$, wherein said heterocyclyl is substituted with 0-5 R_e. Non-limiting examples of the heterocyclyl include pyrrolidine, imidazole, pyrazole, oxazole, oxadiazole, thiazole, triazole, tetrazole, piperazine, piperidine, and morpholine;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and $-(CR_{4b}R_{4c})_r$- aryl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e.

[0046] In certain embodiments, the present invention includes compounds of Formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R_1 is H;

R_2 is substituted with 0-5 R_{2a} and is heteroaryl selected from thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, and isoquinolinyl;

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(=O)$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-5- to 6-membered heterocyclyl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$, wherein said heterocyclyl is substituted with 0-5 R_e;

R_3 is selected from H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and $-(CR_{4b}R_{4c})_r$- aryl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e.

[0047] In certain embodiments, the present invention includes compounds of Formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R_1 is H;

R_2 is selected from aryl substituted with 0-4 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence and when valence allows, is independently selected from F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-5- to 6-membered heterocyclyl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$, wherein said heterocyclyl is substituted with 0-5 R_e;

R_4 is selected from $-(CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH_2)OR_b$, $-(CH(CH_3)CH_2)OR_b$, $-(C(CH_3)_2CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH(CH_3))OR_b$, $-(CH_2C(CH_3)_2)OR_b$, $-(CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH(CH_3)CH_2)NR_aR_a$, $-(C(CH_3)_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH(CH_3))NR_aR_a$, and $-(CH_2C(CH_3)_2)NR_aR_a$, wherein R_a, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, isoquinolinyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, piperazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl,

pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, tetrazolyl, thiazolyl, triazinyl, and triazolyl;

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_c, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, OH, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e.

[0048] In certain embodiments, the present invention includes compounds of Formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R_1 is H;

R_2 is selected from aryl substituted with 0-4 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence and when valence allows, is independently selected from F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-5- to 6-membered heterocyclyl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$, wherein said heterocyclyl is substituted with 0-5 R_e;

R_4 is substituted with 0-3 R_{4a} and is selected from phenyl, naphthyl, biphenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl;

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e.

[0049] In other embodiments, the present invention includes compounds of Formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R_2 is selected from aryl substituted with 0-4 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence and when valence allows, is independently selected from F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-5- to 6-membered heterocyclyl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$, wherein said heterocyclyl is substituted with 0-5 R_e;

R_4 is $-(CH_2)_{0-2}$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, wherein said heterocyclyl is selected from azetidinyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, and tetrahydroisoquinolinyl;

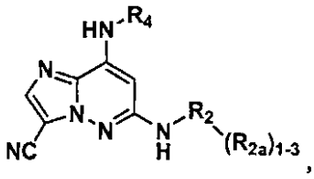
R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, OH, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

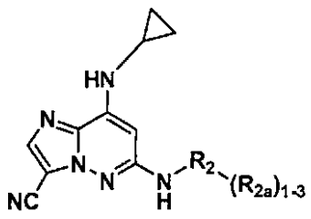
R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e.

[0050] Further embodiments of the invention relate to compounds of Formulae (VIII), (IX), and (X), below, wherein the variables R_2 and R_{2a}, where they appear, can be selected from any of the embodiments as set forth above for compounds of

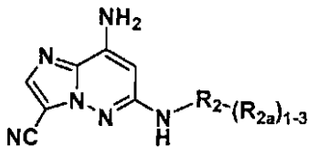
Formula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) and/or (VII) (including as recited in any of the further embodiments).



(VIII)



(IX)



(X)

[0051] Compounds of the invention include, without limitation, the following:

6-((3-cyano-4-methylphenyl)amino)-8-(2-pyridinylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile.

N-(5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamide,

3-cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)benzenesulfonamide,

N-(3-cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)phenyl)acetamide,

6-((5-cyano-2-methoxyphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)carbamate,

3-((6-((3-acetamido-4-methylphenyl)amino)-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)benzamide,

8-(cyclobutylamino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((3-cyano-5-((4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((2-chloro-5-cyano-4-methylphenyl)amino)-8-(2-pyridinylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-(cyclopropylamino)-6-((1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-7-quinolinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

3-cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-N-ethylbenzenesulfonamide,

8-(cyclopropylamino)-6-((3-(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-((5-methoxy-2-pyridinyl)amino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((2-chloro-5-cyanophenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-5-(methylsulfonyl)phenyl)carbamate,

6-((5-cyano-2-methoxyphenyl)amino)-8-(cyclobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((5-cyano-2-methylphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-(cyclopropylamino)-6-((3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((2-chloro-5-cyano-4-methylphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-amino-6-((5-cyano-2-methoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-amino-6-((3-cyano-4-methylphenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

N-(5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide,

6-((2-chloro-5-cyanophenyl)amino)-8-(cyclobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

N-(5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2,4-difluorophenyl)acetamide,

6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)-8-((5-methoxy-2-pyridinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

N-(5-((3-cyano-8-((5-(2-hydroxyethoxy)-2-pyridinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide,

N-(5-((3-cyano-8-((5-methoxy-2-pyridinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide,

8-(cyclopropylamino)-6-((4-(2-(methylamino)ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

N-(5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methoxyphenyl)acetamide,

6-((5-cyano-2-(2-(4-morpholinyl)ethoxy)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-((2-methoxyethyl)amino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((3-cyano-4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

methyl (5-((8-amino-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)carbamate,

8-(cyclopropylamino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2,4-difluorophenyl)carbamate,

methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-fluorophenyl)carbamate,

6-((5-cyano-2-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

N-(3-cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)phenyl)methanesulfonamide,

N-(2-chloro-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)phenyl)acetamide,

8-(cyclopropylamino)-6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-(cyclopropylamino)-6-((4-(4-morpholinyl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-(cyclopropylamino)-6-((3-methyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

8-(cyclopropylamino)-6-((4-(3-(dimethylamino)propoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

6-((4-cyano-2-pyridinyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile,

3-cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzenesulfonamide,

8-(cyclopropylamino)-6-((2-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile, and

N-(3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-4-methylphenyl)acetamide.

[0052] The compounds of Formulae (I)-(X) may form salts with alkali metals such as sodium, potassium and lithium, with alkaline earth metals such as calcium and magnesium, with organic bases such as dicyclohexylamine, tributylamine, pyridine and amino acids such as arginine, lysine and the like. Such salts can be formed as known to those skilled in the art.

[0053] The compounds for Formulae (I)-(X) may form salts with a variety of organic and inorganic acids. Such salts include those formed with hydrogen chloride, hydrogen bromide, methanesulfonic acid, sulfuric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, oxalic acid, maleic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid and various others (*e.g.*, nitrates, phosphates, borates, tartrates, citrates, succinates, benzoates, ascorbates, salicylates and the like). Such salts can be formed as known to those skilled in the art.

[0054] In addition, zwitterions ("inner salts") may be formed.

[0055] The present invention is also intended to include all isotopes of atoms occurring in the present compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. By way of general example and without limitation, isotopes of hydrogen include deuterium and tritium. Isotopes of carbon include ^{13}C and ^{14}C. Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

[0056] Compounds of the Formulae (I)-(X) may also have prodrug forms. Since prodrugs are known to enhance numerous desirable qualities of pharmaceuticals (*e.g.*, solubility, bioavailability, manufacturing, etc.) the compounds of the present invention may be delivered in prodrug form. Thus, the present invention is intended to cover prodrugs of the presently claimed compounds, methods of delivering the same and compositions containing the same. "Prodrugs" are intended to include any covalently bonded carriers that release an active parent drug of the present invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of the present invention are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound. Prodrugs include compounds of the present invention wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded to any group that, when the prodrug of the present invention is administered to a mammalian subject, it cleaves to form a free hydroxyl, free amino, or free sulfhydryl group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate, and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the present invention.

[0057] Various forms of prodrugs are well known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985), and *Methods in Enzymology*, 112:309-396, K. Widder et al., eds., Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, P. Krosgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); and

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992).

[0058] It should further be understood that solvates (*e.g.*, hydrates) of the compounds of Formulae (I)-(X) are also within the scope of the invention. Methods of solvation are generally known in the art. The inventive compounds may either be in the free or hydrate form.

[0059] Compounds of this invention may have one or more asymmetric centers. Unless otherwise indicated, all chiral (enantiomeric and diastereomeric) and racemic forms of compounds of the present invention are included in the present invention. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. Cis and trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. The present compounds can be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. All chiral, (enantiomeric and diastereomeric) and racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomer form is specifically indicated. When no specific mention is made of the configuration (*cis*, *trans* or R or S) of a compound (or of an asymmetric carbon), then any one of the isomers or a mixture of more than one isomer is intended. The processes for preparation can use racemates, enantiomers, or diastereomers as starting materials. All processes used to prepare compounds of the present invention and intermediates made therein are considered to be part of the present invention. When enantiomeric or diastereomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods, for example, by chromatography or fractional crystallization. Compounds of the present invention, and salts thereof, may exist in multiple tautomeric forms, in which hydrogen atoms are transposed to other parts of the molecules and the chemical bonds between the atoms of the molecules are consequently rearranged. It should be understood that all tautomeric forms, insofar as they may exist, are included within the invention.

DEFINITIONS

[0060] The following are definitions of terms used in this specification and appended claims. The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or term throughout the specification and claims, individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

[0061] In accordance with a convention used in the art,  is used in structural formulas herein to depict the bond that is the point of attachment of the moiety or substituent to the core or backbone structure.

[0062] A dash "-" that is not between two letters or symbols is used to indicate a point of attachment for a substituent. For example, $-CONH_2$ is attached through the carbon atom.

[0063] As used herein, the term "alkyl" or "alkylene" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. For example, "$C_{1\text{-}10}$ alkyl" (or alkylene), is intended to include C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, and C_{10} alkyl groups. Additionally, for example, "C_1-C_6 alkyl" denotes alkyl having 1 to 6 carbon atoms. Alkyl groups can be unsubstituted or substituted so that one or more of its hydrogens are replaced by another chemical group. Example alkyl groups include, but are not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), propyl (*e.g.*, n-propyl and isopropyl), butyl (*e.g.*, n-butyl, isobutyl, *t*-butyl), pentyl (*e.g.*, n-pentyl, isopentyl, neopentyl), and the like.

[0064] "Haloalkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more halogen. Examples of haloalkyl include, but are not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, pentachloroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, heptafluoropropyl, and heptachloropropyl. Examples of haloalkyl also include "fluoroalkyl" which is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more fluorine atoms.

[0065] The term "halogen" or "halo" refers to fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br) and iodine.

[0066] "Haloalkoxy" or "haloalkyloxy" represents a haloalkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge. For example, "C_{1-6} haloalkoxy", is intended to include C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, and C_6 haloalkoxy groups. Examples of haloalkoxy include, but are not limited to, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluorothoxy, and the like. Similarly, "haloalkylthio" or "thiohaloalkoxy" represents a haloalkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through a sulphur bridge; for example trifluoromethyl-S-, pentafluoroethyl-S-, and the like.

[0067] As used herein, "carbocycle," "carbocyclic residue," or "carbocyclyl" is intended to mean any stable 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic or bicyclic or 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, or 13-membered bicyclic or tricyclic ring, any of which may be saturated, partially unsaturated, unsaturated or aromatic. Examples of such carbocycles include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cycloheptenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, adamantyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, [3.3.0]bicyclooctane, [4.3.0]bicyclononane, [4.4.0]bicyclodecane, [2.2.2]bicyclooctane, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, adamantyl, anthracenyl, and tetrahydronaphthyl (tetralin). As shown above, bridged rings are also included in the definition of carbocycle (*e.g.*, [2.2.2]bicyclooctane). Preferred carbocycles, unless otherwise specified, are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and indanyl. When the term "carbocycle," "carbocyclic residue," or "carbocyclyl" is used, it is intended to include "aryl". A bridged ring occurs when one or more carbon atoms link two non-adjacent carbon atoms. Preferred bridges are one or two carbon atoms. It is noted that a bridge always converts a monocyclic ring into a tricyclic ring. When a ring is bridged, the substituents recited for the ring may also be present on the bridge.

[0068] The term "aryl" refers to monocyclic, bicyclic, tricyclic aromatic hydrocarbon groups having 6 to 15 carbon atoms in the ring portion, such as phenyl, naphthyl, biphenyl and diphenyl groups, each of which may be substituted. Aryl groups which are bicyclic or tricyclic must include at least one fully aromatic ring but the other fused ring or rings may be aromatic or non-aromatic. When an aryl is substituted with a further heterocyclic ring, said ring may be attached to the aryl

through a carbon atom or a heteroatom and said ring in turn is optionally substituted with one to two substituents as valence allows.

[0069] The terms "aryloxy", "arylamino", "arylalkylamino", "arylthio", "arylalkanoylamino", "arylsulfonyl", "arylalkoxy", "arylsulfinyl", "arylheteroaryl", "arylalkylthio", "arylcarbonyl", "arylalkenyl", or "arylalkylsulfonyl" refer to an aryl or substituted aryl bonded to an oxygen; an amino; an alkylamino; a thio; an alkanoylamino; a sulfonyl; an alkoxy; a sulfinyl; a heteroaryl or substituted heteroaryl; an alkylthio; a carbonyl; an alkenyl; or an alkylsulfonyl, respectively.

[0070] The term "alkenyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 20 carbon atoms, preferably 2 to 15 carbon atoms, and most preferably 2 to 8 carbon atoms, having one to four double bonds.

[0071] The term "alkynyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 20 carbon atoms, preferably 2 to 15 carbon atoms, and most preferably 2 to 8 carbon atoms, having one to four triple bonds.

[0072] An "alkylidene" group refers to an alkylene group consisting of at least two carbon atoms and at least one carbon--carbon double bond. Substituents on this group include those in the definition of "substituted alkyl".

[0073] The term "cycloalkyl" refers to an optionally substituted, saturated cyclic hydrocarbon ring systems, preferably containing 1 to 3 rings and 3 to 7 carbons per ring. Exemplary groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclododecyl, and adamantyl. Exemplary substituents include one or more alkyl groups as described above, or one or more groups described above as alkyl substituents.

[0074] As used herein, the term "heterocycle," "heterocyclyl," "heterocyclic ring" or "heterocyclic group" is intended to mean a stable 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic or bicyclic or 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, or 14-membered bicyclic heterocyclic ring which is saturated, partially unsaturated or fully unsaturated or aromatic, and which consists of carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S; and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized (*i.e.*, $N \rightarrow O$ and $S(O)_p$). The nitrogen atom may be substituted or unsubstituted (*i.e.*, N or NR wherein R is H or

another substituent, if defined). The heterocyclic ring may be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure. The heterocyclic rings described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. A nitrogen in the heterocycle may optionally be quaternized. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. It is preferred that the total number of S and O atoms in the heterocycle is not more than 1. When the term "heterocycle," "heterocyclyl," "heterocyclic ring" or "heterocyclic group" is used, it is intended to include heteroaryl.

[0075] Examples of heterocycles include, but are not limited to, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzoxazolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolopyridinyl, isoxazolyl, isoxazolopyridinyl, methylenedioxyphenyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2-pyrrolidonyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrazolyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, and xanthenyl.

Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

[0076] Preferred 5- to 10-membered heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, triazolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, isatinoyl, isoquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoxazolopyridinyl, quinazolinyl, quinolinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, and pyrazolopyridinyl.

[0077] Preferred 5- to 6-membered heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, and triazolyl. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

[0078] Bridged rings are also included in the definition of heterocycle. A bridged ring occurs when one or more atoms (*i.e.*, C, O, N, or S) link two non-adjacent carbon or nitrogen atoms. Preferred bridges include, but are not limited to, one carbon atom, two carbon atoms, one nitrogen atom, two nitrogen atoms, and a carbon-nitrogen group. It is noted that a bridge always converts a monocyclic ring into a tricyclic ring. When a ring is bridged, the substituents recited for the ring may also be present on the bridge.

[0079] The term "heteroaryl" refers to substituted and unsubstituted aromatic 5- or 6-membered monocyclic groups, 9- or 10-membered bicyclic groups, and 11- to 14-membered tricyclic groups which have at least one heteroatom (O, S or N) in at least one of the rings, said heteroatom-containing ring preferably having 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, and N. Each ring of the heteroaryl group containing a heteroatom can contain one or two oxygen or sulfur atoms and/or from one to four nitrogen atoms provided that the total number of heteroatoms in each ring is four or

less and each ring has at least one carbon atom. Heteroaryl groups can be substituted or unsubstituted. The nitrogen atom may be substituted or unsubstituted (*i.e.*, N or NR wherein R is H or another substituent, if defined). The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized (*i.e.*, N→O and $S(O)_p$) and the nitrogen atoms may optionally be quaternized.

[0080] Heteroaryl groups which are bicyclic or tricyclic must include at least one fully aromatic ring but the other fused ring or rings may be aromatic or non-aromatic. The heteroaryl group may be attached at any available nitrogen or carbon atom of any ring. The heteroaryl ring system may contain zero, one, two or three substituents.

[0081] Exemplary monocyclic heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl and the like.

[0082] Exemplary bicyclic heteroaryl groups include indolyl, benzothiazolyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinolinyl, dihydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzoxazinyl, indolizinyl, benzofuranyl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, dihydroisoindolyl, and the like.

[0083] Exemplary tricyclic heteroaryl groups include carbazolyl, benzidolyl, phenanthrollinyl, acridinyl, phenanthridinyl, xanthenyl and the like.

[0084] The term "heteroatoms" shall include oxygen, sulfur and nitrogen.

[0085] As referred to herein, the term "substituted" means that one or more hydrogen atoms is replaced with a non-hydrogen group, provided that normal valencies are maintained and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (*i.e.*, =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced. Keto substituents are not present on aromatic moieties. When a ring system (*e.g.*, carbocyclic or heterocyclic) is said to be substituted with a carbonyl group or a double bond, it is intended that the carbonyl group or double bond be part (*i.e.*, within) of the ring. Ring double bonds, as used herein, are double bonds that are formed between two adjacent ring atoms (*e.g.*, C=C, C=N, or N=N).

[0086] When any variable occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its

definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0-3 R_e, then said group may optionally be substituted with up to three R_e groups and R_e at each occurrence is selected independently from the definition of R_e. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

UTILITY

[0087] The compounds of the invention may be used to modulate kinase activities. Types of kinases include, but are not limited to, AAK1, ABL, ACK, ACTR2, ACTR2B, ADCK3, ADCK4, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1, ALK2, ALK4, AMPKA1, AMPKA2, ARG, AURA, AURB, AURC, AXL, BCR-ABL, BIKE, BLK, BMPR1A, BMX, BRAF, BRSK2, BRK, BTK, CAMK1A, CAMK2A, CAMK2B, CAMK1D, CAMK2D, CAMK1G, CAMK2G, CAMKK1, CAMKK2, CDK1, CDK2, CDK5, CHK2, CK1A2, CK1D, CK1E, CK1G1, CK1G2, CK2A1, CK2A2, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CSK, DAPK2, DAPK3, DCAMKL3, DDR2, DMPK1, DRAK1, DRAK2, DYRK1, DYRK2, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, ERK1, ERK2, FAK, FER, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT4, FMS, FRK, FYN, FUSED, GAK, GCN2, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GSK3A, GSK3B, HCK, HPK1, HER2/ERBB2, HER4/ERBB4, HH498, IGF1R, IKKα, IKKβ, INSR, IRR, IRAK4, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, KHS2, KIT, LCK, LIMK1, LIMK2, LKB1, LOK, LTK, LYN, MAP3K4, MAP3K5, MAPK1, MAPKAP-K2, MARK1, MARK2, MARK4, MEK1, MER, MET, MKK4, MKK6, MLK3, MNK2, MPSK1, MRCKA, MSK1, MSK2, MST1, MST2, MST3, MST4, MUSK, MYT1, NDR2, NEK2, NEK6, NEK7, NEK9, NLK, P38A, P38B, P38G, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PCTAIRE1, PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PHKG1, PHKG2, PIM1, PIM2, PKA, PKACA, PKACB, PKCA, PKCD, PKCH, PKCI, PKCT, PKCZ, PKD2, PKG1, PKG2, PKN2, PLK1, PLK3, PLK4, PRKX, PYK2, QIK, RAF1, RET, RIPK2, ROCK-I, ROCK-II, RON, ROS, RSK1, RSK2, RSK4, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, SLK, SKMLCK, SRC, SRPK1, STK33, SYK, TESK1, TGFBR1, TIE2, TLK1,

TLK2, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TTK, TXK, TYK2, TYRO3, ULK3, WNK3, YANK2, YANK3, YES, YSK1, ZAP70, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, and mutants thereof.

[0088] Applicants have discovered that compounds of Formulae (I)-(X) have particular utility in treating proliferative conditions associated with the modulation of kinase activity, and particularly the inhibition of serine/threonine kinase activities. The compounds of the present invention can be used to treat proliferative disorders associated with abnormal kinase activity. As used herein, the terms "treating" and "treatment" encompass either or both responsive and prophylaxis measures, *e.g.*, measures designed to inhibit or delay the onset of the disease or disorder, achieve a full or partial reduction of the symptoms or disease state, and/or to alleviate, ameliorate, lessen, or cure the disease or disorder and/or its symptoms.

[0089] Accordingly, one aspect of the invention is the use of a compound of the Formulae (I)-(X), or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiproliferative effect in a warm-blooded animal such as a human being.

[0090] According to a further feature of the invention there is provided a method for producing an antiproliferative effect in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of Formulae (I)-(X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

[0091] The anti-proliferative treatment defined herein before may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. The compounds of this invention may also be useful in combination with known anti-cancer and cytotoxic agents and treatments, including radiation. Compounds of Formulae (I)-(X) may be used sequentially with known anticancer or cytotoxic agents and treatment, including radiation when a combination formulation is inappropriate.

[0092] The term "anti-cancer" agent includes any known agent that is useful for the treatment of cancer including the following: 17α-ethinylestradiol, diethylstilbestrol, testosterone, prednisone, fluoxymesterone, dromostanolone

propionate, testolactone, megestrolacetate, methylprednisolone, methyl-testosterone, prednisolone, triamcinolone, chlorotrianisene, hydroxyprogesterone, aminoglutethimide, estramustine, medroxyprogesteroneacetate, leuprolide, flutamide, toremifene, ZOLADEX®; matrix metalloproteinase inhibitors; VEGF inhibitors, such as anti-VEGF antibodies (AVASTIN®) and small molecules such as ZD6474 and SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, and CEP-7055; HER 1 and HER 2 inhibitors including anti- HER2 antibodies (HERCEPTIN®); EGFR inhibitors including gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, and cetuximab; Eg5 inhibitors, such as SB-715992, SB-743921, and MKI-833; pan Her inhibitors, such as canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, and GW-572016; Src inhibitors, *e.g.,* GLEEVEC® and dasatinib; CASODEX® (bicalutamide, Astra Zeneca), Tamoxifen; MEK-1 kinase inhibitors, MAPK kinase inhibitors, PI3 kinase inhibitors; PDGF inhibitors, such as imatinib; anti-angiogenic and antivascular agents which, by interrupting blood flow to solid tumors, render cancer cells quiescent by depriving them of nutrition; castration, which renders androgen dependent carcinomas non-proliferative; inhibitors of non-receptor and receptor tyrosine kinases; inhibitors of integrin signaling; tubulin acting agents such as vinblastine, vincristine, vinorelbine, vinflunine, paclitaxel, docetaxel, 7-O-methylthiomethylpaclitaxel, 4-desacetyl-4-methylcarbonatepaclitaxel, 3′-*tert*-butyl-3′-N-*tert*-butyloxycarbonyl-4-deacetyl-3′-dephenyl-3′-N-debenzoyl-4-O-methoxycarbonyl-paclitaxel, C-4 methyl carbonate paclitaxel, epothilone A, epothilone B, epothilone C, epothilone D, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17 oxabicyclo [14.1.0]heptadecane-5,9-dione (ixabepilone), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecane-5,9-dione, and derivatives thereof; other CDK inhibitors, antiproliferative cell cycle inhibitors, epidophyllotoxin, etoposide, VM-26; antineoplastic enzymes, *e.g.*, topoisomerase I inhibitors, camptothecin, topotecan, SN-38; procarbazine; mitoxantrone; platinum coordination complexes such as cisplatin, carboplatin and oxaliplatin; biological response modifiers; growth

inhibitors; antihormonal therapeutic agents; leucovorin; tegafur; antimetabolites such as purine antagonists (*e.g.*, 6-thioguanine and 6-mercaptopurine; glutamine antagonists, *e.g.*, DON (AT-125; d-oxo-norleucine); ribonucleotide reductase inhibitors; mTOR inhibitors; and haematopoietic growth factors.

[0093] Additional cytotoxic agents include, cyclophosphamide, doxorubicin, daunorubicin, mitoxanthrone, melphalan, hexamethyl melamine, thiotepa, cytarabin, idatrexate, trimetrexate, dacarbazine, L-asparaginase, bicalutamide, leuprolide, pyridobenzoindole derivatives, interferons, and interleukins.

[0094] In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such treatment in addition to the antiproliferative treatment defined herein may be surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may cover three main categories of therapeutic agent:

(i) antiangiogenic agents that work by different mechanisms from those defined herein before (for example, linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function, angiostatin, razoxane);

(ii) cytostatic agents such as antiestrogens (for example, tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, iodoxifene), progestogens (for example, megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example, anastrozole, letrozole, borazole, exemestane), antihormones, antiprogestogens, antiandrogens (for example, flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example, gosereline acetate, leuprolide), inhibitors of testosterone 5α-dihydroreductase (for example, finasteride), farnesyltransferase inhibitors, anti-invasion agents (for example, metalloproteinase inhibitors such as marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example, EGF, FGF, platelet derived growth factor and hepatocyte growth factor, such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies such as AVASTIN® (bevacizumab) and ERBITUX® (cetuximab); tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors); and

(iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as antimetabolites (for example, antifolates such as

methotrexate, fluoropyrimidines such as 5-fluorouracil, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside); intercalating antitumour antibiotics (for example, anthracyclines such as doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example, cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotepa; antimitotic agents (for example, vinca alkaloids like vincristine, vinorelbine, vinblastine and vinflunine) and taxoids such as TAXOL® (paclitaxel), Taxotere (docetaxel) and newer microbtubule agents such as epothilone analogs (ixabepilone), discodermolide analogs, and eleutherobin analogs; topoisomerase inhibitors (for example, epipodophyllotoxins such as etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan, irinotecan); cell cycle inhibitors (for example, flavopyridols); biological response modifiers and proteasome inhibitors such as VELCADE® (bortezomib).

[0095] As stated above, the Formulae (I)-(X) compounds of the invention are of interest for their antiproliferative effects. Such compounds of the invention are expected to be useful in a wide range of disease states including cancer, psoriasis, and rheumatoid arthritis.

[0096] More specifically, the compounds of Formulae (I)-(X) are useful in the treatment of a variety of cancers, including (but not limited to) the following:

– carcinoma, including that of the prostate, pancreatic ductal adenocarcinoma, breast, colon, lung, ovary, pancreas, and thyroid;

– tumors of the central and peripheral nervous system, including neuroblastoma, glioblastoma, and medulloblastoma; and

– other tumors, including melanoma and multiple myeloma.

[0097] Due to the key role of kinases in the regulation of cellular proliferation in general, inhibitors could act as reversible cytostatic agents which may be useful in the treatment of any disease process which features abnormal cellular proliferation, *e.g.*, benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neurofibromatosis, pulmonary fibrosis, arthritis, psoriasis, glomerulonephritis, restenosis following

angioplasty or vascular surgery, hypertrophic scar formation and inflammatory bowel disease.

[0098] The compounds of Formula (I)-(X) are especially useful in treatment of tumors having a high incidence of serine /threonine kinase activity, such as prostate, colon, brain, thyroid and pancreatic tumors. Additionally, the compounds of the invention may be useful in treatment of sarcomas and pediatric sarcomas. By the administration of a composition (or a combination) of the compounds of this invention, development of tumors in a mammalian host is reduced.

[0099] Compounds of Formula (I)-(X) may also be useful in the treatment of other cancerous diseases (such as acute myelogenous leukemia) that may be associated with signal transduction pathways operating through kinases such as DYRK1a, CDK, and GSK3β. The inventive compositions may contain other therapeutic agents as described above and may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (*e.g.*, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

[00100] Accordingly, the present invention further includes compositions comprising one or more compounds of Formula (I)-(X) and a pharmaceutically acceptable carrier.

[00101] A "pharmaceutically acceptable carrier" refers to media generally accepted in the art for the delivery of biologically active agents to animals, in particular, mammals. Pharmaceutically acceptable carriers are formulated according to a number of factors well within the purview of those of ordinary skill in the art. These include, without limitation: the type and nature of the active agent being formulated; the subject to which the agent-containing composition is to be administered; the intended route of administration of the composition; and, the therapeutic indication being targeted. Pharmaceutically acceptable carriers include both aqueous and non-aqueous liquid media, as well as a variety of solid and semi-solid dosage forms. Such carriers can include a number of different ingredients and additives in addition to the active agent, such additional ingredients being included in the formulation for a variety of reasons, *e.g.*, stabilization of the active agent, binders,

etc., well known to those of ordinary skill in the art. Descriptions of suitable pharmaceutically acceptable carriers, and factors involved in their selection, are found in a variety of readily available sources such as, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed. (1985), which is incorporated herein by reference in its entirety.

[00102] The pharmaceutical compositions of the invention containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations.

[00103] Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water soluble carrier such as polyethyleneglycol or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

[00104] The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous solutions. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable oil-in-water microemulsion where the active ingredient is dissolved in the oily phase. For example, the active ingredient may be first dissolved in a mixture of soybean oil and lecithin. The oil solution then introduced into a water and glycerol mixture and processed to form a microemulation.

[00105] The injectable solutions or microemulsions may be introduced into a patient's blood-stream by local bolus injection. Alternatively, it may be advantageous to administer the solution or microemulsion in such a way as to maintain a constant circulating concentration of the instant compound. In order to maintain such a constant concentration, a continuous intravenous delivery device may be utilized. An

example of such a device is the Deltec CADD-PLUS® Model 5400 intravenous pump.

[00106] The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension for intramuscular and subcutaneous administration. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above.

[00107] The compounds of Formulae (I)-(X) may be administered by any means suitable for the condition to be treated, which may depend on the need for site-specific treatment or quantity of drug to be delivered. Topical administration is generally preferred for skin-related diseases, and systematic treatment preferred for cancerous or pre-cancerous conditions, although other modes of delivery are contemplated. For example, the compounds may be delivered orally, such as in the form of tablets, capsules, granules, powders, or liquid formulations including syrups; topically, such as in the form of solutions, suspensions, gels or ointments; sublingually; bucally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular or intrasternal injection or infusion techniques (*e.g.*, as sterile injectable aq. or non-aq. solutions or suspensions); nasally such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; rectally such as in the form of suppositories; or liposomally. Dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents may be administered. The compounds may be administered in a form suitable for immediate release or extended release. Immediate release or extended release may be achieved with suitable pharmaceutical compositions or, particularly in the case of extended release, with devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps.

[00108] Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as Plastibase (mineral oil gelled with polyethylene).

[00109] Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose,

dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The inventive compounds may also be orally delivered by sublingual and/or buccal administration, *e.g.*, with molded, compressed, or freeze-dried tablets. Exemplary compositions may include fast-dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose, and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (AVICEL®) or polyethylene glycols (PEG); an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxymethyl cellulose (SCMC), and/or maleic anhydride copolymer (*e.g.*, Gantrez); and agents to control release such as polyacrylic copolymer (*e.g.*, Carbopol 934). Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

[00110] Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions which may contain, for example, benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance absorption and/or bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.

[00111] Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

[00112] Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain, for example, suitable non-irritating excipients, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

[00113] When a compound according to this invention is administered into a human subject, the daily dosage will normally be determined by the prescribing physician with the dosage generally varying according to the age, weight, sex and response of the individual patient, as well as the severity of the patient's symptoms. Exemplary dosage amounts for a mammal may include from about 0.05 to 1000

mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg of body weight of active compound per day, which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses, such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals, most preferably mammalian species such as humans, and domestic animals such as dogs, cats, horses, and the like. Thus, when the term "patient" is used herein, this term is intended to include all subjects, most preferably mammalian species, that are affected by mediation of protein kinase enzyme levels.

[00114] If formulated as a fixed dose, a combination product can, for example, utilize a dosage of the compound of Formulae (I)-(X) within the dosage range described above and the dosage of another anti-cancer agent/treatment within the approved dosage range for such known anti-cancer agent/treatment. If a combination product is inappropriate, the compounds of Formulae (I)-(X) and the other anti-cancer agent/treatment can, for example, be administered simultaneously or sequentially. If administered sequentially, the present invention is not limited to any particular sequence of administration. For example, compounds of Formulas (I)-(X) can be administered either prior to, or after, administration of the known anti-cancer agent or treatment.

BIOLOGICAL ASSAYS

A. CK2 Kinase Assay

[00115] The effectiveness of compounds of the present invention as inhibitors of protein kinases can be readily tested by assays known to those skilled in the art. For example, *in vitro* protein kinase assays may be conducted with a relevant purified protein kinase and an appropriate synthetic substrate to determine the inhibitory activity of the compounds. Assays for inhibition of CK2 by the instant compounds were performed in 384-well plates with reaction mixtures containing 10 μM of

peptide substrate (RRRADDSDDDDD-NH2), [γ-^{33}P]ATP (10 μCi) at 25 μM (CK2A1) or 5 μM (CK2A2), 20 mM Hepes (pH 7.4), 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 0.25 mM dithiothreitol, Brij-35 at 0.015%, and recombinant CK2A1 (10 nM, Invitrogen) or CK2A2 (5 nM, Upstate Biotechnology). Reaction mixtures were incubated at 30 °C for 1 hour, and reaction products were captured by binding to phosphocellulose (P81) filter plates. Incorporation of radioactive phosphate into the peptide substrate was determined by liquid scintillation counting. The potency of compounds in inhibiting CK2 is expressed as IC_{50}, defined as the concentrations of compounds required to inhibit the enzymatic activity by 50%.

[00116] The inhibitory activity of the instant compounds may also be measured by recombinant CK2 holoenzyme kinase assays. The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated peptide FL-RRRADDSDDDDD-NH2 and ATP) and test compounds in assay buffer (20 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 0.015% Brij35 and 0.25 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of bacterially expressed, CK2 α/β or CK2 α′/β holoenzyme with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 minutes and terminated by adding 30 μl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the CK2 α/β assay was 25 μM ATP, 1.5 μM FL-RRRADDSDDDDD-NH2, 50 pM CK2 α/β holoenzyme, and 1.6% DMSO. The final concentration of reagents in the CK2 α′/β assay was 10 μM ATP, 1.5 μM FL-RRRADDSDDDDD-NH2, 100 pM CK2 α′/β holoenzyme, and 1.6% DMSO. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

B. Cell Proliferation Inhibition Assay

[00117] Compounds were evaluated for their ability to inhibit cell proliferation, using an assay that measures mitochondrial metabolic activity, that is directly correlated with cell numbers. Cells were plated at 2000 cells/well in 96-well plates and were cultured for 24 h in RPMI-1640 supplemented with 2% fetal bovine serum, before test compounds were added. Compounds were diluted in culture medium such that the final concentration of dimethyl sulfoxide never exceeded 1%. Following the addition of compounds, the cells were cultured for an additional 72 h before cell viability was determined by measuring the conversion of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) dye using the CellTiter96 kit (Promega) or by measuring the conversion of [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) dye using the CELLTITER 96® AQueous (Promega).

[00118] The following compounds were found to have the IC_{50} described in Table 1 when measured in the assays described above.

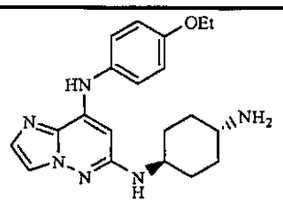
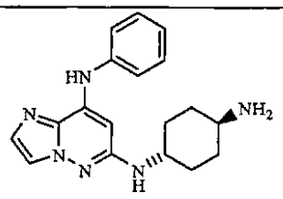
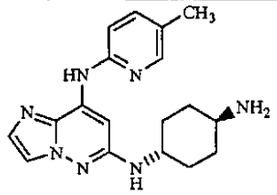
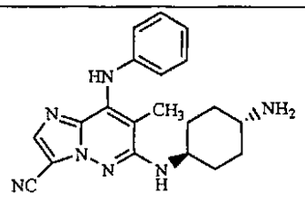
TABLE 1

Example No.	CK2A1 (CK2α/β) (IC_{50}, μM)	CK2A2 (CK2α'/β) (IC_{50}, μM)	HCT116 (IC_{50}, μM)
1	0.0060	0.0075	0.030
31	0.1429	0.0257	0.460
37	0.0110	0.0045	0.163
44	1.3110	0.0351	>1.00
46	0.0043	0.0024	0.150
47	0.0074	0.0052	0.041
48	0.4167	0.1058	0.460
56	0.1548	0.0359	0.482
57	0.3097	0.0582	0.521
58	0.0122	0.0022	0.098
64	0.0120	0.0010	0.048
66	6.0640	0.7784	>2.50

Example No.	CK2A1 (CK2α/β) (IC_{50}, μM)	CK2A2 (CK2α'/β) (IC_{50}, μM)	HCT116 (IC_{50}, μM)
71	0.2612	0.0156	0.945
73	4.6040	0.7379	2.243
80	4.6580	1.4930	>1.00
81	0.5125	0.1149	>1.00
82	0.4792	0.1258	0.127
89	6.6690	0.9400	>1.00
93	0.7120	0.0684	>1.00
95	0.0065	0.0030	0.022
111	0.1164	0.0240	0.034
160	0.0197	0.0046	0.045
167	0.1031	0.0125	>1.00
168	0.0119	0.0049	0.128
196	0.0122	0.0034	0.065
214	0.5957	0.1189	>10.00
224	0.7938	0.1261	>10.00
225	0.0082	0.0011	0.035
228	0.0090	0.0017	0.327
233	0.0071	0.0023	0.128
235	0.0250	0.0064	0.433
244	0.1023	0.0228	1.111

[00119] Compounds of the present invention exhibit enhanced CK2 inhibitory activity over the compounds disclosed in U.S. Publication No. 2008/0045536. Comparing the data in Table 1 and Table 2, compounds of the invention herein, *e.g.*, compounds of Formula (I) (including Formulae (II), (III), (IV), (V), (V), (VII), (VIII), (IX), and (X)), are surprisingly advantageous for their CK2 enzyme inhibition activity and/or other drugability properties.

TABLE 2

Example No. in US 2008/0045536	Structure	CK2A1 IC_{50} (μM)	CK2A2 IC_{50} (μM)
I(1) Page 27		>50	10.35
I(7) Page 29		>50	>50
II (16) Page 46		>50	31.77
XXV(1) Page 70		2.69	8.09

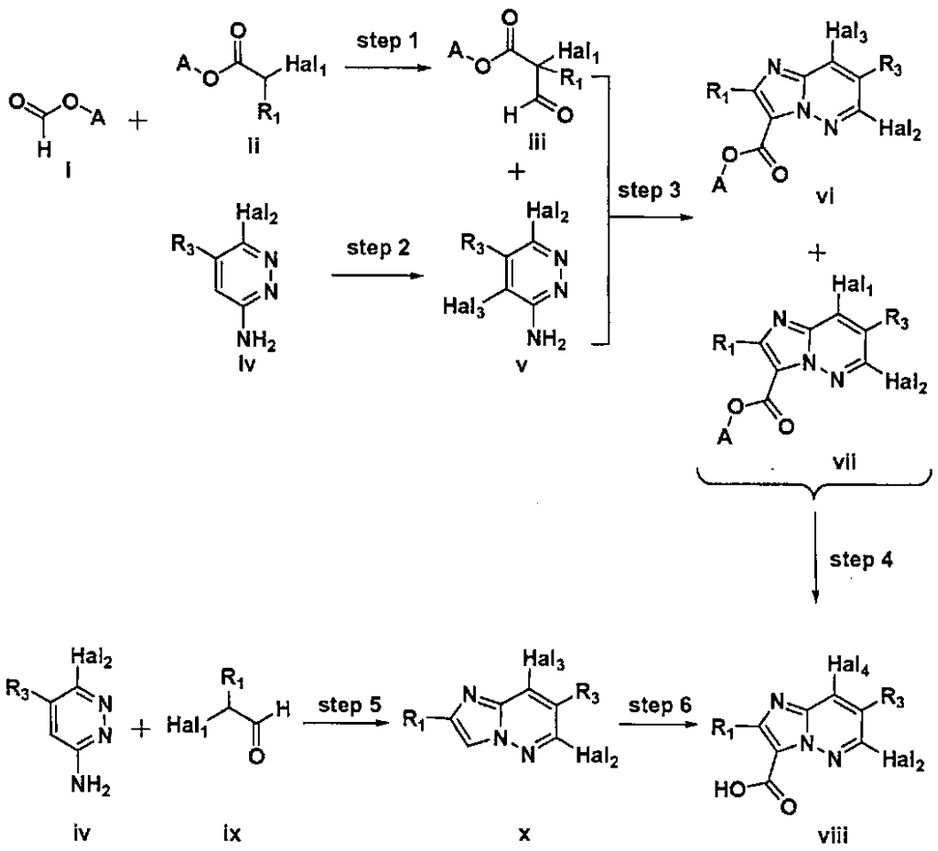
METHODS OF PREPARATION

[00120] The compounds of the present invention may be prepared by methods such as those illustrated in the following schemes. Solvents, temperatures, pressures, and other reaction conditions may readily be selected by one of ordinary skill in the art. Starting materials are commercially available or readily prepared by one of ordinary skill in the art. These schemes are illustrative and are not meant to limit the possible techniques one skilled in the art may use to manufacture compounds disclosed herein. Different methods may be evident to those skilled in the art. Additionally, the various steps in the synthesis may be performed in an alternate sequence or order to give the desired compound(s). All documents cited herein are incorporated herein by reference in their entirety.

[00121] In general, the time taken to complete a reaction procedure will be judged by the person performing the procedure, preferably with the aid of information obtained by monitoring the reaction by methods such as HPLC or TLC. A reaction does not have to go to completion to be useful to this invention. The methods for the preparation of various heterocycles used to this invention can be found in standard organic reference books, for example, Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds*, First Edition, Pergamon Press, New York (1984), and 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, New York (1996).

[00122] Unless otherwise specified, the various substituents of the compounds are defined in the same manner as the Formula (I) compound of the invention.

Scheme 1



Step 1

[00123] The first step in **Scheme 1** is accomplished by treating an appropriately substituted α-haloester (**ii**, A = C_{1-4} lower alkyl, Hal_1-Hal_5 = Cl, Br, I, F) with a formate ester (**i**) such as ethyl formate in the presence of a base such as sodium ethoxide in a suitable solvent such as ethanol to afford a compound of Formula **iii**.

Step 2

[00124] Halogenation of a suitably substituted pyridazine-3-amine (**iv**) such as 6-chloropyridazine-3-amine using a reagent such as bromine in an appropriate solvent such as ethanol or methanol provides compounds of Formula **v**.

Step 3

[00125] The reaction of compounds **iii** and **v** at elevated temperature, for example above 80 °C, in an appropriate solvent such as ethanol, results in formation of a mixture of esters **vi** and **vii** ($Hal_4 = Hal_1$ or Hal_3) that may be used in subsequent steps without separation.

Step 4

[00126] The acid catalyzed hydrolysis of **vi/vii** using, for example, aqueous HCl in a solvent such as methanol at elevated temperature affords compounds of Formula **viii**.

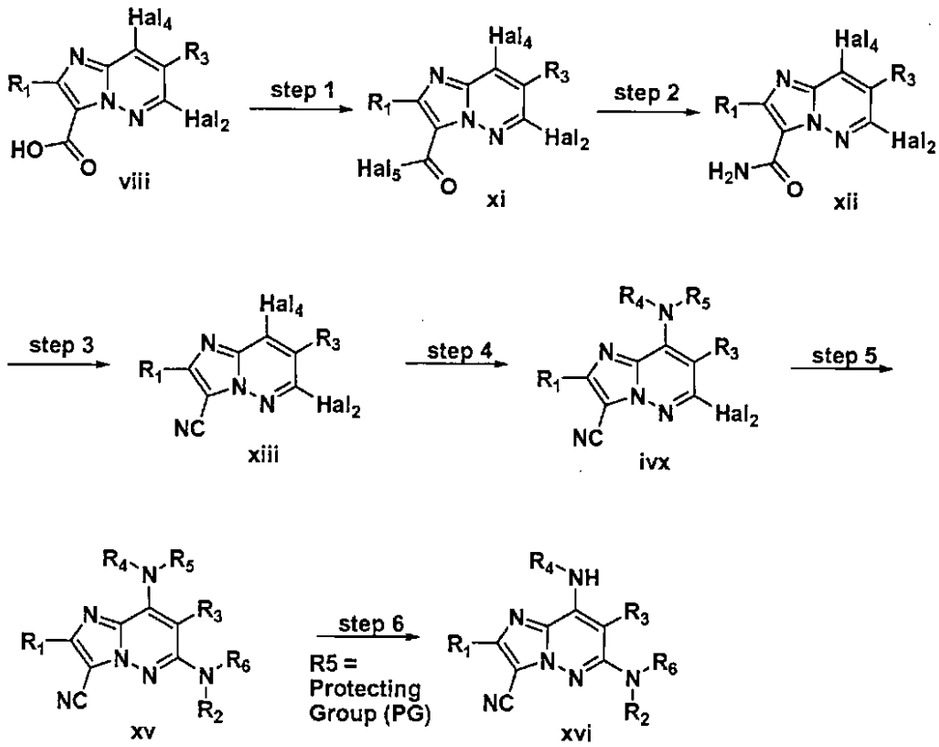
Step 5

[00127] Alternatively, compounds of Formula **iv** may be reacted with an α-haloaldehyde at elevated temperature, for example above 80 °C, in an appropriate solvent such as ethanol to afford compounds of Formula **x**.

Step 6

[00128] Treatment of compounds with general Formula **x** with a base such as lithium diisopropylamide in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by quenching with carbon dioxide may also afford compounds of general Formula **viii**.

Scheme 2



Step 1

[00129] Further modifications may be made according to Scheme 2. Activation of the carboxylic acid of compound **viii** through, for example, formation of the acid chloride with thionyl chloride in a suitable solvent such as dichloromethane affords compounds of Formula **xi**.

Step 2

[00130] Reaction of **xi** with ammonia or a suitable equivalent in a solvent such as 1, 4-dioxane or THF affords amides of Formula **xii**. Alternatively, steps 1-2 may be accomplished in a single step through use of a coupling reagent such as BOP or DCC in the presence of ammonia or a suitable equivalent in an appropriate solvent such as DMF.

Step 3

[00131] Dehydration of compounds of Formula **xii** may be accomplished through reaction with a suitable dehydrating reagent such as $POCl_3$ in an appropriate solvent such as chloroform to afford compounds of Formula **xiii**.

Step 4

[00132] Treatment of compound **xiii** with an amine (R_4R_5NH) such as N-(4-methoxybenzyl)cyclopropanamine or N-(4-methoxybenzyl)pyridin-2-amine in the presence of a base such as diisopropylethylamine or sodium *tert*-butoxide in an aprotic solvent such as THF or DMF affords compounds of Formula **ivx**.

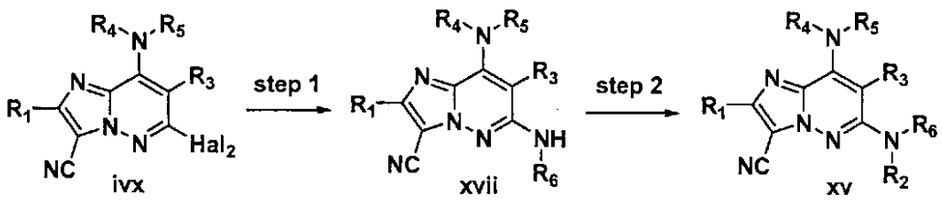
Step 5

[00133] Compounds of Formula **xv** may be formed through the direct displacement of Hal_2 with a suitable amine at elevated temperature, for example above 100 °C, in an appropriate solvent such as NMP. Alternatively, treatment of **ivx** with a palladium catalyst, such as $Pd_2(dba)_3$, in the presence of a ligand, such as 4,5-bis(diphenyl-phosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) (Guari, Y. et al., *Chem. Eur. J.*, 7:475-482 (2001)), and a base, such as cesium carbonate, and an additive, such as copper (I) iodide, may be used with an appropriately substituted amine with a suitable solvent such as NMP to afford compounds of general Formula **xv**. Alternatively, treatment of **ivx** with a palladium catalyst, such as allyl palladium (II) chloride dimer, in the presence of a ligand, such as di-*tert*-butyl(1-methyl-2,2-diphenylcyclopropyl)phosphine (Suzuki, K. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 350:652 (2008)), and a base, such as sodium *t*-butoxide, may be used with an appropriately substituted amine with a suitable solvent such as toluene to afford compounds of general Formula **xv**.

Step 6

[00134] In cases where R_5 is an amine protecting group, such as p-methoxybenzyl, removal of the protecting group can be effected through known methods. For example, treatment with trifluoroacetic acid with or without an appropriate solvent, such as dichloromethane in the presence of a cation trap such as triethylsilane affords compounds of Formula **xvi**.

Scheme 3



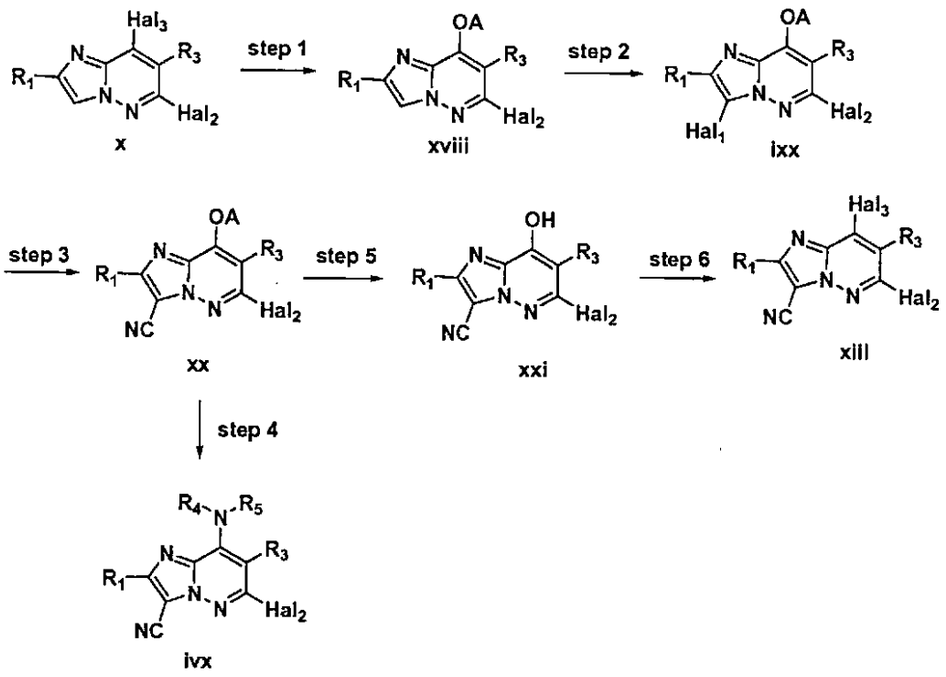
Step 1

[00135] Alternatively, compounds of Formula **xv** may be prepared according to Scheme 3. Treatment of compounds of Formula **ivx** with an amine (R_6NH_2) at elevated temperatures, for example above 100 °C, in an appropriate solvent such as DMF or DMA may afford compounds of Formula **xvii**. Alternatively, treatment of **ivx** with a palladium catalyst, such as $Pd_2(dba)_3$, in the presence of a ligand, such as 4,5-bis(diphenyl-phosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) (Guari, Y. et al., *Chem. Eur. J.*, 7:475-482 (2001)), and a base, such as cesium carbonate, and an additive, such as copper (I) iodide, may be used with an appropriately substituted amine with a suitable solvent such as NMP to afford compounds of general Formula **xvii**. Alternatively, treatment of **ivx** with a palladium catalyst, such as allyl palladium (II) chloride dimer, in the presence of a ligand, such as di-*tert*-butyl(1-methyl-2,2-diphenylcyclopropyl)phosphine (Suzuki, K. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 350:652 (2008)), and a base, such as sodium *t*-butoxide, may be used with an appropriately substituted amine with a suitable solvent such as toluene to afford compounds of general Formula **xvii**.

Step 2

[00136] Compounds of Formula **xvii** may then be further modified through reactions known to one skilled in art to afford compounds of Formula **xv**. Such reactions may include treatment of **xvii** with an aryl halide in the presence of a palladium catalyst, such as $Pd_2(dba)_3$ with an appropriate ligand, such as Xantphos, and a base, such as cesium carbonate or sodium *t*-butoxide, and an additive, such as copper (I) iodide.

Scheme 4



Step 1

[00137] An alternative route towards intermediates of general Formula **ivx** is shown in Scheme 4. Compounds of Formula **x** may be treated with an alcohol or phenol (A = C_{1-4} alkyl or Ph) in the presence of a base, such as K_2CO_3 or NaH, in an appropriate solvent, such as THF to afford compounds of Formula **xviii**.

Step 2

[00138] Treatment of **xviii** with a suitable halogenating reagent such as N-bromosuccinimide or N-chlorosuccinimide in an appropriate solvent such as chloroform affords compounds of Formula **ixx**.

Step 3

[00139] A cyano group may be introduced either directly through displacement of Hal_1 with a reagent such as sodium cyanide in an appropriate solvent such as DMSO or alternatively, through palladium mediated coupling with a reagent such as $Zn(CN)_2$

in the presence of $Pd(PPh_3)_4$ in a solvent such as toluene or DMF to afford compounds of Formula **xx**.

Step 4

[00140] Direct displacement of the alkoxy group (-OA) of compound **xx** with an amine (R_4R_5NH) at elevated temperatures, for example above 100 °C, with or without an appropriate solvent such as DMF or DMA may afford compounds of Formula **ivx**.

Step 5

[00141] Alternatively, treatment of **xx** with an acid, such as aqueous HCl affords compounds of Formula **xxi**.

Step 6

[00142] Compounds of Formula **xxi** may be converted to compounds of Formula **xiii** by treatment with a halogenating reagent such as $POBr_3$ or $POCl_3$, either neat or in an appropriate solvent such as toluene.

[00143] It is anticipated that, where possible, the products of the reaction schemes described above may be further elaborated by one of ordinary skill in the art. For example, in instances where R_2 contains suitable functional groups, such as amino or carboxy groups, further modifications may be made according to methods well known to those skilled in the art (See *e.g.*, March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York (1992).)

EXAMPLES

[00144] The invention is further defined in the following Examples. It should be understood that these Examples are given by way of illustration only. From the above discussion and these Examples, one skilled in the art can ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications to the invention to adapt the invention to various uses and conditions. As a result, the present invention is not

limited by the illustrative examples set forth herein below, but rather defined by the claims appended hereto.

[00145] For ease of reference, the following abbreviations are used herein:

BOC = *tert*-butoxycarbonyl

bp = boiling point

BOP = (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate

DMAP = 4-dimethylaminopyridine

DCC = Dicyclohexyl carbodiimide

DCM = Dichloromethane

DIPEA or DIEA = *N,N*-diisopropylethylamine

DMA = dimethyl acetamide

DME = 1,2-dimethoxyethane

DMF = dimethyl formamide

EDCI = N-(3-Dimethylaminopropyl)-N′-ethylcarbodiimide hydrochloride

Et = ethyl

Et_2O = diethyl ether

HOBT = 1-hydroxybenzotriazole

EtOAc = ethyl acetate

EtOH = ethanol

g = gram(s)

h = hr(s) = hour(s)

H = hydrogen

l = liter

mCPBA – *meta* chloro perbenzoic acid

Me = methyl

MeCN = acetonitrile

MeOH = methanol

min(s) = minute(s)

NMP = 1-methyl-2-pyrrolidinone

$Pd_2(dba)_3$ = Pd_2dba_3 = Tris(dibenzylineneacetone)dipalladium(0)

Pd/C = palladium on carbon

Rt = retention time

THF = tetrahydrofuran

TEA = triethylamine

TFA = trifluoroacetic acid

Xantphos = 4,5-bis(diphenyl-phosphino)-9,9-dimethylxanthene

mg = milligram(s)

ml or mL = milliliter

µl = microliter

mmol = millimole

µmol = micromole

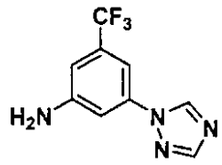
mol = mole

PSI = lbs/in^2

SYNTHESIS OF INTERMEDIATES

INTERMEDIATE 1

3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline

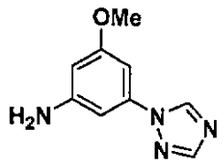


[00146] 3-Bromo-5-(trifluoromethyl)aniline (3.5 g, 14.6 mmol), copper(I) iodide (1.39g, 7.3 mmol), potassium carbonate (6.0 g, 43.7 mmol) and 1H-1,2,4-triazole (3.0 g, 43.7 mmol) in NMP (10 mL) were heated at 195 °C for 2 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of silica gel, washed with ethyl acetate, and concentrated. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (stepwise gradient, from hexanes to 75% ethyl acetate/hexanes). The fractions were concentrated, dissolved in diethyl ether (150 mL), washed with water (4 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to afford Intermediate 1 (1.95 g, 58.6 % yield) as a tan solid. HPLC: Rt = 1.193 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 229.01 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (1 H, s), 7.34 (1 H, s), 6.47 (2 H, d, J = 2.29), 6.14

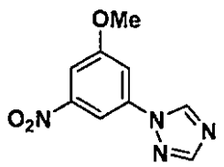
(1 H, s). Intermediate 1 was used in the synthesis of Examples 13, 104, 165, 169, and 175.

INTERMEDIATE 2

3-Methoxy-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline

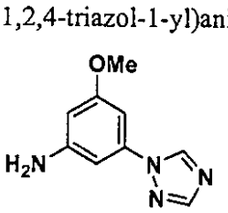


Intermediate 2A: Preparation of 1-(3-methoxy-5-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole.



[00147] 1-Bromo-3-methoxy-5-nitrobenzene (500 mg, 2.16 mmol), copper(I) iodide (205 mg, 1.08 mmol), potassium carbonate (893 mg, 6.5 mmol) and 1*H*-1,2,4-triazole (446 mg, 6.5 mmol) in NMP (2 mL) were heated at 100 °C for 12 hours. The reaction mixture was diluted with DCM, filtered through a plug of silica gel and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by reverse phase HPLC to obtain Intermediate 2 (251 mg, 52.9 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 1.235 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 221.0 $[M+H]^+$.

Preparation of 3-methoxy-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)aniline

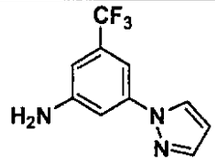
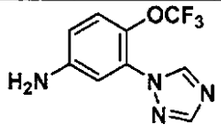
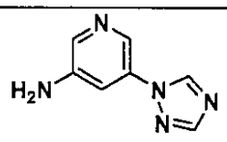
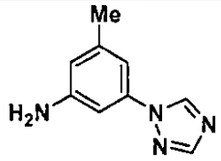


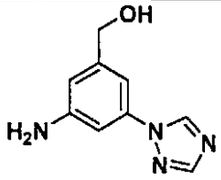
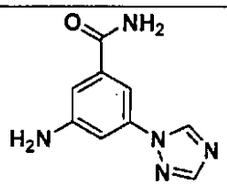
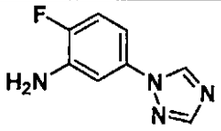
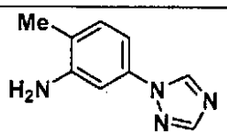
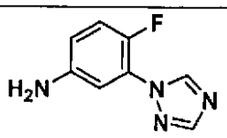
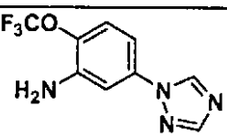
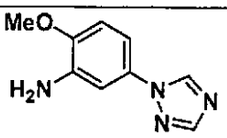
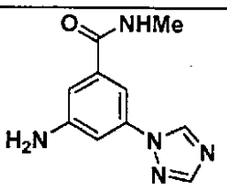
[00148] A solution of Intermediate 2A (197 mg, 0.895 mmol) in ethyl acetate (30 m) was passed through a 10% Pd/C cartridge of a H-Cube hydrogenator (ThalesNano, 20 bar of hydrogen at 25 °C). After a second passage, the reaction mixture was

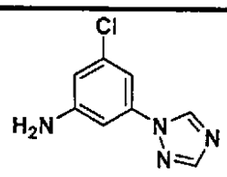
concentrated to give Intermediate 2 (131 mg, 77 % yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 0.298 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 191.09 $[M+H]^+$. Intermediate 2 was used in the synthesis of Example 2.

[00149] The following intermediates in Table 3 were prepared using the procedures described in the preparation of Intermediate 1 and Intermediate 2.

TABLE 3

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	[M+H]	HPLC Retention Time (min.)*
3		103	3-(1H-Pyrazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl) aniline	228.17	1.38 [a]
4		137	3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-4-(trifluoromethoxy) aniline	245.02	1.01 [a]
5		145	5-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)pyridin-3-amine	162.09	0.17 [a]
6		155	3-Methyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline	175.20	0.63 [a]

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	[M+H]	HPLC Retention Time (min.)*
7		159	3-Amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl) methanol	191.17	0.27 [a]
8		192	3-Amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) benzamide	203.9	0.41 [a]
9		170	2-Fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline	179.25	0.78 [a]
10		162	2-Methyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline	175.14	1.01 [c]
11		163	4-Fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline	179.07	0.21 [a]
12		167	5-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-2-(trifluoromethoxy) aniline	245.11	2.5 [c]
13		160	2-Methoxy-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) aniline	191.14	0.66 [b]
14		194	3-Amino-N-methyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) benzamide	218.17	0.15 [a]

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	[M+H]	HPLC Retention Time (min.)*
15		156	3-Chloro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline	195.12	1.03 [a]

* HPLC conditions

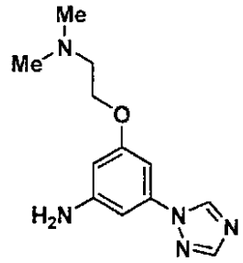
[a] PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 0 to 100 B in 2 min. with 1 min. hold time, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 10% methanol/ 90%water / 0.1% TFA; Solvent B: 10% water / 90% methanol / 0.1 % TFA

[b] CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoring at 220 nm.

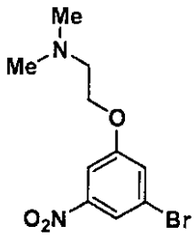
[g] Waters Sunfire C18 4.6 x 150mm 5 micron. 1 mL/min., 0-100% Water-Methanol 0.2% H_3PO_4, gradient over 4 min.

INTERMEDIATE 16

3-(2-(Dimethylamino)ethoxy)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)aniline

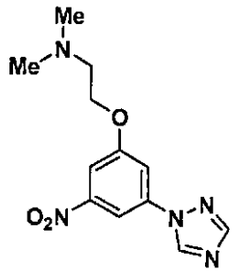


Intermediate 16A: Preparation of 2-(3-bromo-5-nitrophenoxy)-*N,N*-dimethylethanamine



[00150] 1-Bromo-3,5-dinitrobenzene (1 g, 4.1 mmol), 2-(dimethylamino)ethanol (0.54 g, 6.1 mmol), potassium hydroxide (0.45 g, 8.1 mmol), and water (0.5 mL) in DMF (5 mL) were heated at 80 °C. After 20 hours, the reaction mixture was diluted with cold water and extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (stepwise gradient, 2% ethyl acetate in hexanes to ethyl acetate) to give 2-(3-bromo-5-nitrophenoxy)-*N,N*-dimethylethanamine (669 mg, 57.2 % yield) as a brown oil. HPLC: Rt = 1.04 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 290.93 $[M+H]^+$.

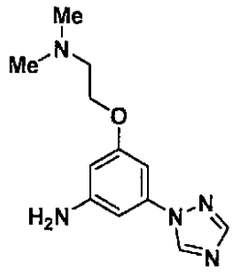
Intermediate 16B: Preparation of *N,N*-dimethyl-2-(3-nitro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxy)ethanamine



[00151] Intermediate 16A (200 mg, 0.69 mmol), copper(I) iodide (65.9 mg, 0.35 mmol), potassium carbonate (287 mg, 2.1 mmol) and 1*H*-1,2,4-triazole (143 mg, 2.075 mmol) in NMP (2 mL) were heated at 120 °C for 6 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, and filtered through a plug of silica gel and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by reverse phase HPLC to obtain Intermediate 16B (109 mg, 56.8 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 0.74 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30

mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 278.08 $[M+H]^+$.

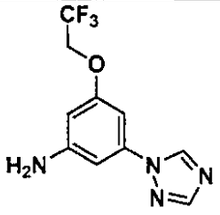
Preparation of 3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)aniline

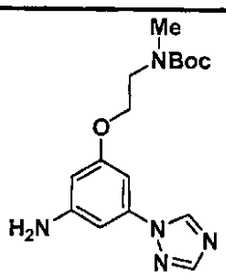


[00152] Intermediate 16 B (97 mg, 0.35 mmol) and 10% Pd/C (22.3 mg, 0.21 mmol) in MeOH (10 mL) were stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) for 8 hours. The reaction mixture was filtered though a pad of silica gel. The filtrate was concentrated to give Intermediate 16 (81 mg, 94 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 0.26 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 248.15 $[M+H]^+$. Intermediate 16 was used in the synthesis of Examples 146 and 147.

[00153] The following intermediates in Table 4 were prepared using the procedures described in the preparation of Intermediate 16.

TABLE 4

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	[M+H]	HPLC Retention Time (min)*
17		157	3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)aniline	259.15	1.10 [a]

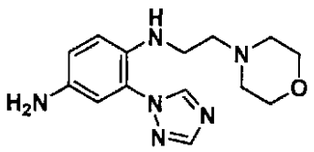
Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	[M+H]	HPLC Retention Time (min)*
18		174	*tert*-Butyl 2-(3-amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) phenoxy)ethyl(methyl) carbamate	334.15	1.35 [a]

* = HPLC conditions

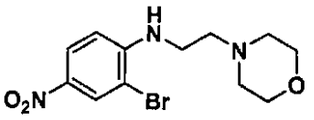
a = PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 0 to 100 B in 2 min. with 1 min. hold time, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 10% methanol / 90%water / 0.1% TFA; Solvent B: 10% water / 90% methanol / 0.1 % TFA.

INTERMEDIATE 19

N^1-(2-Morpholinoethyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzene-1,4-diamine



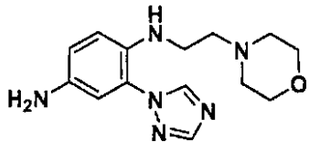
Intermediate 19A: Preparation of 2-bromo-*N*-(2-morpholinoethyl)-4-nitroaniline



[00154] 2-Bromo-1-fluoro-4-nitrobenzene (1.0 g, 4.5 mmol), 2-morpholinoethanamine (0.77 g, 5.9 mmol) and potassium carbonate (1.571 g, 11.4 mmol) in DMSO (5 mL) were stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was triturated with water, and 2-bromo-N-(2-morpholinoethyl)-4-nitroaniline (1.1 g, 72.8 % yield) was collected via filtration. HPLC: Rt = 0.61 min. (PHENOMENEX®

Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 332.06 $[M+H]^+$.

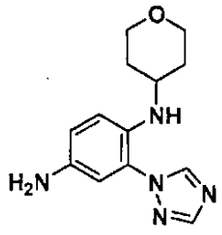
Preparation of N^1-(2-morpholinoethyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzene-1,4-diamine



[00155] Intermediate 19 was prepared from Intermediate 19A following the procedure in Intermediate 2. HPLC: Rt = 0.10 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 289.12 $[M+H]^+$. Intermediate 19 was used in the synthesis of Example 148.

INTERMEDIATE 20

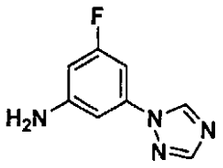
N^1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzene-1,4-diamine



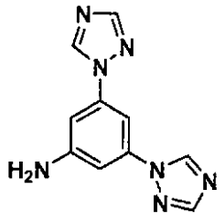
[00156] Intermediate 20 was prepared from 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzene following the procedure in Intermediate 16. HPLC: Rt = 0.63 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 260.08 $[M+H]^+$. Intermediate 20 was used in the synthesis of Example 158.

INTERMEDIATE 21

3-Fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline and 3,5-di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline



and

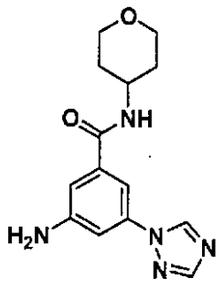


[00157] 1,3-Difluoro-5-nitrobenzene (1g, 6.29 mmol), 1*H*-1,2,4-triazole (0.43 g, 6.29 mmol), and potassium carbonate (2.17 g, 15.7 mmol) in DMSO (5 mL) were stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mixture was triturated with water, and the solid was collected via filtration. The solid was dissolved in methanol (40 mL), and treated with 10% Pd/C (100 mg, 0.94 mmol) and stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 8 hours. The reaction mixture was filtered though a pad of silica gel. The filtrate was concentrated to give Intermediate 21 as a mixture of 3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline and 3,5-di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline (825 mg, 65% yield).

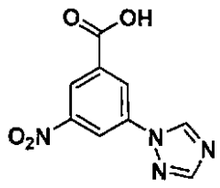
[00158] HPLC: Rt = 0.78 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 179.07 $[M+H]^+$. HPLC: Rt = 0.82 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 228.10 $[M+H]^+$. Intermediate 21 was used in the synthesis of the compounds of Examples 172, 173 and 207.

INTERMEDIATE 22

3-Amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide

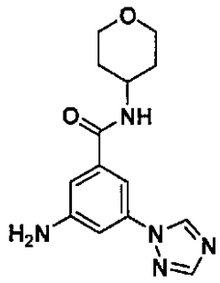


Intermediate 22A: Preparation of 3-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic acid



[00159] 3-Nitro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic acid was prepared from 3-bromo-5-nitrobenzoic acid following the procedure in Intermediate 2A. HPLC: Rt = 1.12 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 235.07 $[M+H]^+$.

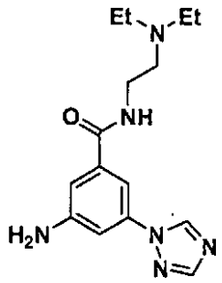
Preparation of 3-amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide



[00160] To a solution of Intermediate 22A (400 mg, 1.71 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-amine (207 mg, 2.05 mmol) and TEA (0.36 mL, 2.56 mmol) in DMF (4 mL) was added BOP (1133 mg, 2.56 mmol), and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was filtered though a pad of silica gel. The filtrate was concentrated and purified with reverse phase HPLC. The fractions were concentrated, dissolved in methanol (30 mL), and treated with 10% Pd/C (27.3 mg, 0.26 mmol) and stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 8 hours. The reaction mixture was filtered though a pad of silica gel. The filtrate was concentrated to give Intermediate 22 (276 mg, 56.2 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 0.75 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 288.09 $[M+H]^+$. Intermediate 22 was used in the synthesis of Example 171.

INTERMEDIATE 23

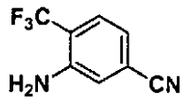
3-Amino-N-(2-(diethylamino)ethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide



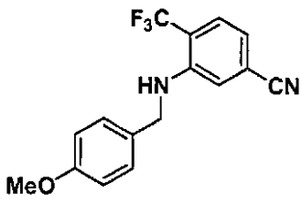
[00161] Intermediate 23 was prepared from Intermediate 22A and N^1,N^1-diethylethane-1,2-diamine following the procedure in Intermediate 22. HPLC: Rt = 0.65 min. (PHENOMENEX® S5 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 303.15 $[M+H]^+$. Intermediate 23 was used in the synthesis of Example 183.

INTERMEDIATE 24

3-Amino-4-(trifluoromethyl)benzonitrile



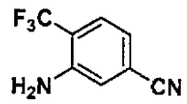
Intermediate 24A: Preparation of 3-(4-methoxybenzylamino)-4-(trifluoromethyl)benzonitrile



[00162] 3-Fluoro-4(trifluoromethyl)benzonitrile (1g, 5.29 mmol), (4-methoxyphenyl)methanamine (0.73 g, 5.29 mmol) and potassium carbonate (1.46 g, 10.6 mmol) in DMSO (2 mL) were heated at 75 °C for 6 hours. The reaction mixture was triturated with water, and the solid was collected via filtration to isolate 24A (1.14 g, 70.6 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 2.64 min. (PHENOMENEX®

S5 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 329.09 $[M+H]^+$.

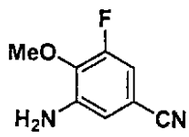
Preparation of 3-amino-4-(trifluoromethyl)benzonitrile



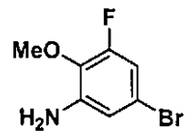
[00163] A solution of 3-(4-methoxybenzylamino)-4-(trifluoromethyl)benzonitrile (500 mg, 1.63 mmol) and triethylsilane (0.2 mL) in dichloroethane (2 mL) was treated with TFA (1 mL) and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated to obtain Intermediate 24 (284 mg, 93 % yield) as an orange solid. HPLC: Rt = 1.24 min. (PHENOMENEX® S5 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 187.1 $[M+H]^+$. Intermediate 24 was used in the synthesis Examples 229, 230 and 241.

INTERMEDIATE 25

3-Amino-5-fluoro-4-methoxybenzonitrile



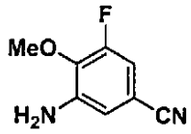
Intermediate 25A: Preparation of 5-bromo-3-fluoro-2-methoxyaniline



[00164] 5-Bromo-1-fluoro-2-methoxy-3-nitrobenzene (1.0 g, 4.0 mmol), zinc (2.62 g, 40.0 mmol) and ammonium chloride (2.14 g, 40.0 mmol) in EtOH (20 mL) and water (12 mL) were heated at 80 °C for 10 minutes and then stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 mL) and water (60 mL), and filtered through CELITE®. The organic phase was dried over sodium sulfate and filtered and then concentrated to afford Intermediate 25A

(723 mg, 82 % yield) as a gray solid. HPLC: Rt = 1.3 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 222.0 $[M+H]^+$.

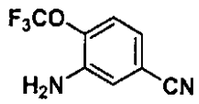
Preparation of 3-amino-5-fluoro-4-methoxybenzonitrile



[00165] A mixture of 5-bromo-3-fluoro-2-methoxyaniline (500 mg, 2.27 mmol), potassium ferrocyanide (II) hydrate (240 mg, 0.57 mmol), sodium carbonate (241 mg, 2.27 mmol) and palladium(II) acetate (25.5 mg, 0.11 mmol) in DMA (2 mL) was purged with nitrogen and heated at 120 °C for 6 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and filtered through CELITE®. The filtrate was washed with water (20 mL), 5% NH_4OH (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to isolate Intermediate 25 (213 mg, 56.4 % yield). HPLC: Rt = 0.73 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 167.2 $[M+H]^+$. Intermediate 25 was used in the synthesis of Examples 234 and 239.

INTERMEDIATE 26

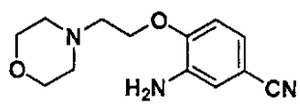
3-Amino-4-(trifluoromethoxy)benzonitrile



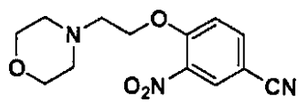
[00166] 3-Amino-4-(trifluoromethoxy)benzonitrile was prepared from 4-bromo-2-nitro-1-(trifluoromethoxy)benzene following the procedure in Intermediate 25. HPLC: Rt = 1.29 min (PHENOMENEX® S5 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 203.1 $[M+H]^+$. Intermediate 26 was used in the synthesis of Example 237.

INTERMEDIATE 27

3-Amino-4-(2-morpholinoethoxy)benzonitrile

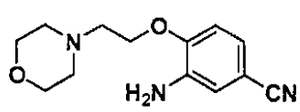


Intermediate 27A: Preparation of 4-(2-morpholinoethoxy)-3-nitrobenzonitrile



[00167] 4-Fluoro-3-nitrobenzonitrile (0.5 g, 3.0 mmol), 2-morpholinoethanol (0.37 mL, 3.0 mmol), and potassium carbonate (0.42 g, 3.0 mmol) in DMSO (2 mL) were heated at 50 °C for 16 hours. Water (10 mL) was added to the reaction mixture, and the solid was collected via filtration. The solid was washed with water (3 x 2 mL) to afford Intermediate 27A (422 mg, 50.6 % yield) as a tan solid. HPLC: Rt = 0.78 min. (PHENOMENEX® S5 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 278.16 $[M+H]^+$.

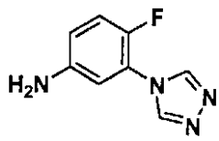
Preparation of 3-amino-4-(2-morpholinoethoxy)benzonitrile



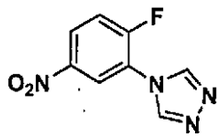
[00168] To 4-(2-morpholinoethoxy)-3-nitrobenzonitrile (422 mg, 1.52 mmol) suspended in MeOH (20 mL) was added 10% Pd/C (100 mg), and the reaction mixture stirred under hydrogen atmosphere (balloon). After 30 min., the reaction mixture was filtered through CELITE®. The filtrate was concentrated to give Intermediate 27 (322 mg, 86 % yield) as a tan solid. HPLC: Rt = 0.5 min. (PHENOMENEX® S5 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 248.18 $[M+H]^+$. Intermediate 27 was used in the synthesis of Example 238.

INTERMEDIATE 28

4-Fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline

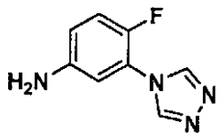


Intermediate 28A: Preparation of 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole



[00169] A solution of 2-fluoro-5-nitroaniline (415 mg, 2.7 mmol) in pyridine (15 mL) was treated with N'-formylformohydrazide (703 mg, 7.98 mmol), and TMS-Cl (5.10 mL, 39.9 mmol) was then added dropwise. After the addition, Et_3N (2.60 mL, 18.6 mmol) was added, and the reaction mixture was heated to 100 °C for 4 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated to dryness. The resulting solid was suspended in H_2O (25 mL) and filtered. The filtrate was extracted with EtOAc (4 x 20 mL), and the organics were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, hexanes to 100% EtOAc, 40 g column, 40 min. gradient) to afford Intermediate 28A (210 mg, 37.9 %). HPLC: Rt = 1.497 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 209.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.72 (1 H, dd, *J* = 6.55, 2.77 Hz), 8.39 - 8.45 (1 H, m), 7.85 (1 H, t, *J* = 9.57 Hz).

Preparation of 4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline

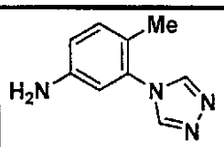
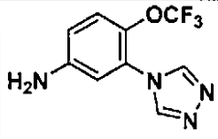
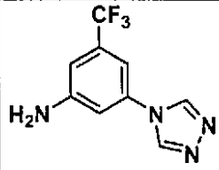


[00170] A solution of 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole (210 mg, 1.009 mmol) in MeOH (4 mL) was treated with 10% Pd/C (20 mg, 0.19 mmol) and stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated to dryness to afford Intermediate 28 (155 mg, 86 %). HPLC: Rt = 0.343 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90%

aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 179.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (1 H, s), 8.85 (1 H, s), 7.15 (1 H, dd, *J* = 10.45, 8.94 Hz), 6.68 (1 H, dd, *J* = 6.55, 2.77 Hz), 6.61 - 6.66 (1 H, m), 5.35 (2 H, s). Intermediate 28 was used in the synthesis of Examples 46 and 114.

[00171] The following intermediates in Table 5 were prepared using the procedures described in the preparation of Intermediate 28.

TABLE 5

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	[M+H]	HPLC Retention Time (min.)*
29		106	4-Methyl-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline	175.1	0.28[a]
30		17, 52, 111	3-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-4-(trifluoromethoxy) aniline	245.1	2.20[a]
31		169, 236	3-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl) aniline	229	1.28[b]

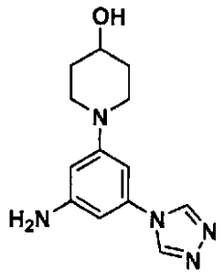
* = HPLC conditions

a = YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm

b = CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoring at 220 nm.

INTERMEDIATE 32

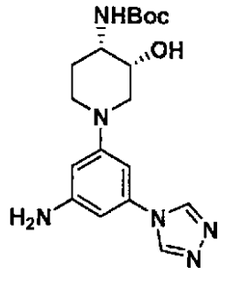
1-(3-Amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-ol



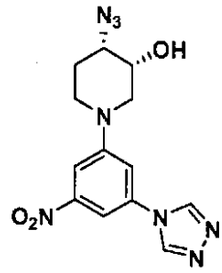
[00172] A mixture of 4-(3-fluoro-5-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole (200 mg, 0.96 mmol) and piperidin-4-ol (486 mg, 4.80 mmol) in DMSO (1 mL) was heated at 100 °C overnight. The reaction mixture was extracted with EtOAc five times. The combined extracts were washed with brine, dried and concentrated to give an orange solid. The solid was dissolved in MeOH (25 mL), and 10% Pd/C (55 mg) was added. The mixture was degassed and stirred under a hydrogen atmosphere for 1 hour. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated to give Intermediate 32 (233 mg, 84%) as a brown solid. HPLC: Rt = 0.227 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 260 $[M+H]^+$. Intermediate 32 was used in the synthesis of Example 141.

INTERMEDIATE 33

tert-Butyl (3R,4S)-1-(3-amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)-3-hydroxypiperidin-4-ylcarbamate

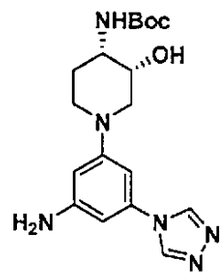


Intermediate 33A. Preparation of (3R,4S)-4-azido-1-(3-nitro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-3-ol



[00173] A mixture of 4-(3-fluoro-5-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole (200 mg, 0.96 mmol), 4-azidopiperidin-3-ol (164 mg, 1.15 mmol) and K_2CO_3 (199 mg, 1.44 mmol) in DMSO was heated at 100 °C for 4 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc (two times). The combined extracts were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography, (SiO_2, 24 g column, 0-12% MeOH/DCM) to give Intermediate 33A (135 mg, 43%) as a yellow solid. HPLC: Rt = 1.722 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Preparation of *tert*-butyl (3R,4S)-1-(3-amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)-3-hydroxypiperidin-4-ylcarbamate

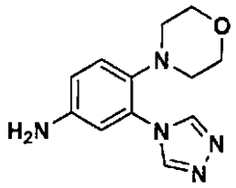


[00174] To a solution of Intermediate 33A (135 mg, 0.41 mmol) in THF (5 mL) was added trimethylphosphine (1.0 M solution in toluene, 3 mL, 3.00 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hour, and MeOH (2 mL) and 1N NaOH (2 mL) were added and stirred for an additional 30 min. The reaction mixture was extracted

with EtOAc (three times). The combined extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was dissolved in THF (30 mL) with TEA (0.171 mL, 1.23 mmol) and Boc_2O (0.190 mL, 0.82 mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (three times). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography, (SiO_2, 12g column, MeOH/DCM=0-8%) to give a yellow solid. The solid was dissolved in MeOH (20 mL), and 10% Pd/C (50 mg) was added. The mixture was stirred under hydrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered and concentrated to give Intermediate 33A (84 mg, 19%). HPLC: Rt = 1.573 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 375 $[M+H]^+$. Intermediate 33 was used in the synthesis of Example 142.

INTERMEDIATE 34

4-Morpholino-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline

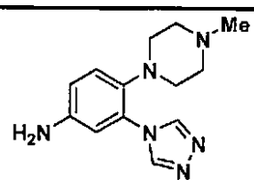
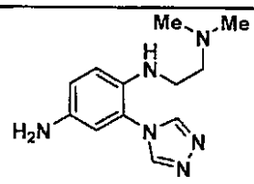
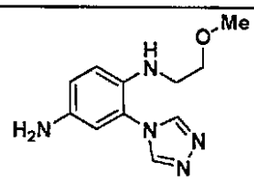
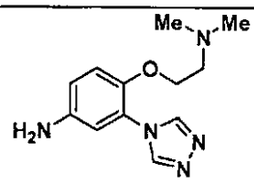


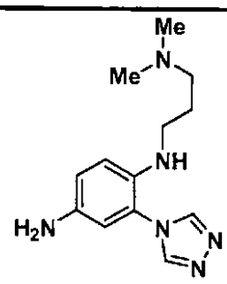
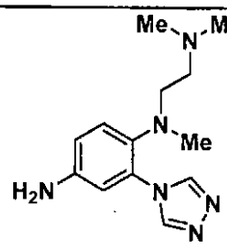
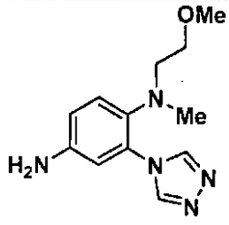
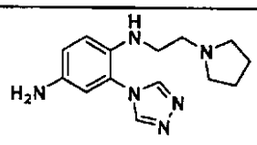
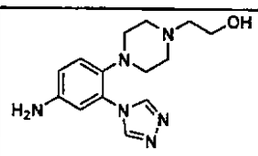
[00175] To a solution containing 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole (0.500 g, 2.402 mmol) and morpholine (0.251 g, 2.88 mmol) in DMSO (6 mL) at room temperature was added potassium carbonate (0.498 g, 3.60 mmol). The dark brown mixture was stirred for 30 min. The solution was then diluted with water, and a precipitate formed. Filtration of the suspension afforded a brown solid. The solid was then suspended in MeOH (15 mL), and 10% Pd/C (0.051 g, 0.480 mmol) was added. An atmosphere of H_2 (balloon) was introduced, and the black suspension was stirred for 30 minutes at ambient temperature. The catalyst was removed via filtration. The filtrate was concentrated and dried overnight to afford Intermediate 34 (0.250 g, 42.4 % yield) as an orange solid. HPLC: Rt = 0.327 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 246.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

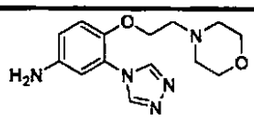
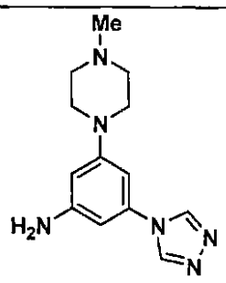
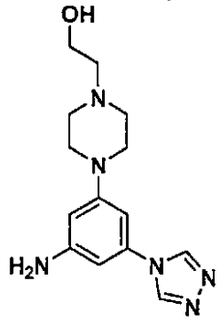
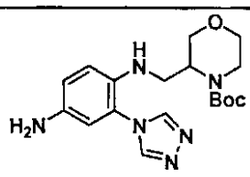
d_6) δ ppm 8.79 (2 H, s), 7.06 (1 H, d, J = 8.81 Hz), 6.64 (1 H, dd, J = 8.56, 2.52 Hz), 6.55 (1 H, d, J = 2.52 Hz), 5.25 (2 H, br. s.), 3.43 - 3.54 (4 H, m), 2.51 - 2.57 (4 H, m). Intermediate 34 was used in the synthesis of Examples 116, 118 and 119.

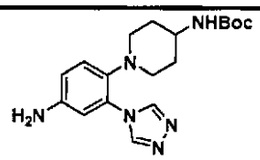
[00176] The following intermediates in Table 6 were prepared using the procedures described in the preparation of Intermediate 34.

TABLE 6

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	M+H	HPLC Retention Time (min.)*
35		121	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline	259.2	0.160 [a]
36		4, 122, 166	N1-(2-(Dimethylamino) ethyl)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzene-1,4-diamine	247.2	0.152 [a]
37		123	N1-(2-Methoxyethyl)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzene-1,4-diamine	234.1	0.173[a]
38		127	4-(2-(Dimethylamino) ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline	248.1	0.27 [b]

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	M+H	HPLC Retention Time (min.)*
39		129	N1-(3-(Dimethylamino) propyl)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzene-1,4-diamine	261.2	0.158 [a]
40		132	N1-(2-(Dimethylamino) ethyl)-N1-methyl-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) benzene-1,4-diamine	261.2	0.175 [a]
41		135	N1-(2-Methoxyethyl)-N1-methyl-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) benzene-1,4-diamine	248.2	0.663 [a]
42		139	N1-(2-(Pyrrolidin-1-yl) ethyl)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzene-1,4-diamine	273.1	0.158 [a]
43		149	2-(4-(4-Amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)piperazin-1-yl) ethanol	289.1	0.157 [a]

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	M+H	HPLC Retention Time (min.)*
44		150	4-(2-Morpholino-ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline	290.1	0.163 [a]
45		130, 152	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline	259	0.233 [b]
46		133	2-(4-(3-Amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)piperazin-1-yl) ethanol	289	0.215 [b]
47		151	*tert*-Butyl 3-((4-amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenylamino) methyl)morpholine-4-carboxylate	375.2	3.260 [a]

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	M+H	HPLC Retention Time (min.)*
48		144	*tert*-Butyl 1-(4-amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl) piperidin-4-ylcarbamate	259.1	2.527 [a]

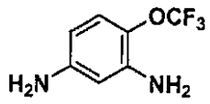
* HPLC conditions

[a] YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm

[b] CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoring at 220 nm.

INTERMEDIATE 49

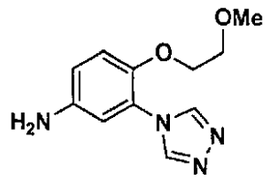
4-(Trifluoromethoxy)benzene-1,3-diamine



[00177] A mixture of 3-nitro-4-(trifluoromethoxy)aniline (500 mg, 2.25 mmol) and 10% Pd/C (240 mg, 0.225 mmol) in ethyl acetate (20 mL) was degassed with nitrogen. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere overnight. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated to give Intermediate 49 (433 mg, 100%) as a brown solid. HPLC: Rt = 0.707 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 193.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.69 (1 H, dd, J = 8.56, 1.26 Hz), 5.95 (1 H, d, J = 2.52 Hz), 5.75 (1 H, dd, J = 8.69, 2.64 Hz), 4.91 (2 H, s), 4.89 (2 H, s). Intermediate 49 was used in the synthesis of Examples 90 and 91.

INTERMEDIATE 50

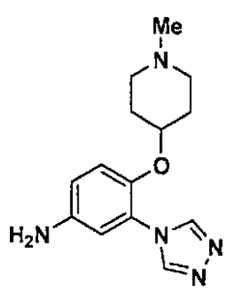
4-(2-Methoxyethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline



[00178] To a solution containing 2-methoxyethanol (0.136 mL, 1.730 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) at 0 °C was added NaH (0.063 g, 1.585 mmol) as a 60% dispersion in mineral oil. A solution of 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole (0.300 g, 1.441 mmol) in DMF (2.0 mL) was added via syringe. After 30 minutes, the reaction mixture was quenched with water. A brown precipitate was collected by filtration and washed with water. The solid was suspended in MeOH (10 mL) and treated with Pd/C (0.031 g, 0.29 mmol), and the reaction was stirred under a hydrogen atmosphere. The dark suspension was stirred for 1 hour at ambient temperature. The catalyst was removed via filtration, and the filtrate was concentrated to dryness to give Intermediate 50 (0.073 g, 21.4 % yield) as a brown oil. HPLC: Rt = 0.187 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 235.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (2 H, s), 7.01 (1 H, d, J = 9.57 Hz), 6.59 - 6.66 (2 H, m), 5.04 (2 H, s), 3.98 - 4.06 (2 H, m), 3.50 - 3.57 (2 H, m), 3.22 (3 H, s). Intermediate 50 was used in the synthesis of Example 126.

INTERMEDIATE 51

4-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)aniline

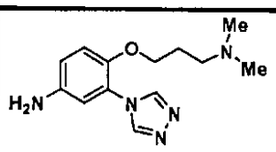
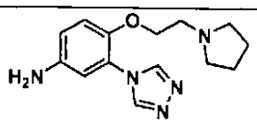


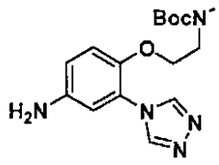
[00179] To a solution of 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole (0.150 g, 0.721 mmol) in anhydrous DMF (0.721 mL) at room temperature was added cesium carbonate (0.49 g, 1.5 mmol) and 1-methylpiperidin-4-ol (0.108 g, 0.94 mmol). The

resulting solution was heated to 75 °C. After 2 hours, the reaction was cooled and diluted with water. The solution was extracted three times with 20 mL DCM, and the organics were combined, washed with water and brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. The reaction mixture was filtered and concentrated, and the solid was suspended in MeOH (10 mL) at ambient temperature. To the mixture was added 10% Pd/C (0.015 g, 0.144 mmol), and the reaction was stirred under a hydrogen atmosphere. The dark suspension was stirred for 1 hour. The catalyst was removed via filtration, and the filtrate was concentrated to give Intermediate 51 (0.064 g, 0.222 mmol, 30.9 % yield) as a beige solid. HPLC: Rt = 0.160 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 274.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (2 H, s), 7.01 (1 H, d, J = 8.81 Hz), 6.57 - 6.66 (2 H, m), 5.04 - 5.12 (2 H, m), 4.04 (1 H, br. s.), 2.20 - 2.36 (2 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.66 - 1.78 (2 H, m), 1.39 - 1.50 (2 H, m). Intermediate 51 was used in the synthesis of Example 128.

[00180] The following intermediates in Table 7 were prepared using the procedures described in the preparation of Intermediate 50 and Intermediate 51.

TABLE 7

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	M+H	HPLC Retention Time (min.)*
52		140	4-(3-(Dimethylamino) propoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) aniline	262.1	0.173 [a]
53		143	4-(2-(Pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) aniline	274.1	0.162 [a]

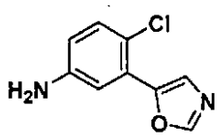
54		153	*tert*-Butyl 2-(4-amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenoxy)ethyl (methyl)carbamate	334.1	2.158 [a]

* HPLC conditions

[a] YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm.

INTERMEDIATE 55

4-Chloro-3-(oxazol-5-yl)aniline

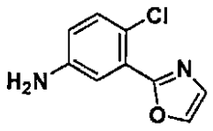


[00181] To a solution of 2-chloro-5-nitrobenzaldehyde (2.5 g, 13.5 mmol) in DME (27 mL) at room temperature was added tosylmethyl isocyanide (2.76 g, 14.15 mmol) and potassium carbonate (3.72 g, 26.9 mmol). The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled and poured into EtOAc. The resulting suspension was washed with H_2O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL). The organics were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude intermediate was dissolved in DCM and charged to a 80 g silica gel cartridge which was eluted at 60 mL/min. with a 25 min. gradient from 100% hexanes to 40% EtOAc/hexanes (monitoring at 254 nm). The appropriate fractions were concentrated, and the resulting solid was dissolved in THF (40 mL). Acetic acid (54.0 mL, 943 mmol) and iron powder (1.88 g, 33.7 mmol) were then added, and the resulting mixture was heated overnight at 50 °C. The reaction mixture was cooled and poured into 500 mL of saturated aqueous sodium carbonate and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organics were combined, washed with water and brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 80 g silica gel cartridge which was eluted at 60 mL/min. with a 25 min. gradient from 100% hexanes to 50% EtOAc/hexanes (monitoring at 254 nm). The appropriate fractions were

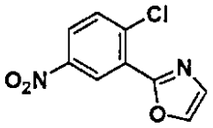
concentrated to afford Intermediate 55 (0.40 g, 15 % yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 1.837 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 195.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (1 H, s), 7.67 (1 H, s), 7.18 (1 H, d, J = 8.56 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 2.77 Hz), 6.58 (1 H, dd, J = 8.56, 2.77 Hz), 5.49 (2 H, s). Intermediate 55 was used in the synthesis of Example 79.

INTERMEDIATE 56

4-Chloro-3-(oxazol-2-yl)aniline



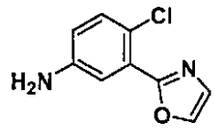
Intermediate 56A: Preparation of 2-(2-Chloro-5-nitrophenyl)oxazole



[00182] To a cloudy suspension of 2-chloro-5-nitrobenzoic acid (1.0 g, 4.96 mmol) and DMF (0.019 mL, 0.25 mmol) in DCM (12.4 mL) at 0 °C was added a 2M solution of oxalyl chloride in DCM (2.98 mL, 5.95 mmol). The resulting suspension was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped with toluene to remove HCl and oxalyl chloride. The residue was dissolved in tetramethylenesulfone (12.4 mL), to which potassium carbonate (1.37 g, 9.92 mmol) and 1H-1,2,3-triazole (0.29 mL, 4.96 mmol) were added. The mixture was heated to 150 °C under nitrogen for 1 hour. The mixture was cooled and diluted with EtOAc and water. The layers were separated, and the aqueous phase extracted three times with EtOAc (50 mL). The organics were combined, washed with water and brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration afforded a dark brown oil which was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 80g silica gel cartridge which was eluted at 65 mL/min. with a 25 min. gradient from 100% to 50% EtOAc/hexanes (monitoring at 254 nm). Concentration of the appropriate fractions afforded Intermediate 56A (0.431 g, 39 %

yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 3.246 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 225.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (1 H, d, *J* = 2.77 Hz), 8.42 (1 H, s), 8.33 (1 H, dd, *J* = 8.81, 2.77 Hz), 7.95 (1 H, d, *J* = 8.81 Hz), 7.56 (1 H, s).

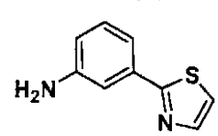
Preparation of 4-chloro-3-(oxazol-2-yl)aniline



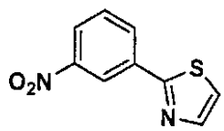
[00183] To a solution of Intermediate 56A (0.431 g, 1.92 mmol) and acetic acid (7.69 mL, 134 mmol) in THF (19.2 mL) was added iron powder (0.268 g, 4.80 mmol). The mixture was heated to 50 °C overnight. The reaction mixture was cooled and poured into 300 mL of saturated aqueous Na_2CO_3 and extracted with EtOAc (3 x 75 mL), and washed with water and brine. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The dark brown oil was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 40g silica gel cartridge which was eluted at 40 mL/min. with a 25 min. gradient from 100% hexanes to 70% EtOAc/hexanes. Concentration of the appropriate fractions afforded Intermediate 56 (0.301 g, 80 % yield) as an orange oil. HPLC: Rt = 1.923 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 195.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (1 H, s), 7.38 (1 H, s), 7.19 (1 H, d, *J* = 8.56 Hz), 7.13 (1 H, d, *J* = 2.77 Hz), 6.67 (1 H, dd, *J* = 8.56, 2.77 Hz), 5.53 (2 H, s). Intermediate 56 was used in the synthesis of Example 81.

INTERMEDIATE 57

3-(Thiazol-2-yl)aniline

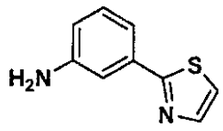


Intermediate 57A: Preparation of 2-(3-Nitrophenyl)thiazole



[00184] A yellow suspension of 3-nitrobenzothioamide (2.0 g, 10.98 mmol), 2-chloroacetaldehyde (45% in H_2O) (2.01 g, 11.53 mmol), and acetic acid (7.32 mL) was heated to reflux for 1 hour. The mixture was cooled to room temperature, poured into ice water, and rendered alkaline using 30 mL of 12 N NaOH solution. Ethyl acetate was then added, and the resulting emulsion was filtered through CELITE®. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration under reduced pressure afforded Intermediate 57A (2.107 g, 91 % yield) as a brown solid. HPLC: Rt = 3.331 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H3PO4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 207.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (1 H, t, J = 1.89 Hz), 8.34 - 8.41 (1 H, m), 8.28 - 8.34 (1 H, m), 8.00 - 8.05 (1 H, m), 7.94 (1 H, d, J = 3.27 Hz), 7.80 (1 H, t, J = 8.06 Hz).

Preparation of 3-(thiazol-2-yl) aniline

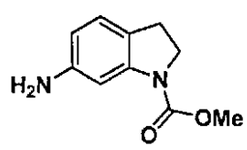


[00185] To a suspension of Intermediate 57A (500 mg, 2.425 mmol) in absolute ethanol (12 mL) at ambient temperature was added Raney nickel (60 mg, 2.425 mmol). An atmosphere of hydrogen was then introduced, and the mixture was stirred for 5 hours at ambient temperature. The suspension was filtered through CELITE®, concentrated under reduced pressure and dried *in vacuo*, furnishing Intermediate 57 (0.32 g, 73.0 % yield) as a yellow oil. HPLC: Rt = 1.433 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 177.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (1 H, d, *J* = 3.02 Hz), 7.70 (1 H, t, *J* = 3.40 Hz), 7.17 (1 H, t, *J* = 1.89

Hz), 7.02 - 7.15 (2 H, m), 6.60 - 6.67 (1 H, m), 5.34 (2 H, s). Intermediate 57 was used in the synthesis of Example 107.

INTERMEDIATE 58

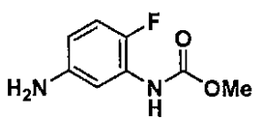
Methyl 6-aminoindoline-1-carboxylate



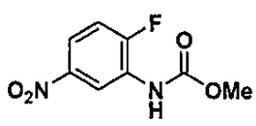
[00186] A suspension of methyl 6-nitroindoline-1-carboxylate (187 mg, 0.84 mmol) in MeOH (15 mL) was purged with nitrogen and treated with 10% Pd/C (20 mg, 0.19 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 5 hours. The suspension was then purged with nitrogen, filtered and concentrated to dryness to afford Intermediate 58 (93 mg, 57.5 %). HPLC: Rt = 1.54 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 193.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.08 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 6.15 (1 H, dd, J = 7.93, 2.14 Hz), 4.97 (2 H, s), 3.81 - 3.91 (2 H, m), 3.70 (3 H, s), 2.88 (2 H, t, J = 8.44 Hz). Intermediate 58 was used in the synthesis of Example 43.

INTERMEDIATE 59

Methyl 5-amino-2-fluorophenylcarbamate



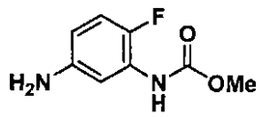
Intermediate 59A: Preparation of methyl 2-fluoro-5-nitrophenylcarbamate



[00187] A solution of 2-fluoro-5-nitroaniline (500 mg, 3.20 mmol) in THF (20 mL) was treated with DIEA (0.84 mL, 4.8 mmol) followed by methyl chloroformate (0.25

mL, 3.20mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, 20% ethyl acetate/hexanes to 50% ethyl acetate/hexanes, 40 g column, 30 min. gradient) to afford Intermediate 59A (450 mg, 65.6 %). HPLC: Rt = 2.868 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (1 H, s), 8.72 (1 H, dd, J = 6.80, 2.77 Hz), 7.87 - 8.09 (1 H, m), 7.52 (1 H, t), 3.72 (3 H, s).

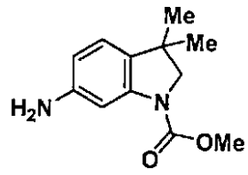
Preparation of methyl 5-amino-2-fluorophenylcarbamate



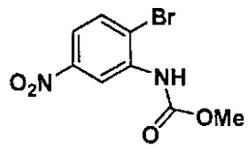
[00188] A solution of Intermediate 59A (450 mg, 2.10 mmol) in MeOH (20 mL) was treated with 10% Pd/C (40 mg, 0.38 mmol) and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 3 hours. The reaction mixture was filtered and concentrated to a white solid to afford Intermediate 59 (375 mg, 97 %). HPLC: Rt = 0.403 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 185.0$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (1 H, s), 6.76 - 6.86 (2 H, m), 6.20 - 6.29 (1 H, m), 4.94 (2 H, s), 3.62 (3 H, s). Intermediate 59 was used in the synthesis of Examples 8, 68, and 39.

INTERMEDIATE 60

Methyl 6-amino-3,3-dimethylindoline-1-carboxylate

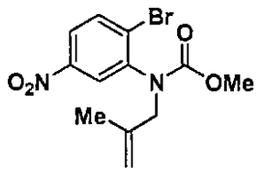


Intermediate 60A: Preparation of methyl 2-bromo-5-nitrophenylcarbamate



[00189] A solution of 2-bromo-5-nitroaniline (500 mg, 2.30 mmol) in THF (40 mL) was treated with pyridine (0.19 mL, 2.3 mmol) and methyl chloroformate (0.27 mL, 3.5 mmol) at room temperature. After 4 hours, additional methyl chloroformate (0.27 mL, 3.5 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for an additional 3 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness and then taken up in EtOAc (30 mL) and washed with 1 N HCl (3 x 25 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, 0% ethyl acetate/hexanes to 30% ethyl acetate/hexanes, 40 g column, 30 min. gradient) to afford Intermediate 60A (390 mg, 61.5 %). HPLC: Rt = 3.215 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 274.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (1 H, s), 8.44 (1 H, d, J = 2.52 Hz), 7.92 - 7.96 (1 H, m), 7.88 - 7.92 (1 H, m), 3.71 (3 H, s).

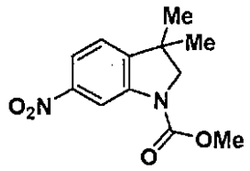
Intermediate 60B: Preparation of methyl 2-bromo-5-nitrophenyl(2-methylallyl)carbamate



[00190] A solution of Intermediate 60B (250 mg, 0.91 mmol) in DMF (25 mL) was treated with sodium hydride (43.6 mg, 1.1 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature for 10 min. and then cooled back to 0 °C. The mixture was treated with 3-bromo-2-methylpropene (0.092 mL, 0.91 mmol), and the reaction was warmed to room temperature for 4 hours. The mixture was poured into EtOAc (50 mL) and washed with 10% aq. LiCl (3 x 25 mL). The organics were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, hexanes to 30% ethyl

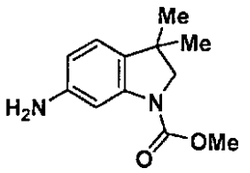
acetate/hexanes, 40 g column, 30 min. gradient) to afford Intermediate 60A (248 mg 83%). HPLC: Rt = 3.835 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 331.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (1 H, d, *J* = 2.52 Hz), 8.06 - 8.11 (1 H, m), 8.00 - 8.05 (1 H, m), 4.70 - 4.88 (1 H, m), 4.41 (1 H, d, *J* = 15.36 Hz), 3.88 (1 H, d, *J* = 15.36 Hz), 3.57 (3 H, s), 1.75 (3 H, s).

Intermediate 60C: Preparation of methyl 3,3-dimethyl-6-nitroindoline-1-carboxylate



[00191] A solution of Intermediate 60B (248 mg, 0.75 mmol) in degassed DMF (3 mL) was treated with palladium(II) acetate (16.9 mg, 0.075 mmol), sodium formate (64.6 mg, 0.95 mmol), sodium acetate (161 mg, 1.96 mmol), and tetraethylammonium chloride (0.146 mL, 0.95 mmol). The reaction mixture was purged with argon and heated to 90 °C for one hour, then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered and diluted with EtOAc (25 mL). The solution was washed with 10% aq. LiCl (3 x 25 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, 0% ethyl acetate/hexanes to 30% ethyl acetate/hexanes, 40 g column, 30 min. gradient) to afford 60C (196.1 mg, 99 %). HPLC: Rt = 3.831 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 251.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (1 H, s), 7.90 (1 H, dd, *J* = 8.31, 2.27 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* = 8.31 Hz), 3.82 (2 H, s), 3.78 (3 H, s), 1.32 (6 H, s).

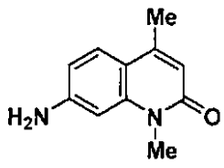
Preparation of methyl 6-amino-3,3-dimethylindoline-1-carboxylate



[00192] A suspension of Intermediate 60C (196 mg, 0.783 mmol) in MeOH (10 mL) was treated with 10% Pd/C (20 mg, 0.19 mmol) and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for three hours, then filtered and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, hexanes to 40% ethyl acetate/hexanes, 40 g column, 30 min. gradient) to afford Intermediate 60 (112 mg, 64.9 %). HPLC: Rt = 2.308 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 221.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.01 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, J = 8.06 Hz), 6.17 (1 H, dd, J = 7.93, 2.14 Hz), 4.98 (2 H, s), 3.70 (3 H, s), 3.61 (2 H, s), 1.18 (6 H, s). Intermediate 60 was used in the synthesis of Example 45.

INTERMEDIATE 61

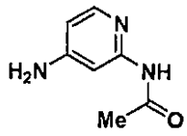
7-Amino-1,4-dimethylquinolin-2(1H)-one



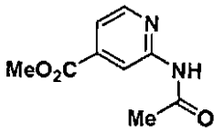
[00193] A solution of 7-amino-4-methylquinolin-2(1H)-one (530 mg, 3.04 mmol) in DMF (40 mL) was treated with sodium hydride (146 mg, 3.65 mmol), followed by methyl iodide (0.23 mL, 3.65 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with water (60 mL), and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organics were washed with 10% aq LiCl solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, 0-10% MeOH/CH_2Cl_2, 24 g column, 30 min. gradient) to afford Intermediate 61 (124 mg, 21.7 %). HPLC: Rt = 1.93 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 189.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.42 (1 H, d, J = 9.03 Hz), 6.53 (1 H, d, J = 6.27 Hz), 6.52 (1 H, s), 6.09 (1 H, d, J = 1.00 Hz), 5.87 (2 H, s), 3.45 (3 H, s), 2.30 (3 H, d, J = 0.75 Hz). Intermediate 61 was used in the synthesis of Example 164.

INTERMEDIATE 62

N-(4-Aminopyridin-2-yl)acetamide

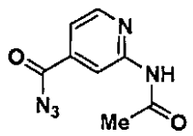


Intermediate 62A: Preparation of methyl 2-acetamidoisonicotinate



[00194] To a solution of methyl 2-aminoisonicotinate (0.5 g, 3.29 mmol) in AcOH (6.6 mL) at room temperature was added acetic anhydride (0.37 mL, 3.94 mmol), and the mixture was refluxed for 1 hour. The mixture was cooled and transferred to a 100 mL round-bottom, where the product was precipitated out of solution by slowly adding water (~6 mL). The suspension was then filtered and washed with water. The solid was dried *in vacuo* overnight, furnishing Intermediate 62A (0.491 g, 76 % yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 1.927 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 195.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.76 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, *J* = 5.04 Hz), 7.51 (1 H, dd, *J* = 5.04, 1.51 Hz), 3.88 (3 H, s), 2.11 (3 H, s).

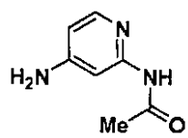
Intermediate 62B: Preparation of 2-acetamidoisonicotinoyl azide



[00195] To a suspension of Intermediate 62A (0.250 g, 1.29 mmol) in MeOH (2 mL) at room temperature was added anhydrous hydrazine (0.048 mL, 1.55 mmol), and the mixture was heated to reflux for 1 hour. The suspension was cooled and filtered, washing the solid with MeOH. The solid was dried *in vacuo* and used immediately. The acyl hydrazide was suspended in 2N HCl (5 mL) and cooled to 0

°C, whereupon sodium nitrite (0.533 g, 7.72 mmol) was added slowly in portions with vigorous stirring. The resulting solution stirred for 1 hour at 0 °C. The reaction was then quenched by carefully adding solid sodium bicarbonate to pH 6, whereupon a precipitate formed. The solid was filtered, washed with cold water, and dried *in vacuo* overnight to provide Intermediate 62B (0.182 g, 68 % yield) as a white solid. HPLC: Rt = 2.345 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 7.51 (1 H, dd, J = 5.16, 1.64 Hz), 2.11 (3 H, s).

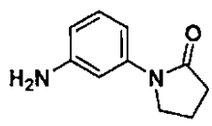
Preparation of N-(4-Aminopyridin-2-yl)acetamide



[00196] A suspension of 2-acetamidoisonicotinoyl azide (0.180 g, 0.877 mmol) in AcOH (2 mL) and water (2 mL) was heated to 100 °C for 30 min. The mixture was cooled and azeotroped multiple times with toluene to remove water and AcOH. The resulting white solid was dried *in vacuo* overnight, furnishing Intermediate 62 (0.178 g, 134 % yield – residual toluene, acetic acid by NMR) as a light tan solid. HPLC: Rt = 0.183 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 152.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (1 H, s), 7.69 (1 H, d, J = 5.79 Hz), 7.28 (1 H, s), 6.18 (1 H, dd, J = 5.67, 2.14 Hz), 6.03 (2 H, s), 1.90 (3 H, s). Intermediate 62 was used in the synthesis of Example 69.

INTERMEDIATE 63

1-(3-Aminophenyl)pyrrolidin-2-one

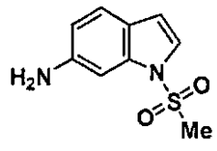


[00197] A 25 mL round-bottomed flask was charged with cesium carbonate (1.38 g, 4.2 mmol), copper(I) bromide (0.029 g, 0.20 mmol), and ethyl 2-

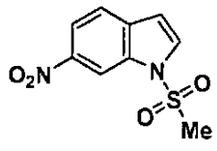
oxocyclohexanecarboxylate (0.064 mL, 0.40 mmol). The mixture was pump/purged with argon three times, and then DMSO (1.0 mL) was added. The mixture was stirred 30 min. at room temperature under argon. A solution of 1-iodo-3-nitrobenzene (0.5 g, 2.0 mmol) and pyrrolidin-2-one (0.20 g, 2.4 mmol) in DMSO (1.0 mL) was then added, and the mixture was stirred for 2 days at room temperature. The blue suspension was filtered through CELITE®, and the filter cake was washed with EtOAc. The filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and then filtered and concentrated. The solid was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 40 g silica gel cartridge which was eluted at 40 mL/min. with a 20 min. gradient from 100% to 30% EtOAc/DCM, monitoring at 254 nm. The appropriate fractions were collected and concentrated to provide 0.22 g of product as a light yellow solid. The material was dissolved in EtOAc and charged with 10% Pd/C (0.043 g, 0.402 mmol), and a hydrogen balloon was introduced at room temperature. The dark suspension was stirred for 1 hour. The catalyst was removed via filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo*, affording Intermediate 63 (0.190 g, 53 % yield) as a light yellow viscous oil. HPLC: Rt = 0.543 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 177.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.89 - 7.00 (2 H, m), 6.70 (1 H, dd, *J* = 8.06, 1.26 Hz), 6.31 (1 H, dd, *J* = 8.06, 1.26 Hz), 5.08 (2 H, s), 3.72 (2 H, t, *J* = 6.92 Hz), 2.39 - 2.47 (2 H, m), 1.95 - 2.07 (2 H, m). Intermediate 63 was used in the synthesis of Example 73.

INTERMEDIATE 64

1-(Methylsulfonyl)-1H-indol-6-amine



Intermediate 64A: Preparation of 1-(methylsulfonyl)-6-nitro-1H-indole



[00198] To a solution of 6-nitro-1H-indole (0.250 g, 1.54 mmol) in dry THF (15.4 mL) at -78 °C under nitrogen was added sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.850 mL, 1.850 mmol) dropwise via syringe. The resulting solution was stirred for 20 minutes at -78 °C, followed by addition of methanesulfonyl chloride (0.14 mL, 1.85 mmol) dropwise via syringe. Following the addition, the cooling bath was removed, and the mixture was allowed to warm to room temperature. After 1 hour, the suspension was filtered, and the resulting solid was taken up in 10 mL of aqueous MeOH and heated to reflux. The hot mixture was filtered to afford a light yellow solid which was dried *in vacuo*, furnishing Intermediate 64A (0.208 g, 56 % yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 3.160 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 241.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (1 H, d, J = 2.01 Hz), 8.18 (1 H, dd, J = 8.81, 2.01 Hz), 7.98 (1 H, d, J = 3.78 Hz), 7.92 (1 H, d, J = 8.81 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 3.78 Hz), 3.55 - 3.66 (3 H, m).

Preparation of 1-(Methylsulfonyl)-1H-indol-6-amine



[00199] A suspension of Intermediate 64A (0.100 g, 0.42 mmol) and platinum(IV) oxide (4.73 mg, 0.021 mmol) in MeOH (4.16 mL) was hydrogenated at 40 PSI in a hydrogenation pressure vessel at room temperature for 1 hour. The suspension was filtered, concentrated *in vacuo*, and dried to give Intermediate 64 (0.095 g, 103 % yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 1.167 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 211.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 (1 H, d, J = 8.31 Hz), 7.16 (1 H, d, J = 3.53 Hz), 7.03 (1 H, s), 6.54 - 6.63 (2 H, m), 5.26 (2 H, s), 3.24 (3 H, s). Intermediate 64 was used in the synthesis of Example 64.

INTERMEDIATE 65

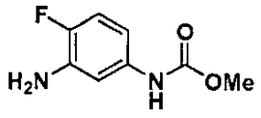
N-(5-Amino-2,4-difluorophenyl)acetamide



[00200] Hydrogen was introduced via a balloon to a suspension of N-(2,4-difluoro-5-nitrophenyl)acetamide (0.300 g, 1.39 mmol) and 10% Pd/C (0.052 g, 0.49 mmol) in ethyl acetate (5 mL) at room temperature. The suspension was stirred for 1.5 hours. The catalyst was removed via filtration, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give Intermediate 65 (0.240 g, 93 % yield) as an off-white solid. HPLC: Rt = 0.442 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 187.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.45 (1 H, s), 7.23 (1 H, dd, J = 9.44, 8.44 Hz), 7.04 (1 H, t, J = 10.83 Hz), 5.02 (2 H, s), 1.96 - 2.07 (3 H, m). Intermediate 65 was used in the synthesis of Example 76.

INTERMEDIATE 66

Methyl 3-amino-4-fluorophenylcarbamate

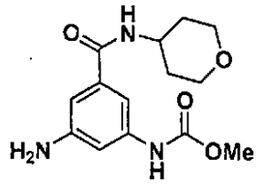


[00201] To a solution of 4-fluoro-3-nitroaniline (0.500 g, 3.20 mmol) in THF (30 mL) was added DIEA (0.839 mL, 4.80 mmol) and methyl chloroformate (0.248 mL, 3.20 mmol). The brown solution was stirred overnight at room temperature. The solution was diluted with water and EtOAc, and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc, and the organics were combined, washed with water and brine, and then dried over anhydrous sodium sulfate. Filtration and concentration afforded a light tan solid, which was taken up in EtOAc (30 mL) and treated with 10% Pd/C (0.102 g, 0.961 mmol) and hydrogen (balloon) was introduced. The resulting black suspension was stirred vigorously for 2 hours at room temperature. The mixture was then filtered and subjected to the same reaction conditions. After 1.5 hours, the suspension was filtered, and the brown filtrate concentrated *in vacuo* and azeotroped with toluene to remove residual MeOH. The crude residue was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 24 g silica

gel cartridge which was eluted at 30 mL/min. with a 20 min. gradient from 100% to 30% EtOAc/DCM (monitoring at 254 nm). Appropriate fractions were concentrated, affording Intermediate 66 (0.44 g, 74 % yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 185.1min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 0.837 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.02 (1 H, s), 6.87 (1 H, dd, *J* = 10.58, 8.81 Hz), 6.47 - 6.53 (1 H, m), 6.41 - 6.47 (1 H, m), 3.67 - 3.81 (3 H, m). Intermediate 66 was used in the synthesis of Example 78.

INTERMEDIATE 67

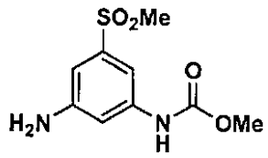
Methyl 3-amino-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyl)phenylcarbamate



[00202] To a solution of BOP (0.911 g, 2.06 mmol) and 3-amino-5-nitrobenzoic acid (0.25 g, 1.37 mmol) in DMF (6.5 mL) at room temperature was added tetrahydro-2H-pyran-4-amine (0.17 g, 1.65 mmol). The solution was stirred overnight at ambient temperature and then concentrated. The crude coupling product was suspended in DCM (6.50 mL) and treated with pyridine (0.22 mL, 2.75 mmol), and methyl chloroformate (0.128 mL, 1.647 mmol). The solid was isolated via filtration and dried overnight. To a suspension of methyl 3-nitro-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyl)phenylcarbamate (0.140 g, 0.433 mmol) in MeOH (5 mL) at room temperature was added 10% Pd/C (9 mg, 0.085 mmol). An atmosphere of hydrogen was introduced. The reaction mixture was stirred for 30 minutes. The catalyst was removed via filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give Intermediate 67 (0.134 g, 104 % yield) as a light gray solid. HPLC: Rt = 1.583 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 294.1 $[M+H]^+$. Intermediate 67 was used in the synthesis of Example 177.

INTERMEDIATE 68

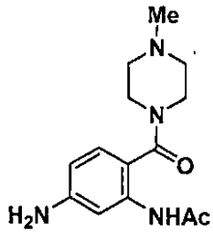
Methyl 3-amino-5-(methylsulfonyl)phenylcarbamate



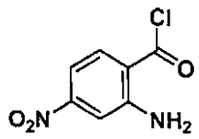
[00203] To a suspension of 3-(methylsulfonyl)-5-nitroaniline (0.026 g, 0.120 mmol) and pyridine (0.016 mL, 0.192 mmol) in DCM (3.00 mL) at room temperature was added methyl chloroformate (0.010 mL, 0.129 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min.. The reaction mixture was quenched with water, and the layers were separated. The aqueous phase was washed once with 5 mL DCM. The organics were combined, washed with water and brine, then dried over anhydrous sodium sulfate. Filtration and concentration afforded a dark yellow solid. The crude solid was dissolved in MeOH (3 mL) at ambient temperature, and 10% Pd/C (2.56 mg, 0.024 mmol) was added. An atmosphere of hydrogen (balloon) was introduced, and the suspension stirred for 1 hour. The catalyst was removed via filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and dried to afford Intermediate 68 (0.025 g, 85 % yield) as a light green solid. HPLC: Rt = 1.370 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H3PO4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 245.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (1 H, s), 7.14 (1 H, t, J = 1.76 Hz), 6.98 (1 H, t, J = 1.88 Hz), 6.70 (1 H, t, J = 1.88 Hz), 5.70 (2 H, s), 3.65 (3 H, s), 3.06 (3 H, s). Intermediate 68 was used in the synthesis of Example 182.

INTERMEDIATE 69

(2,4-Diaminophenyl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone

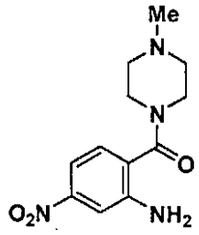


Intermediate 69A: Preparation of 2-Amino-4-nitrobenzoyl chloride



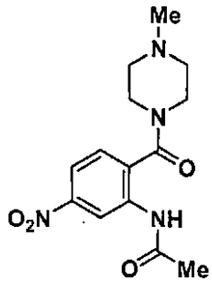
[00204] 2-Amino-4-nitrobenzoic acid (15 g, 82 mmol) was refluxed with sulfurous dichloride (40 mL, 82 mmol) for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated to give Intermediate 69A (19.7 g, 119 %) as a brown oil. HPLC: Rt = 2.323(as methyl ester) min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm.). MS (ES): m/z = 197 (as methyl ester) $[M+H]^+$.

Intermediate 69B: Preparation of (2-amino-4-nitrophenyl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone



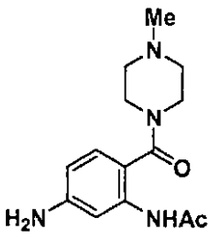
[00205] To a solution of 1-methylpiperazine (2.5 g, 24.96 mmol) in DCM (30 mL) at 0 °C was added a solution of Intermediate 69A (1.13 g, 5.63 mmol) in DCM (10 mL) slowly. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography, (SiO_2, 24 g, 0-10% MeOH/DCM) to give Intermediate 69B (0.77 g, 52%) as a yellow oil. HPLC: Rt = 0.360 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 265 $[M+H]^+$.

Intermediate 69C: Preparation of methyl 2-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-5-nitrophenylcarbamate



[00206] To a solution of Intermediate 69B (540 mg, 2.04 mmol) in DCM (20 mL) was added TEA (0.570 mL, 4.09 mmol), acetic anhydride (0.289 mL, 3.06 mmol), and DMAP (2 mg, 0.016 mmol). The reaction mixture was stirred overnight, then washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried, and concentrated. The reaction mixture was purified by flash chromatography, (SiO_2, 24 g, 0-10% MeOH/DCM) to give Intermediate 69C (600 mg, 96%) as a yellow solid. HPLC: Rt = 0.517 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 307 $[M+H]^+$.

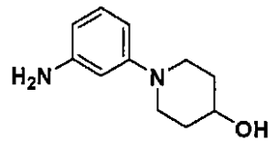
Preparation of N-(5-amino-2-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)acetamide



[00207] To a solution of Intermediate 69C (600 mg, 1.96 mmol) in EtOAc (25 mL) and MeOH (5.0 mL) was added 10% Pd/C (208 mg, 0.196 mmol). The mixture was degassed and stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) overnight. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated to give Intermediate 69 (505 mg, 93%) as white solid. HPLC: Rt = 0.243 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 277 $[M+H]^+$. Intermediate 69 was used in the synthesis of Example 93 and Example 89.

INTERMEDIATE 70

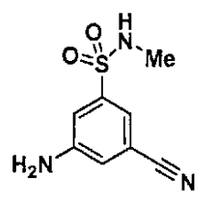
1-(3-Aminophenyl)piperidin-4-ol



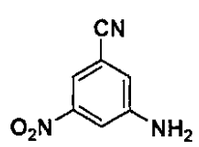
[00208] A solution of 1-fluoro-3-nitrobenzene (200 mg, 1.42 mmol), and piperidin-4-ol (430 mg, 4.25 mmol) in DMSO (1 mL) was heated at 80 °C for two days. The reaction mixture was diluted with water, extracted with EtOAc (two times), and the combined extracts were washed with brine, dried and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2,12g column, 0-100% EtOAc/DCM) to give an oil. The residue was dissolved in MeOH, and 10% Pd/C was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) overnight. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated to give Intermediate 70 (400 mg, 146%) as a yellow oil. HPLC: Rt = 0.228 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 193 $[M+H]^+$. Intermediate 70 was used in the synthesis of Example 154.

INTERMEDIATE 71

3-Amino-5-cyano-N-methylbenzenesulfonamide



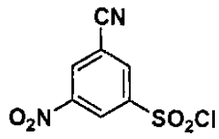
Intermediate 71A: Preparation of 3-amino-5-nitrobenzonitrile



[00209] To a suspension of 3,5-dinitrobenzonitrile (4.5 g, 23.30 mmol) in MeOH (100 mL) was added concentrated HCl (15 mL), followed by iron powder (3.90 g, 69.9 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 min. and then concentrated. The residue was treated with water and the resulting solid product was

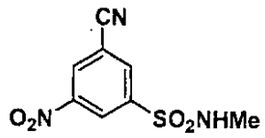
collected by filtration to give Intermediate 71A (2.3 g, 61%). HPLC: Rt = 1.245 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (1 H, s), 7.64 (1 H, s), 7.24 (1 H, s), 6.33 (2 H, s).

Intermediate 71B: Preparation of 3-cyano-5-nitrobenzene-1-sulfonyl chloride



[00210] To a solution of acetic acid (7.5 mL) and hydrochloric acid, 37% (1.5 mL) was added Intermediate 71A (1.49g, 9.13 mmol). The suspension was cooled to -5 °C. A solution of sodium nitrite (0.882 g, 12.79 mmol) in water (2 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. A mixture of copper (II) chloride (0.31 g, 2.28 mmol) in acetic acid (15 mL) was saturated with sulfur dioxide by bubbling for 40 min. The reaction mixture containing the diazonium salt was slowly poured into the copper (II) chloride-SO_2 mixture. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, diluted with ice-water, and extracted with DCM (three times). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give Intermediate 71B (1.9 g, 84%) as yellow oil. HPLC: Rt = 1.622 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm).

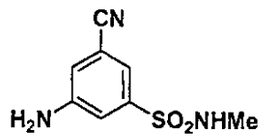
Intermediate 71C: Preparation of 3-cyano-N-methyl-5-nitrobenzenesulfonamide



[00211] To a solution of Intermediate 71B (150 mg, 0.61 mmol) in DCM (4 mL) was added methylamine (2.0 M solution in THF, 1.5 mL, 3.0 mmol) and TEA (0.424 mL, 3.04 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, diluted with DCM, washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (flash chromatography, 12 g, EtOAC/hexane = 0-100%) to give Intermediate 71C (45 mg, 31%) as a white solid.

HPLC: Rt = 1.112 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.90 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 4.76 (1 H, br. s.), 2.81 (3 H, d, J = 4.95 Hz).

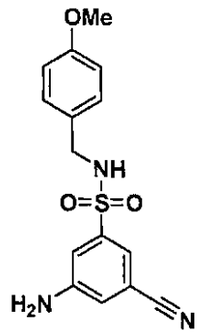
Preparation of 3-amino-5-cyano-N-methylbenzenesulfonamide



[00212] Intermediate 71 was prepared from Intermediate 71C following hydrogenation condition employed in the preparation of Intermediate 70. HPLC: Rt = 0.84 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 minutes containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 212 $[M+H]^+$. Intermediate 71 was used in the synthesis of Example 178.

INTERMEDIATE 72

3-Amino-5-cyano-N-(4-methoxybenzyl)benzenesulfonamide

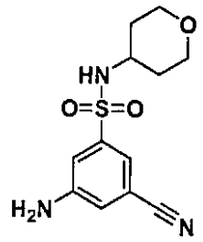


[00213] Intermediate 72 was prepared from Intermediate 71B and (4-methoxyphenyl)methanamine following the procedure described in the preparation of Intermediate 71. HPLC: Rt = 1.932 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (1 H, br. s.), 7.22 (1 H, s), 7.08 - 7.16 (3 H, m), 7.01 (1 H, s), 6.83 (2 H, d, J = 8.80 Hz), 6.12 (2 H,

s), 3.93 (2 H, s), 3.72 (3 H, s). Intermediate 72 was used in the synthesis of Example 187.

INTERMEDIATE 73

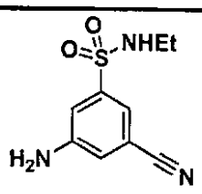
3-Amino-5-cyano-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzenesulfonamide

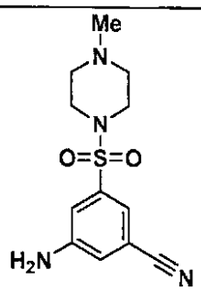


[00214] Intermediate 73 was prepared from Intermediate 71B and tetrahydro-2H-pyran-4-amine following a procedure employed for the preparation of Intermediate 71. HPLC: Rt = 1.180 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (1 H, br. s.), 7.26 (1 H, s), 7.22 (1 H, s), 7.03 (1 H, s), 6.15 (2 H, s), 3.73 (2 H, d, J = 11.55 Hz), 3.06 - 3.28 (3 H, m), 1.53 (2 H, d, J = 10.45 Hz), 1.25 - 1.42 (2 H, m). Intermediate 73 was used in the synthesis of Example 185.

[00215] The following intermediates in Table 8 were prepared using the procedures described in the preparation of Intermediate 71.

TABLE 8

Inter-mediate No.	Structure	Used for Example	Name	M+H	HPLC Retention Time (min.)*
74		180	3-Amino-5-cyano-N-ethylbenzenesulfonamide	226	1.1 [a]

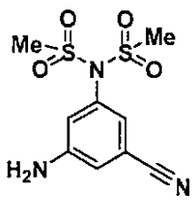
75		186	3-Amino-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzonitrile	281	0.83 [a]

* HPLC conditions

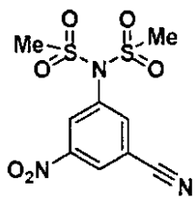
[a] CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoring at 220 nm.

INTERMEDIATE 76

N-(3-Amino-5-cyanophenyl)-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide



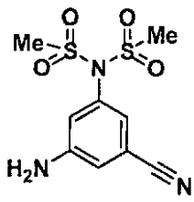
Intermediate 76A: Preparation of N-(3-cyano-5-nitrophenyl)-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide



[00216] To a suspension of 3-amino-5-nitrobenzonitrile (161 mg, 0.987 mmol) in DCM (8 mL) was added TEA (0.55 mL, 3.95 mmol), followed by methanesulfonyl chloride (0.165 mL, 2.12 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 60 min., then diluted with DCM, washed with H_2O, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The crude solid was triturated with DCM and isolated by filtration to give Intermediate 76A (242 mg, 76%) as a white solid. HPLC: Rt = 1.198 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol

over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoring at 220 nm). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.65 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 3.48 (6 H, s).

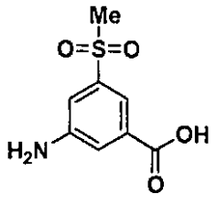
Intermediate 76: Preparation of N-(3-Amino-5-cyanophenyl)-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide



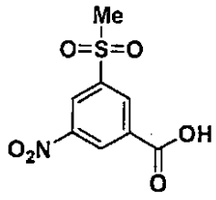
[00217] A suspension of Intermediate 76A (240 mg, 0.752 mmol) and 10% Pd/C (105 mg, 0.099 mmol) in MeOH (30 mL) and EtOAc (15 mL) was degassed and then stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) for 1.5 hours. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated to give Intermediate 76 (215 mg, 99%). HPLC: Rt = 0.847 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (1 H, s), 8.82 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 7.43 (1 H, t, J = 1.63 Hz), 7.23 (1 H, s), 7.14 (1 H, t, J = 2.01 Hz), 3.55 (6 H, s). Intermediate 76 was used in the synthesis of Example 179.

INTERMEDIATE 77

3-Amino-5-(methylsulfonyl)benzoic acid

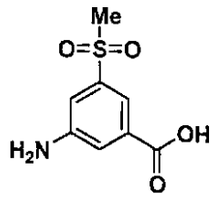


Intermediate 77A: Preparation of 3-(methylsulfonyl)-5-nitrobenzoic acid



[00218] A mixture of 3-(methylsulfonyl)benzonitrile (1.2 g, 6.62 mmol) in 30 % oleum (fuming H_2SO_4, 6 mL) was cooled to 0 °C, and fuming HNO_3 acid (5 mL) was added dropwise. The resulting mixture was heated at 70 °C for 30 min.. The reaction mixture was poured over ice water. The solid was collected by filtration, rinsed with water, and dried to give Intermediate 77A (832 mg, 51%) as a yellow solid. HPLC: Rt = 1.088 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.24 (1 H, br. s.), 8.85 (1 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.84 (1 H, d, J = 11.55 Hz), 8.73 (1 H, s), 3.41 (3 H, s).

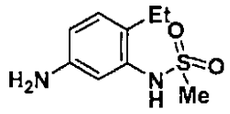
Intermediate 77: Preparation of 3-amino-5-(methylsulfonyl)benzoic acid



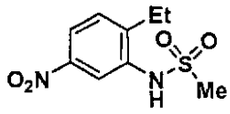
[00219] Intermediate 77 was prepared from Intermediate 77A following hydrogenation conditions employed in the preparation of Intermediate 70. HPLC: Rt = 0.465 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 216 $[M+H]^+$. Intermediate 77 was used in the synthesis of Example 188.

INTERMEDIATE 78

N-(5-Amino-2-ethylphenyl)methanesulfonamide

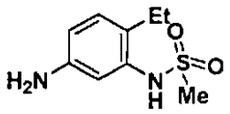


Intermediate 78A: Preparation of N-(2-ethyl-5-nitrophenyl)methanesulfonamide



[00220] To a solution of 2-ethyl-5-nitroaniline (200 mg, 1.20 mmol) in DCM (5 mL) was added pyridine (0.195 mL, 2.41 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.11 mL, 1.44 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with DCM, washed with water and brine and dried to give Intermediate 78A (290 mg, 99 %) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.35 (1 H, d, J = 2.26 Hz), 8.04 (1 H, dd, J = 8.53, 2.26 Hz), 7.44 (1 H, d, J = 8.53 Hz), 6.59 (1 H, br. s.), 3.15 (3 H, s), 2.76 (2 H, q, J = 7.53 Hz), 1.32 (3 H, t, J = 7.53 Hz).

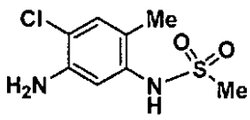
Intermediate 78: Preparation of N-(5-amino-2-ethylphenyl)methanesulfonamide



[00221] Intermediate 78 was prepared from Intermediate 78A following hydrogenation conditions employed in the preparation of Intermediate 70. HPLC: Rt = 0.230 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 215 $[M+H]^+$. Intermediate 78 was used in the synthesis of Example 235.

INTERMEDIATE 79

N-(5-Amino-4-chloro-2-methylphenyl)methanesulfonamide



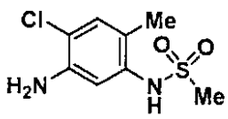
Intermediate 79A: Preparation of N-(4-chloro-2-methyl-5-nitrophenyl)methanesulfonamide



[00222] Intermediate 79A was prepared from 4-chloro-2-methyl-5-nitroaniline following the procedure employed in the preparation of Intermediate 78A. HPLC: Rt = 1.618 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous

methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 265 $[M+H]^+$.

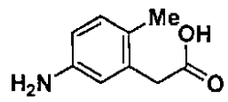
Intermediate 79: Preparation of N-(5-amino-4-chloro-2-methylphenyl)methanesulfonamide



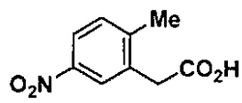
[00223] A mixture of Intermediate 79A (175 mg, 0.66 mmol), zinc (432 mg, 6.61 mmol), ammonium chloride (354 mg, 6.61 mmol) in ethanol (10 mL) and water (5.0 mL) was heated to reflux for 30 min.. The reaction mixture was concentrated, suspended in ethyl acetate and filtered. The filtrate was washed with water, aqueous $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give Intermediate 79 (149 mg, 96%) as a white solid. HPLC: Rt = 0.453 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 235 $[M+H]^+$. Intermediate 79 was used in the synthesis of Example 243.

INTERMEDIATE 80

2-(5-Amino-2-methylphenyl)acetic acid



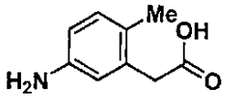
Intermediate 80A: Preparation of 2-(2-methyl-5-nitrophenyl)acetic acid



[00224] A solution of 2-*o*-tolylacetic acid (3.54 g, 23.6 mmol) in DCM (12 mL) was added to a pre-cooled mixture of concentrated sulfuric acid (10 mL, 188 mmol) and 90% nitric acid (1 mL, 22.4 mmol) at - 20 °C. The reaction mixture was stirred at – 20 °C for 30 minutes, then slowly warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was poured into ice-water. The white solid was collected by filtration, rinsed with water, and concentrated. The solid was triturated

with ether and filtered to obtain Intermediate 80A (2.4 g, 42%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.62 (1 H, br. s.), 8.13 (1 H, d, J = 2.51 Hz), 8.04 (1 H, dd, J = 8.28, 2.51 Hz), 7.47 (1 H, d, J = 8.53 Hz), 3.80 (2 H, s), 2.34 (3 H, s).

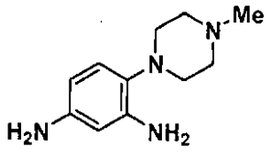
Intermediate 80: Preparation of 2-(5-amino-2-methylphenyl)acetic acid



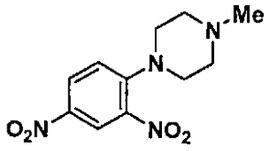
[00225] Intermediate 80 was prepared from Intermediate 80A following the hydrogenation conditions employed in the preparation of Intermediate 70. HPLC: Rt = 0.705 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 166 $[M+H]^+$. Intermediate 80 was used in the synthesis of Example 224.

INTERMEDIATE 81

4-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzene-1,3-diamine



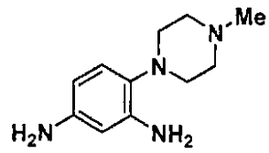
Intermediate 81A: 1-(2,4-Dinitrophenyl)-4-methylpiperazine



[00226] To 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (1 g, 5.37 mmol) was added 1-methylpiperazine (1.615 g, 16.12 mmol) slowly. Dilute aqueous $NaHCO_3$ was added, and the mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were dried, concentrated and purified by ISCO silica gel chromatography (24 g, stepwise gradient from DCM to 10% MeOH/DCM) to give Intermediate 81 (1.4 g, 98%) as a yellow oil. HPLC: Rt = 1.032 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90%

aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 267 $[M+H]^+$.

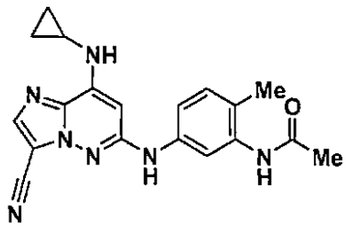
Intermediate 81: 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzene-1,3-diamine



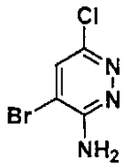
[00227] Compound 81 was prepared from 81A in a similar way as Intermediate 70. HPLC: Rt = 0.228 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 207 $[M+H]^+$. Intermediate 81 was used in the synthesis of Examples 92 and 94.

EXAMPLE 1

N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide



1A: Preparation of 4-bromo-6-chloropyridazin-3-amine

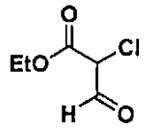


1A

[00228] To a 250 mL round-bottomed flask was added 6-chloropyridazin-3-amine (3.92 g, 30.3 mmol), sodium bicarbonate (5.08 g, 60.5 mmol) and ethanol (20 mL). To the resulting solution, bromine (1.559 mL, 30.3 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The solution was

filtered and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water, and the product extracted with ethyl acetate (3 times). The organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give 1A (4.5 g, 71.3 % yield). HPLC: Rt = 1.25 min (Waters Sunfire C18 column (4.6 x 50 mm). 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min gradient, flow rate = 4 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 207.88 $[M+H]^+$.

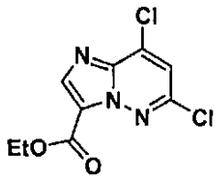
1B: Preparation of ethyl 2-chloro-3-oxopropanoate



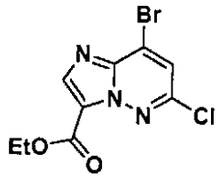
1B

[00229] To a flask was added sodium (4.45 g, 194 mmol) and ethanol (56.5 mL, 968 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours until all of the metal had dissolved. Diethyl ether (100 mL) was added, followed by the slow addition of ethyl formate (17.2 mL, 213 mmol) and ethyl chloroacetate (22.79 mL, 213 mmol) as a solution in diethyl ether (100 mL). The reaction solution was stirred at room temperature for 16 hours. The resulting precipitate that formed was filtered and washed with ether, and dissolved in water. The aqueous layer was acidified with HCl (1N) to pH 4, and the product was extracted with diethyl ether (3 times). The organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give 1B (4.5 g, 15.4 % yield).

1C: Preparation of ethyl 8-bromo-6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine-3-carboxylate and ethyl 6,8-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazine-3-carboxylate



and



1C-1 **1C-2**

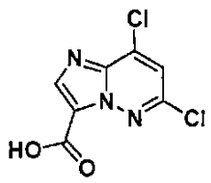
[00230] To a 250 mL round-bottomed flask was added 1B (4.33 g, 28.8 mmol) and 1A (5 g, 24.0 mmol). The solution was heated to 90 °C for 16 hours. The solution

was quenched with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (SiO_2,10 % ethyl acetate / DCM; 80 g column) to give a mixture of 1C-1 and 1C-2 (2.1 g, 29 % yield).

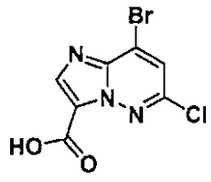
[00231] 1C-1: HPLC: Rt = 2.54 min (Waters Sunfire C18 column (4.6 x 50 mm). 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min gradient, flow rate = 4 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 256.96 $[M+H]^+$.

[00232] 1C-2: HPLC: Rt = 2.63 min (Waters Sunfire C18 column (4.6 x 50 mm). 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min gradient, flow rate = 4 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 303.92 $[M+H]^+$.

1D: Preparation of 8-bromo-6-chloroimidazo[1,2-b] pyridazine-3-carboxylic acid and 6,8-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazine -3-carboxylic acid



and



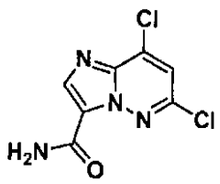
1D-1 **1D-2**

[00233] To a vial was added the mixture of 1C (300 mg, 0.98 mmol) in methanol (10 mL). To this mixture was added 6 N HCl (1.64 mL, 9.85 mmol). The solution was heated at 90 °C for 16 hours. The solution was diluted with ethyl acetate, and the product extracted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The combined aqueous layer was acidified with HCl (1N) to pH 4 and extracted with ethyl acetate (3 times). The ethyl acetate extracts were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a mixture of 1D-1 and 1D-2 (150 mg, 55%).

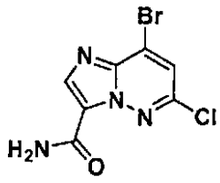
[00234] 1D-1: HPLC: Rt = 1.67 min (Waters Sunfire C18 column (4.6 x 50 mm). 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min gradient, flow rate = 4 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 231.87 $[M+H]^+$.

[00235] 1D-2: HPLC: Rt = 1.81 min (Waters Sunfire C18 column (4.6 x 50 mm). 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min gradient, flow rate = 4 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 275.79 $[M+H]^+$.

1E: Preparation of 8-bromo-6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine-3-carboxamide and 6,8-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazine-3-carboxamide



and



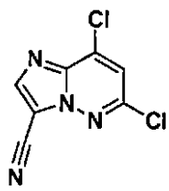
1E-1 **1E-2**

[00236] A 1 L flask was charged with a mixture of 1D-1 and 1D-2 (10 g, 36.2 mmol) and DCM (100 mL). DMF (0.280 mL, 3.62 mmol) was added, followed by the dropwise addition of oxalyl chloride (72.3 mL, 145 mmol). The resulting reaction was heated to 45 °C for 2 hours and then concentrated to dryness. The crude acid chloride was taken up in 1,4-dioxane (100 mL) and treated with ammonia (0.5 N ammonia in THF) in THF (72.3 mL, 36.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and more ammonia in THF (72.3 mL, 36.2 mmol) was added. The resulting suspension was stirred for 1 hour and then concentrated to dryness. The crude material was suspended in water (100 mL) and stirred for 2 hours. The solid was collected by filtration, and dried under reduced pressure to afford a mixture of 1E-1 and 1E-2 (8.7 g, 87 %).

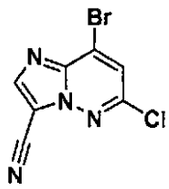
[00237] 1E-1: HPLC: Rt = 2.08 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm); MS (ES): m/z = 231 $[M+H]^+$.

[00238] 1E-2: HPLC: Rt = 2.20 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm); MS (ES): m/z = 275 $[M+H]^+$.

1F: Preparation of 8-bromo-6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile and 6,8-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



and



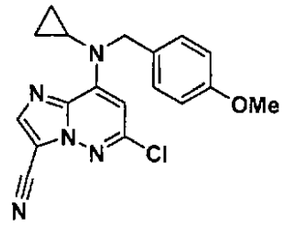
1F-1 **1F-2**

[00239] A suspension of 1D-1 and 1D-2 (8.7 g, 31.6 mmol) in $CHCl_3$ (500 mL) was treated with $POCl_3$ (35.3 mL, 380 mmol) and heated to reflux for 3 days. The resulting solution was cooled to room temperature and poured into cold saturated aqueous $NaHCO_3$ (1 L). Solid Na_2CO_3 was added until neutral pH was achieved. The resulting layers were separated and the aqueous layer was extracted with $CHCl_3$ (1 L). The combined organics were dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness to afford a mixture of 1F-1 and 1F-2 as a yellow powder (5.6 g, 68.9 %).

[00240] 1F-1: HPLC: Rt = 2.53 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm); MS (ES): m/z = 213 $[M+H]^+$.

[00241] 1F-2: HPLC: Rt = 2.67 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm); MS (ES): m/z = 258.9 $[M+H]^+$.

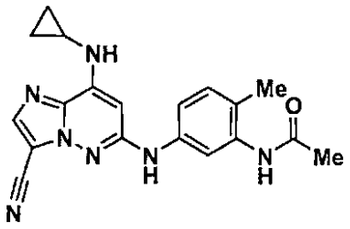
1G: Preparation of 6-chloro-8-(cyclopropyl(4-methoxybenzyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



1G

[00242] To a solution of 1F-1 and 1F-2 and N-(4-methoxybenzyl)cyclopropanamine (1, 4.13 g, 23.30 mmol) in THF (155 mL) at room temperature was added DIEA (4.1 mL, 23.3 mmol). The resulting solution was heated to reflux for 5 hours, and then cooled to room temperature and concentrated. The crude solid was dried under reduced pressure overnight. The crude solid was stirred in MeOH for 1 hour at room temperature, filtered, and washed with MeOH. The solid was dried under reduced pressure to afford 1G (5.17 g, 14.03 mmol, 90 % yield) as an off-white solid. HPLC: Rt = 4.26 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 354.0 $[M+H]^+$.

Example 1: Preparation of N-(5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide

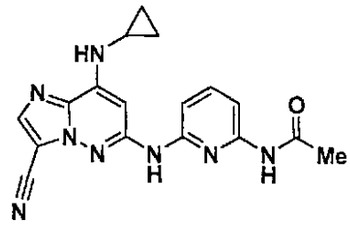


[00243] DMA (1.5 mL) was placed in a 1-dram vial with a teflon-lined septum cap, and the solvent was degassed by bubbling argon through it for 10 minutes. 1G (0.15 g, 0.42 mmol), N-(5-amino-2-methylphenyl)acetamide (0.104 g, 0.636 mmol), copper(I) iodide (0.040 g, 0.212 mmol), xantphos (0.049 g, 0.085 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (0.039 g, 0.042 mmol) were added in one portion, and the suspension was pump/purged three times with argon. The vessel was then heated to 125 °C for 45 min. and then cooled to room temperature. The solids were removed via filtration through CELITE®, washing with THF. The filtrate was then diluted with water and EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase extracted EtOAc (3 x 10 mL). The organics were combined, washed with water and brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. Filtration and concentration afforded a tan solid, which was triturated in DCM and cooled to 0 °C. The resulting precipitate was filtered and washed with cold DCM. The filtrate was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, 0% EtOAc/DCM to 60% EtOAc/DCM, 24 g column, 30 mL/min, 20 min gradient, monitoring at 254 nm). The appropriate fractions were pooled and concentrated under reduced pressure. The material isolated from chromatography, and the solid were combined, suspended in DCM (3 mL) and treated with triethylsilane (0.68 mL, 4.24 mmol) and TFA (0.3 mL). After 30 minutes, the suspension was cooled in an ice bath and filtered. The solid was suspended in EtOAc (20 mL) and stirred with saturated aqueous sodium bicarbonate (15 mL). After 30 minutes, the solid was isolated via filtration, washed with water and EtOAc, and dried overnight *in vacuo* to afford Example 1 (0.154g, 0.422 mmol, 100 %) as a white solid. HPLC: Rt = 3.496 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm).

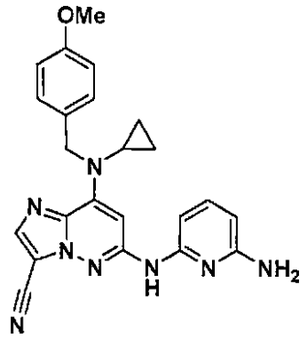
MS (ES): m/z = 362.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.64 (2 H, s), 7.11 (1 H, d, J = 8.03 Hz), 6.25 (1 H, s), 2.52 - 2.55 (1 H, m), 2.15 (3 H, s), 2.06 (3 H, s), 0.75 - 0.82 (2 H, m), 0.61 - 0.68 (2 H, m).

EXAMPLE 2

N-(6-(3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)pyridin-2-yl)acetamide



2A: Preparation of 6-(6-aminopyridin-2-ylamino)-8-(cyclopropyl(4-methoxybenzyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

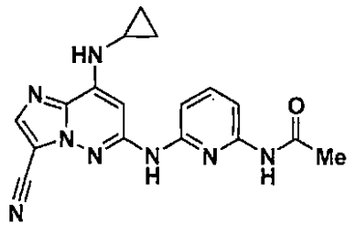


2A

[00244] A sealed tube was charged with DME (1.5 mL) and purged with argon. The vessel was then charged with 1G (0.050 g, 0.14 mmol), pyridine-2,6-diamine (0.039 g, 0.35 mmol), cesium carbonate (0.184 g, 0.57 mmol), copper(I) iodide (0.013 g, 0.071 mmol), Xantphos (0.016 g, 0.028 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (0.013 g, 0.014 mmol), in one portion. The resulting suspension was pump/purged with argon three times. The cap was placed on the vessel, and the suspension heated to 125 °C overnight. The solids were filtered off, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 24 g

silica gel cartridge which was eluted at 30 mL/min with a 20 min gradient from 100% DCM to 60% EtOAc/DCM, monitoring at 254 nm, affording 2A (0.014 g, 23 % yield) as a tan solid. HPLC: Rt = 3.62 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 427.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 - 8.28 (1 H, m), 7.41 (1 H, s), 7.03 - 7.12 (3 H, m), 6.96 - 7.03 (1 H, m), 6.79 - 6.86 (2 H, m), 6.13 (1 H, s), 5.49 (2 H, s), 3.68 (3 H, s), 3.49 - 3.65 (3 H, m), 2.45 (1 H, d, *J* = 3.78 Hz), 0.91 - 0.98 (2 H, m), 0.74 (2 H, m).

Example 2: Preparation of N-(6-(3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)pyridin-2-yl)acetamide

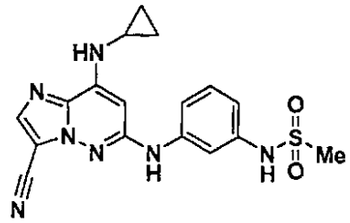


[00245] 2A (0.014 g, 0.033 mmol) was suspended in acetic acid (3 mL) at room temperature, and acetic anhydride (3.72 µL, 0.039 mmol) was added. The resulting clear yellow solution was refluxed for 30 min. The solution was cooled to room temperature, and water was added slowly until a precipitate formed. The resulting solid was filtered and washed with water, then dissolved in THF and azeotroped three times with toluene to remove residual AcOH/H_2O. The resulting intermediate was dried *in vacuo* for 1 hour, and then dissolved in TFA (0.4 mL) and triethylsilane (0.021 mL, 0.13 mmol) was added immediately. The mixture was stirred for 30 min. at room temperature. The volatiles were removed via a stream of nitrogen, and the solid was dissolved in DMF and purified via preparatory HPLC using a YMC ODS C-18 column (30 x 250 mm), 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 30 min (total run time: 37 min), flow rate 25 mL/min, monitoring at 254 nm. Rt = 27.582 min. Fractions were concentrated and lyophilized overnight, affording Example 2 (0.005 g, 32 % yield) as a white solid. HPLC: Rt = 3.14 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2%

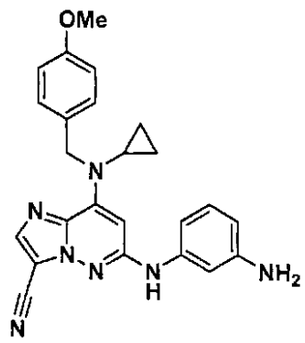
H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 349.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.00 (1 H, s), 9.65 (1 H, s), 8.16 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, J = 1.51 Hz), 7.68 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 7.58 (2 H, d, J = 8.06 Hz), 6.93 (1 H, s), 2.55 - 2.64 (1 H, m), 2.10 (3 H, s), 0.74 - 0.82 (2 H, m), 0.60 - 0.70 (2 H, m).

EXAMPLE 3

N-(3-(3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)phenyl)methanesulfonamide



3A: Preparation of 6-(3-aminophenylamino)-8-(cyclopropyl(4-methoxybenzyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

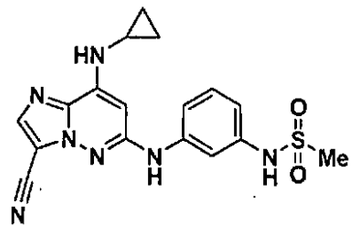


3A

[00246] A 1-dram vial was charged with 1-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethane (1.5 mL) and purged for 10 min with argon. The vessel was then charged with 1G (0.100 g, 0.28 mmol), benzene-1,3-diamine (0.037 g, 0.34 mmol), cesium carbonate (0.368 g, 1.13 mmol), copper(I) iodide (0.027 g, 0.14 mmol), Xantphos (0.033 g, 0.057 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (0.026 g, 0.028 mmol) in one portion. The resulting suspension was heated to 125 °C overnight. The suspension was filtered through a medium-porosity frit, and the solid was washed with THF. The filtrate was diluted with EtOAc and water, and the layers were separated. The aqueous phase was

extracted three times with EtOAc. The organics were then combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in DMF and purified via preparatory HPLC using a YMC ODS C-18 column (30 x 250 mm), 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 60 min, flow rate 25 mL/min, monitoring at 220 nm. Rt = 53.697 min.. The appropriate fractions were concentrated and lyophilized to dryness, affording 3A (11 mg, 9 % yield). HPLC: Rt = 3.68 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 426.0 $[M+H]^+$.

Example 3: Preparation of N-(3-(3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)phenyl)methanesulfonamide.

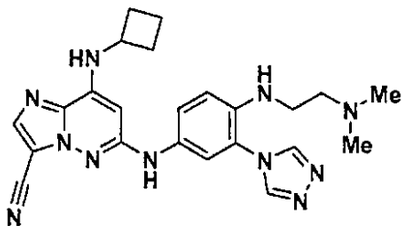


[00247] To a solution of 3A (0.011 g, 0.026 mmol) in THF (0.5 mL) at 0 °C was added pyridine (6.27 µL, 0.078 mmol) and methanesulfonyl chloride (2.2 µL, 0.028 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and EtOAc, and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The organic extracts were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was dissolved in TFA (0.5 mL) and triethylsilane (0.041 mL, 0.26 mmol) was added. The reaction was stirred for 30 min. at room temperature. The volatiles were removed under a stream of nitrogen, and the crude material was dissolved in DCM/EtOAc (1:1) and charged to a 12 g silica gel cartridge which was eluted at 30 mL/min with a 15 min gradient from 100% DCM to 40% EtOAc/DCM. Example 3 was isolated as a light yellow solid (5 mg, 52% yield). HPLC: Rt = 3.52 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 383.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (1 H, s), 9.35 (1 H,

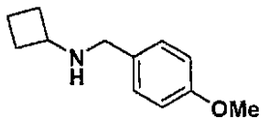
s), 8.12 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 7.69 (1 H, dd, J = 8.18, 1.38 Hz), 7.33 (1 H, t, J = 2.01 Hz), 7.24 (1 H, t, J = 8.06 Hz), 6.77 (1 H, dd, J = 7.55, 1.76 Hz), 6.26 (1 H, s), 3.00 (3 H, s), 2.51 – 2.56 (1 H, m), 0.75 – 0.83 (2 H, m), 0.62 – 0.68 (2 H, m).

EXAMPLE 4

8-(Cyclobutylamino)-6-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



4A: Preparation of *N*-(4-methoxybenzyl)cyclobutanamine

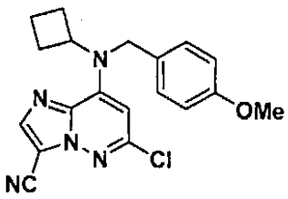


4A

[00248] 4-Methoxybenzaldehyde (5.63 mL, 46.4 mmol) and cyclobutanamine (3.3 g, 46.4 mmol) in dichloromethane (40 mL) were stirred at room temperature. After 45 min., magnesium perchlorate (0.231 g, 2.320 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 16 hours, the reaction mixture was treated with Na_2SO_4 (2g) and stirred at room temperature for 2 hours, filtered and concentrated to dryness. The reaction mixture was dissolved in methanol (40 mL), cooled to 0 °C, and $NaBH_4$ (1.6g, 69.6 mmol) was added. After 15 min., the reaction mixture was warmed to room temperature. After 2 hours, the reaction mixture was diluted with 1N NaOH (100 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to isolate 4A (8.5 g, 82 % yield) as a clear oil. HPLC: Rt = 0.82 min (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min

gradient, flow rate = 5 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 192.6 $[M+H]^+$.

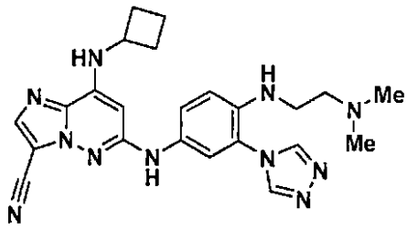
4B: Preparation of 6-chloro-8-(cyclobutyl(4-methoxybenzyl)amino) imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



4B

[00249] A mixture of 1F (500 mg, 1.94 mmol), 4A (464 mg, 2.43 mmol), and DIEA (0.509 mL, 2.91 mmol) in DMF (0.5 mL) was heated to 80 °C. After 1 hour, the reaction mixture was concentrated to dryness, and triturated with methanol to isolate 4B (582 mg, 77 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 2.02 min (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min gradient, flow rate = 5 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 367.98 $[M+H]^+$.

Example 4: Preparation of 8-(cyclobutylamino)-6-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

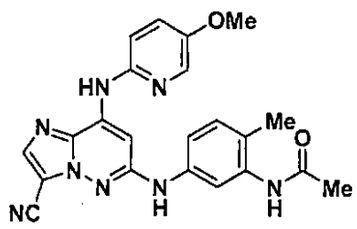


[00250] A suspension of 4B (79 mg, 0.22 mmol), Intermediate 36 (50 mg, 0.20 mmol) and di-*tert*-butyl(1-methyl-2,2-diphenylcyclopropyl)phosphine (14.3 mg, 0.041 mmol) in toluene (1 mL) were purged with nitrogen, and allylpalladium (II) chloride dimer (7.4 mg, 0.020 mmol) and sodium *tert*-butoxide (23.4 mg, 0.244 mmol) were added. The reaction mixture was heated at 100 °C for 45 min.. The reaction mixture was concentrated, and then taken up in water (50 mL) and extracted

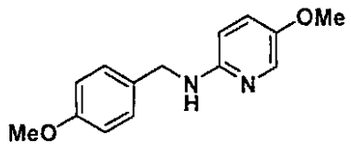
with DCM (3 x 25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The reaction mixture was dissolved in dichloroethane (4 mL) and treated with triethylsilane (0.5 ml) and TFA (1 mL). After 15 min., the reaction mixture was concentrated, and then purified using reverse phase HPLC and lyophilized from 1N HCl to isolate Example 4 (8 mg, 7.1 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 1.38 min (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min gradient, flow rate = 5 mL/min, detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 458.17 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.77 (2 H, s), 8.26 (1 H, d, *J* = 2.75 Hz), 8.10 (1 H, s), 7.56 (1 H, dd, *J* = 8.94, 2.52 Hz), 7.10 (1 H, d, *J* = 8.71 Hz), 5.91 (1 H, s), 4.11 (1 H, t, *J* = 7.79 Hz), 3.58 (2 H, t, *J* = 5.96 Hz), 3.41 (2 H, t, *J* = 5.96 Hz), 2.87 - 3.01 (6 H, m), 2.39 - 2.65 (2 H, m), 2.02 - 2.21 (2 H, m), 1.84 - 2.00 (2 H, m).

EXAMPLE 5

N-(5-(3-Cyano-8-(5-methoxypyridin-2-ylamino)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-ylamino)-2-methylphenyl)acetamide



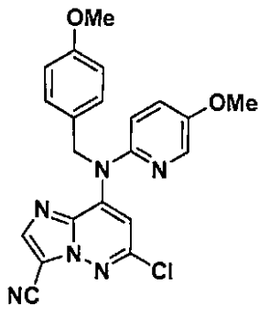
5A: Preparation of 5-methoxy-N-(4-methoxybenzyl)pyridine-2-amine.



5A

[00251] 5A was prepared from 4-methoxybenzaldehyde and 5-methoxypyridin-2-amine following the procedure employed for the preparation of 4A. HPLC: Rt = 1.30 min (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, A10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4 mL/min flow). MS (ES): m/z = 244.9 $[M+H]^+$.

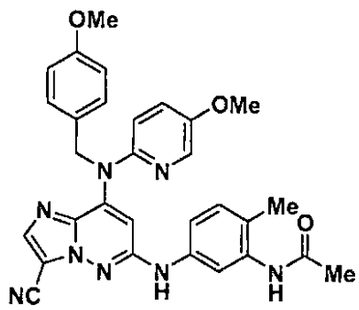
5B: Preparation of 6-chloro-8-((5-methoxypyridin-2-yl)(4-methoxybenzyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile.



5B

[00252] To a mixture of 1F (100 mg, 0.47 mmol) and 5A (138 mg, 0.56 mmol) in DMF (3 mL) was added KHMDS (1.13 mL, 0.5 molar solution) dropwise at 0 °C. After 10 minutes, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonia chloride, extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting residue was dissolved in DCM and purified by silica chromatography (gradient = 0% to 100%, hexanes to ethyl acetate in 12 min.) to give 5B (156 mg, 63.2 % yield). HPLC: Rt = 1.13min (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4mL/min flow). MS (ES): m/z = 421.0 $[M+H]^+$.

5C: Preparation of *N*-(5-(3-cyano-8-((5-methoxypyridin-2-yl)(4-methoxybenzyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-ylamino)-2-methylphenyl)acetamide

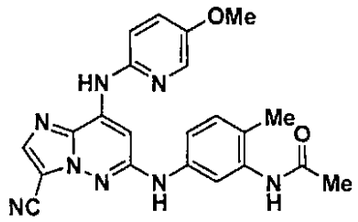


5C

[00253] A mixture of 5B (60mg, 0.14 mmol), N-(5-amino-2-methylphenyl)acetamide (46.8 mg, 0.29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13.1 mg, 0.014 mmol),

Xantphos(18.2 mg, 0.031 mmol), copper(I) iodide (13.6 mg, 0.071 mmol) and Cs_2CO_3 (186 mg, 0.57 mmol) in DMA (1 mL) was purged with nitrogen and heated at 125 °C. After 1.5 hours, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 15% NH_4OH, dried over Na_2SO_4, and concentrated to dryness under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica column chromatography (gradient = 0%-100% hexanes to ethyl acetate in 12 min.) to isolate 5C (47.5 mg, 60.7 % yield). HPLC: Rt = 3.805 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 549.2 $[M+H]^+$.

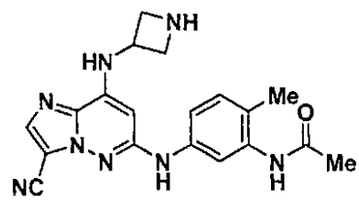
Example 5: Preparation of N-(5-(3-cyano-8-(5-methoxypyridin-2-ylamino)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-ylamino)-2-methylphenyl)acetamide



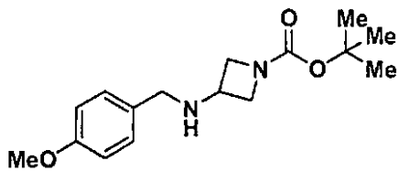
[00254] A solution of 5C (60 mg, 0.11 mmol) in DCM (0.5 mL) was treated with triethylsilane (0.03 mL, 0.19 mmol) followed by TFA (0.06 mL, 0.78 mmol). The reaction mixture was stirred at 45 °C for 1.5 hours, concentrated, purified with reverse phase HPLC, and lyophilized with 1.0 N HCl to yield Example 5 (21.9 mg, 37.1% yield). MS (ES): m/z = 429.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (1 H, s), 9.42 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 8.19 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 8.02 (1 H, dd, *J* = 2.38, 1.13 Hz), 7.60 - 7.69 (2 H, m), 7.44 - 7.47 (2 H, m), 7.10 (1 H, d, *J* = 8.28 Hz), 3.80 (3 H, s), 2.12 (3 H, s), 2.03 (3 H, s).

EXAMPLE 6

N-(5-((8-(3-Azetidinylamino)-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide



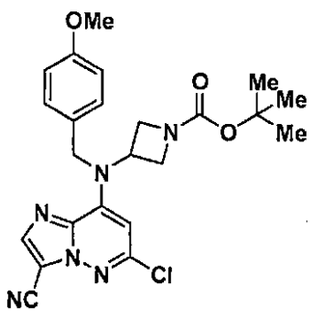
6A: Preparation of *tert*-butyl 3-(4-methoxybenzylamino)azetidine-1-carboxylate.



6A

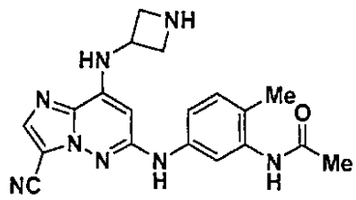
[00255] 6A was prepared from 4-methoxybenzaldehyde and *tert*-butyl 3-aminoazetidine-1-carboxylate following the procedure employed for the preparation of 4A. HPLC: Rt = 3.0 min (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4mL/min flow). MS (ES): m/z = 293.9 $[M+H]^+$.

6B: Preparation of *tert*-butyl 3-((6-chloro-3-cyanoimidazo[1,2-*b*]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)amino)azetidine-1-carboxylate



[00256] A solution of 1F (100 mg, 0.47 mmol) in THF (5 mL) was treated with 6A (274 mg, 0.94 mmol) and DIEA (0.246 mL, 1.41 mmol) and heated at 70 °C. After 18 hours, the reaction mixture was diluted with water, extracted with ethyl acetate (3 x 15mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography, silica column (12 g, gradient = 12 min, 100% hexanes to 70% ethyl acetate/hexanes) to provide 6B (142.8 mg, 0.305 mmol, 64.9.0 % yield) as a tan solid. HPLC: Rt = 4.55 min (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 5 min; 4mL/min flow). MS (ES): m/z = 469.0 $[M+H]^+$.

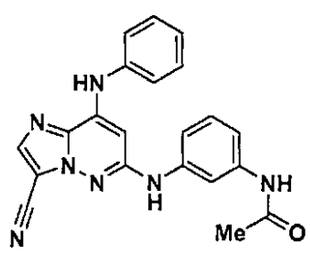
Example 6: Preparation of *N*-(5-(8-(azetidin-3-ylamino-3-cyanoimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-ylamino)-2- methylphenyl)acetamide



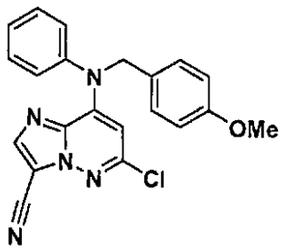
[00257] A mixture of 6B (50 mg, 0.11 mmol), *N*-(5-amino-2-methylphenyl)acetamide (35.0 mg, 0.213 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9.76 mg, 10.7 μmol), xantphos (13.6 mg, 0.023 mmol), copper (I) iodide (10.2 mg, 0.053 mmol) and Cs_2CO_3 (139 mg, 0.43 mmol) in DMA (1 mL) was purged with nitrogen and heated at 125 °C. After 2 hours, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 15% NH_4OH, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting oil was dissolved in DCM (1 mL), treated with Et_3SiH (0.1 mL) and TFA (0.1 mL), and heated at 60 °C. After 10 min., the reaction mixture was concentrated, purified by reverse phase HPLC, lyophilized with 1.0 N HCl to isolate Example 6 (18.0 mg, 37.6%). HPLC: Rt = 9.610 min (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 15 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 377.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (1 H, s), 9.24 (1 H, s), 9.10 (1 H, br. s.), 8.89 (1 H, br. s.), 8.17 (1 H, s), 7.57 - 7.63 (2 H, m), 7.11 (1 H, d), 5.91 (1 H, s), 4.56 (1 H, br. s.), 4.19 - 4.27 (2 H, m), 4.09 - 4.18 (2 H, m), 2.14 (3 H, s), 2.05 (3 H, s).

EXAMPLE 7

N-(3-(3-Cyano-8-(phenylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)phenyl)acetamide



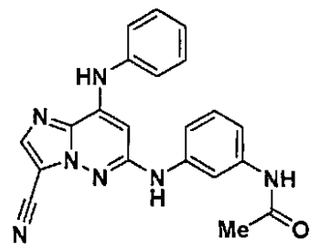
7A: Preparation of 6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)(phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



7A

[00258] A solution of 1F (0.200 g, 0.94 mmol) and *N*-(4-methoxybenzyl)aniline (0.210 g, 0.99 mmol) in THF (9.4 mL) was cooled to 0 °C. Potassium *tert*-butoxide (1.0 M solution, 1.03 mL, 1.03 mmol) was then added dropwise via syringe. The resulting solution was stirred for 10 min. at 0 °C, and then warmed to room temperature. The reaction was quenched with water and diluted with EtOAc. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc, and the organics were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 24 g silica gel flash chromatography (SiO_2) which was eluted at 30 mL/min. with a 20 min. gradient from 100% hexanes to 15% EtOAc/hexanes (monitoring at 254 nm). Concentration of the appropriate fractions afforded 7A (0.13 g, 33 % yield) as a light brown solid. HPLC: Rt = 4.5 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 390.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (1 H, s), 7.45 (2 H, t, *J* = 7.68 Hz), 7.36 (1 H, t, *J* = 7.43 Hz), 7.22 - 7.30 (2 H, m), 7.17 (2 H, d, *J* = 8.81 Hz), 6.77 - 6.84 (2 H, m), 5.91 (1 H, s), 5.78 (2 H, s), 3.68 (3 H, s).

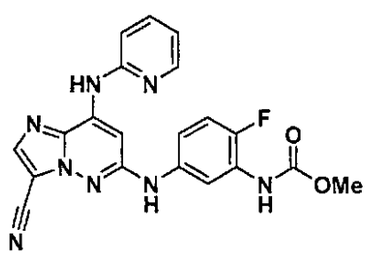
Example 7: Preparation of N-(3-(3-cyano-8-(phenylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)phenyl)acetamide



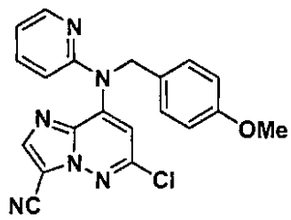
[00259] A sealed tube was charged with DME (1.5 mL) and purged with argon for 10 min. 7A (0.046 g, 0.31 mmol), cesium carbonate (0.209 g, 0.641 mmol), copper(I) iodide (0.012 g, 0.064 mmol), Xantphos (0.015 g, 0.026 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (0.012 g, 0.013 mmol) were all added in one portion, and the vessel was pump/purged three times with argon. The vessel was then sealed and heated to 125 °C overnight. The solids were filtered off, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and charged to a 12 g silica gel cartridge which was eluted at 30 mL/min. with a 15 min. gradient from 100% DCM to 50% EtOAc/DCM (monitoring at 254 nm). The fractions were concentrated, dissolved in TFA (0.4 mL), and triethylsilane (0.082 mL, 0.513 mmol) was immediately added. The mixture was stirred for 20 min. at room temperature. A gray precipitate formed after 20 minutes, and the reaction was filtered, affording Example 7 (0.047 g, 73 % yield) as a gray solid. HPLC: Rt = 3.928 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 384.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (1 H, s), 9.49 (1 H, s), 9.28 (1 H, s), 8.23 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, *J* = 6.29 Hz), 7.73 (1 H, s), 7.40 - 7.47 (4 H, m), 7.15 - 7.25 (2 H, m), 6.97 (1 H, s), 6.57 (1 H, s), 2.04 (3 H, s).

EXAMPLE 8

Methyl (5-((3-cyano-8-(2-pyridinylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-fluorophenyl)carbamate



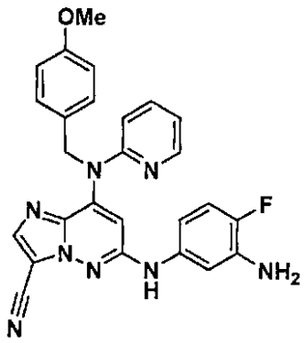
8A: Preparation of 6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)(2-pyridinyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



8A

[00260] 8A was prepared from a mixture of 1F and N-(4-methoxybenzyl)pyridin-2-amine following the procedure employed for the preparation of 5B. HPLC: Rt = 3.881min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 391.0 $[M+H]^+$.

8B: Preparation of 6-(3-amino-4-fluorophenylamino)-8-((4-methoxybenzyl)(pyridin-2-yl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



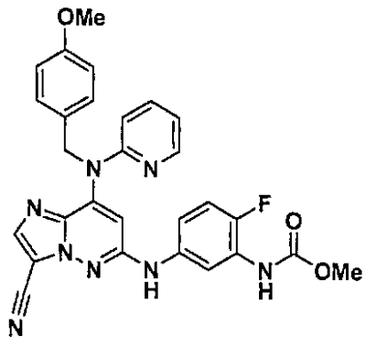
8B

[00261] A solution of Intermediate 59 (70.7 mg, 0.384 mmol) in degassed DME (5 mL) was treated with 8A (75 mg, 0.192 mmol), Xantphos (24.4 mg, 0.042 mmol), bis(dibenzylideneacetone)palladium (11.03 mg, 0.019 mmol), cesium carbonate (250 mg, 0.768 mmol), and copper (I) iodide (18.3 mg, 0.096 mmol). The reaction mixture was purged with argon and heated in a sealed tube to 125 °C for 8 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by

flash chromatography (SiO_2, DCM to 50% ethyl acetate/DCM, 40 g column, 40 min. gradient) to afford 8B (82 mg, 89 % yield).

[00262] HPLC: Rt = 3.71 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm); MS (ES): m/z = 481.1 $[M+H]^+$.

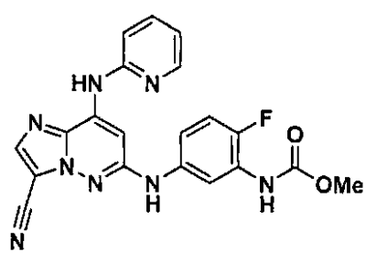
8C: Preparation of methyl 5-(3-cyano-8-((4-methoxybenzyl)(pyridin-2-yl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)-2-fluorophenylcarbamate



8C

[00263] A solution of 8B (82 mg, 0.17 mmol) in THF (3 mL) was treated with DIEA (0.039 mL, 0.22 mmol), followed by methyl chloroformate (0.048 mL, 0.62 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 12 hours and then concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, DCM to 20% ethyl acetate/DCM, 24 g column, 40 min. gradient) to afford 8C (15 mg, 16.3 %). HPLC: Rt = 3.98 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 539.2 $[M+H]^+$.

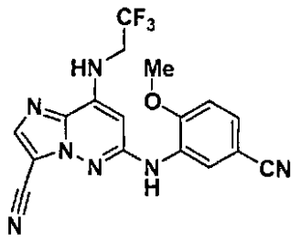
Example 8: Preparation of methyl 5-(3-cyano-8-(pyridin-2-ylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylamino)-2-fluorophenylcarbamate



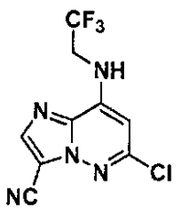
[00264] A solution of 8C (15 mg, 0.028 mmol) in triethylsilane (0.044 mL, 0.279 mmol) and TFA (0.5 mL, 0.028 mmol) was heated at 45 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness. The crude reaction product was dissolved in a small amount of MeOH and purified by reversed phase HPLC (YMC ODS-A 5 um 30 x 250 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 25 mL/min., 40 min. gradient, monitored at 254 nm) to afford Example 8 (3.2 mg, 20.3 %).HPLC: Rt = 4.04 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm); MS (ES): m/z = 419.1 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 9

6-((5-Cyano-2-methoxyphenyl)amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



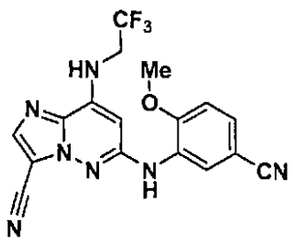
9A: Preparation of 6-chloro-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



9A

[00265] 9A was prepared from a mixture of 1F and 2,2,2-trifluoroethanamine following the procedure employed for the preparation of 4A. HPLC: Rt = 0.88 min. (BEH C18 2.1 x 50mm, 1.7u, 0 to 100 B in 1 min. with 0.5 min. hold time, flow rate = 1 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 100% water / 0.1% TFA; Solvent B: 100% ACNl / 0.1 % TFA). MS (ES): m/z = 276.1 $[M+H]^+$.

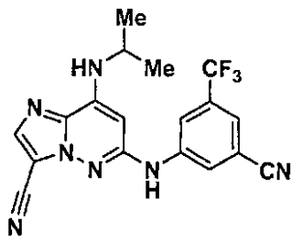
Example 9: Preparation of 6-((5-cyano-2-methoxyphenyl)amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



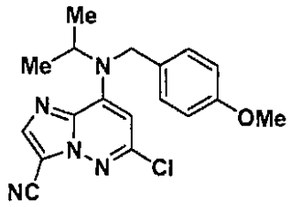
[00266] A mixture of 9A (100 mg, 0.36 mmol), 3-amino-4-methoxybenzonitrile (108 mg, 0.73 mmol) and di-*tert*-butyl(1-methyl-2,2-diphenylcyclopropyl)phosphine (25.6 mg, 0.073 mmol) in toluene (1 mL) was purged with nitrogen. Allylpalladium (II) chloride dimer (13.3 mg, 0.036 mmol) and sodium *tert*-butoxide (41.8 mg, 0.435 mmol) were added, and the reaction mixture was purged with nitrogen and heated at 100 °C. After 20 minutes, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with DCM, and filtered through CELITE®. The filtrate was concentrated under reduced pressure, dissolved in DMSO/methanol, and purified by reverse phase HPLC (PHENOMENEX® Luna Axia 5 micron 30 x 250mm) 20% B (Solvent B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA) to 100% B in (Solvent A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0.1% TFA) in 15 min.) to obtain Example 9, (9.9 mg, 0.020 mmol, 5.4 % yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 0.95 min. (BEH C18 2.1 x 50mm, 1.7u, 0 to 100 B in 1 min. with 0.5 min. hold time, flow rate = 1 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 100% water / 0.1% TFA; Solvent B: 100% ACNl / 0.1 % TFA). MS (ES): m/z = 388.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (1 H, d, J = 1.94 Hz), 8.67 (1 H, s), 8.23 (1 H, s), 8.03 - 8.12 (1 H, m), 7.41 - 7.55 (1 H, m), 7.24 (1 H, d, J = 8.32 Hz), 6.75 (1 H, s), 4.06 - 4.17 (2 H, m), 4.00 (3 H, s).

EXAMPLE 10

6-(3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenylamino)-8-(isopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



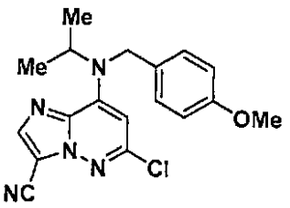
10A: Preparation of 6-chloro-8-(isopropyl(4-methoxybenzyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



10A

[00267] 10A was prepared from a mixture of 1F and N-(4-methoxybenzyl)propan-2-amine following the procedure employed for the preparation of 1G. HPLC: Rt = 4.27 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 356.1 $[M+H]^+$.

Example 10: Preparation of 6-(3-cyano-5-(trifluoromethyl)phenylamino)-8-(isopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

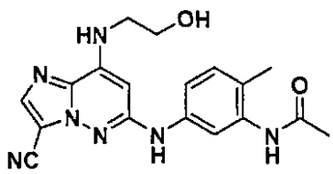


[00268] A solution of 3-amino-5-(trifluoromethyl)benzonitrile (0.078 g, 0.42 mmol) in DMA (1 mL) was placed in a 1-dram vial with a teflon-lined septum cap, and the solvent was purged with argon. 10A (0.100 g, 0.281 mmol), cesium carbonate (0.366 g, 1.124 mmol), copper(I) iodide (0.027 g, 0.141 mmol), Xantphos (0.033 g, 0.056 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (0.026 g, 0.028 mmol) were added in one portion, and the suspension was pump/purged three times with argon. The vessel was then heated to 125 °C for 45 min.. The solids were removed via filtration through

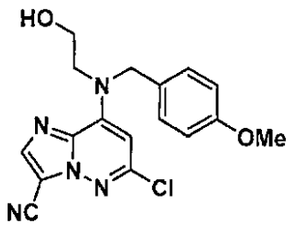
CELITE® and washed with THF. The dark brown filtrate was concentrated under reduced pressure and then diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated, and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organics were combined, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2, hexanes to 40% EtOAc/hexanes, 12 g column, 30 mL/min., 20 min. gradient, monitoring at 254 nm). The fractions were concentrated, dissolved in DCM (1 mL), and treated with triethylsilane (0.45 mL, 2.8 mmol), and TFA (0.3 mL) at room temperature. After 20 min., the volatiles were removed via a stream of nitrogen. The residue was triturated with MeOH, forming a white precipitate. The solid was isolated via filtration, washed with MeOH, and suspended in 1:1 1N HCl / MeCN and lyophilized, affording Example 10, (0.081 g, 68.3 % yield) as a white solid. HPLC: Rt = 4.35 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 386.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.24 (1 H, s), 8.19 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.48 (1 H, d, J = 8.03 Hz), 5.94 (1 H, s), 2.52 - 2.55 (1 H, m), 1.28 (6 H, d, J = 6.27 Hz).

EXAMPLE 11

N-(5-(3-Cyano-8-(2-hydroxyethylamino)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-ylamino)-2-methylphenyl)acetamide



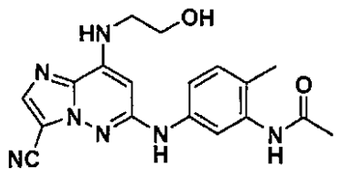
11A: Preparation of 6-chloro-8-((2-hydroxyethyl)(4-methoxybenzyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



11A

[00269] 11A was prepared from 2-((4-methoxybenzyl)amino)ethanol and a mixture of 1F following the procedure employed in the preparation of 4A. HPLC: Rt = 3.64 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 358.0 $[M+H]^+$.

Example 11: Preparation of *N*-(5-(3-cyano-8-(2-hydroxyethylamino)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-ylamino)-2-methylphenyl)acetamide

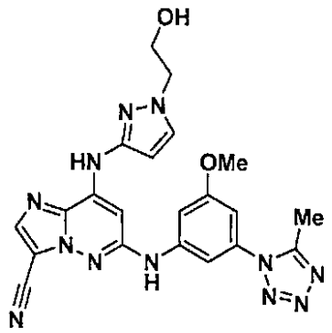


[00270] A mixture of 11A (50 mg, 0.14 mmol), *N*-(5-amino-2-methylphenyl)acetamide (45.9 mg, 0.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12.80 mg, 0.014 mmol), Xantphos (17.79 mg, 0.031 mmol), copper (I) iodide (13.31 mg, 0.070 mmol) and cesium carbonate (182 mg, 0.56 mmol) in DMA (1.0 mL) was purged with nitrogen, cooled to room temperature and then reaction mixture was stirred at 125 °C in a sealed vial for 2 hours, and then diluted with ethyl acetate. The reaction mixture was washed with 20% NH_4OH, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was triturated with ether and isolated by filtration. The solid obtained was suspended in DCM (2 mL), and treated with triethylsilane (0.1 mL, 0.63 mmol) and TFA (0.1 mL, 1.3 mmol), and stirred for 20 min. at room temperature. The reaction mixture was concentrated and purified by reverse phase HPLC, lyophilized with 1.0 N HCl to yield Example 11 (15.0 mg, 26,7% yield). HPLC: Rt = 11.424 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 15 min. Gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 366.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 8.13 (1 H, s), 7.62 (2

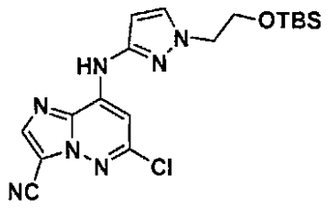
H, s), 7.26 – 7.37 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, J = 8.03 Hz), 5.99 (1 H, s), 4.92 (1 H, t, J = 5.40 Hz), 3.65 (2 H, q, J = 5.77 Hz), 3.22 – 3.42 (2 H, m), 2.15 (3 H, s), 2.01 – 2.13 (3 H, m).

EXAMPLE 12

8-((1-(2-Hydroxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



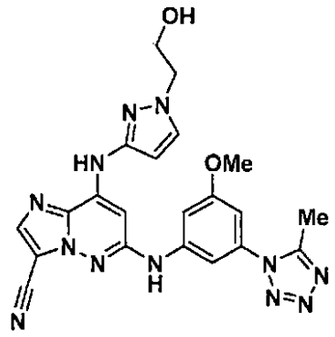
12A: Preparation of 8-((1-(2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



12A

[00271] 12A was prepared from a mixture of 1F and 1-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-1*H*-pyrazol-3-amine following the procedure employed in the preparation of 4A. HPLC: Rt = 4.26 min. (Waters Sunfire C18 column (4.6 x 50 mm). 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 4 min. gradient, flow rate = 4 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 418.2 $[M+H]^+$.

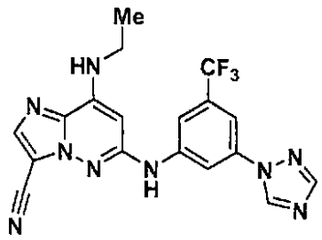
Example 12: Preparation of 8-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



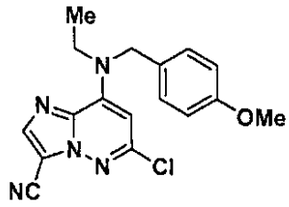
[00272] A suspension of 12A (39 mg, 0.093 mmol), 3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)aniline (28.7 mg, 0.14 mmol), and di-*tert*-butyl(1-methyl-2,2-diphenylcyclopropyl) phosphine (6.58 mg, 0.019 mmol) in toluene (0.75 mL) was purged with nitrogen. Allylpalladium (II) chloride dimer (3.41 mg, 9.3 μmol) and sodium *tert*-butoxide (10.76 mg, 0.11 mmol) were added, and the reaction mixture was purged with nitrogen and heated at 100 °C. After 15 minutes, the reaction mixture was concentrated, suspended in water (50 mL), extracted with 10% isopropanol/ dichloromethane (3 x 25 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The crude was purified with silica gel chromatography (stepwise gradient, 20 to 50% ethyl acetate/hexanes to neat ethyl acetate). The fractions were concentrated, dissolved in dichloromethane (2 mL) and treated with TFA (2 mL). After 3 hours, the reaction mixture was concentrated, purified using reverse phase HPLC, and lyophilized with 1.0 N HCl to isolate Example 12, (2.1 mg, 3.84 % yield) as a tan solid. HPLC: Rt = 1.65 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 473.06 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, methanol-d_3) δ ppm 8.03 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 7.61 (1 H, d, J = 1.83 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.47 (1 H, s), 6.68 - 6.89 (1 H, m), 6.13 (1 H, d, J = 2.29 Hz), 4.23 (2 H, t, J = 5.27 Hz), 3.97 (2 H, t, J = 5.27 Hz), 3.94 (3 H, s), 2.69 (3 H, s).

EXAMPLE 13

8-(Ethylamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



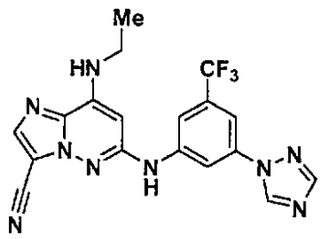
13A: Preparation of 6-chloro-8-(ethyl(4-methoxybenzyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



13A

[00273] 13A was prepared from *N*-(4-methoxybenzyl)ethanamine and a mixture of 1F following the procedure employed in the preparation of 4A. HPLC: Rt = 1.88min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 341.9 $[M+H]^+$.

Example 13: Preparation of 8-(ethylamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

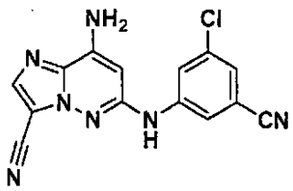


[00274] A mixture of 13A (100 mg, 0.29 mmol), Intermediate 1 (100 mg, 0.44 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26.8 mg, 0.029 mmol), cesium carbonate (381 mg, 1.17 mmol), copper (I) iodide (27.9 mg, 0.15 mmol), and Xantphos (33.9 mg, 0.059 mmol) in DMA (2 mL) was purged with nitrogen and heated at 125 °C for 1 hour. The reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and washed with 30% methanol /

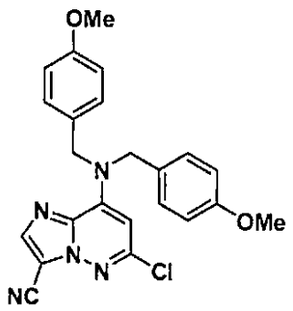
chloroform. The filtrate was concentrated and dissolved in dichloroethane (4 mL), and treated with triethylsilane (0.3 mL) and TFA (1 mL). After 30 min., the reaction mixture was concentrated to dryness, dissolved in DMSO (1 mL) and methanol (1 mL), purified using reverse phase HPLC, and lyophilized with 1.0 N HCl to isolate Example 13, as a tan solid (20 mg, 15.2% yield). HPLC: Rt = 1.9 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 414.98 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 7.41 - 7.87 (4 H, m), 7.14 (1 H, s), 5.27 (1 H, s), 2.87 - 3.50 (2 H, m), 2.57 - 2.79 (1 H, m), 0.58 (3 H, t, *J* = 7.10 Hz).

EXAMPLE 14

8-Amino-6-((3-chloro-5-cyanophenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



14A: Preparation of 8-(bis(4-methoxybenzyl)amino)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile

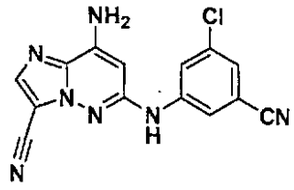


14A

[00275] 14A was prepared from a mixture of 1F and *N*-(4-methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)methanamine following the procedure employed in the preparation of 4A. HPLC: Rt = 1.13min. (BEH C18 2.1x 50mm, 1.7u, 0 to 100 B in 1 min. with 0.5

min. hold time, flow rate = 1 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 100% water / 0.1% TFA; Solvent B: 100% ACNl / 0.1 % TFA). MS (ES): m/z = 434.2 $[M+H]^+$.

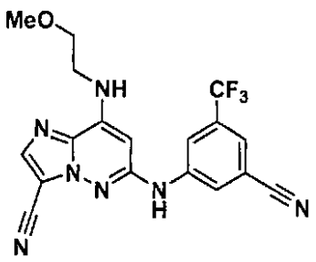
Example 14: Preparation of 8-amino-6-((3-chloro-5-cyanophenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



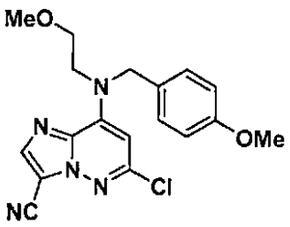
[00276] A mixture of 14A (100 mg, 0.23 mmol), cesium carbonate (225 mg, 0.69 mmol), copper(I) iodide (21.95 mg, 0.12 mmol), 3-amino-5-chlorobenzonitrile (38.7 mg, 0.25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21.10 mg, 0.023 mmol) and Xantphos (29.3 mg, 0.051 mmol) in DMA (2 mL) was purged with nitrogen and heated at 125 °C. After 13 hours, the reaction mixture was diluted with DCM, filtered through a silica gel plug (20g) and washed with 10% MeOH in DCM. The filtrate was concentrated, triturated with water, and the solid was collected via filtration. The solid was dried under reduced pressure, dissolved in DCM (2 mL), and treated with triethylsilane (0.64 mL) and TFA (1.3 mL). After 1 hour, the reaction mixture was concentrated, re-dissolved in MeOH/DMSO and purified by HPLC (PHENOMENEX® Luna Axia 5 micron 30 x 100mm) 30% B (Solvent B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA) to 100% B in A (Solvent A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0.1% TFA) in 15 min.) to isolate Example 14 (9 mg, 0.029 mmol, 12.61 % yield) as a light brown solid. HPLC: Rt = 0.88 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 2 min. gradient, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm). MS (ES): m/z = 310.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (1 H, s), 8.19 (1 H, s), 8.14 (1 H, t, *J* = 2.01 Hz), 7.97 - 8.07 (1 H, m), 7.46 - 7.57 (1 H, m), 7.28 (2 H, br. s.), 6.04 (1 H, s).

EXAMPLE 15

6-((3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-8-((2-methoxyethyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



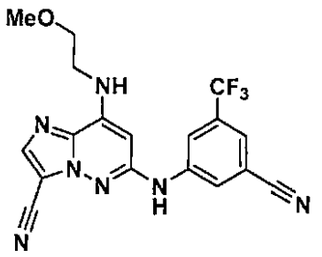
15A: Preparation of 6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)(2-methoxyethyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



15A

[00277] 15A was prepared from 2-methoxy-*N*-(4-methoxybenzyl)ethanamine and 1F following the procedure employed in the preparation of 1G. HPLC: Rt = 3.20 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 372.1 $[M+H]^+$.

Example 15: Preparation of 6-((3-cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-8-((2-methoxyethyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

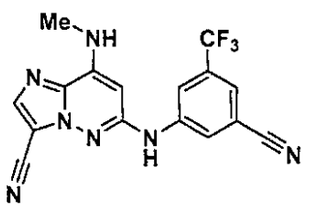


[00278] A solution of 3-amino-5-(trifluoromethyl)benzonitrile (0.075 g, 0.40 mmol) in DMA (1 mL) was placed in a 1-dram vial with a teflon-lined septum cap, and the solvent was purged with argon.. 15A (0.100 g, 0.269 mmol), cesium carbonate (0.351 g, 1.076 mmol), copper (I) iodide (0.026 g, 0.134 mmol), Xantphos

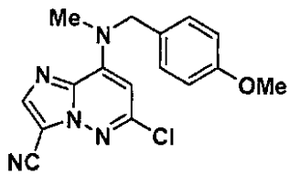
(0.031 g, 0.054 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (0.025 g, 0.027 mmol) were added in one portion, and the suspension was pump/purged three times with argon. The vessel was heated to 125 °C for 45 min. and then cooled to room temperature. The solids were removed via filtration through CELITE® and washed with THF. The filtrate was concentrated under reduced pressure and diluted with water and EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organics were combined, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was dissolved in DCM and purified by flash chromatography (SiO_2, hexanes to 40% EtOAc/hexanes, 12 g column, 30 mL/min., 20 min. gradient, monitoring at 254 nm). The fractions were concentrated, dissolved in DCM (1 mL) and treated with triethylsilane (0.430 mL, 2.7 mmol) and TFA (0.3 mL) at room temperature. After 20 minutes, the volatiles were removed via a stream of nitrogen, and the residue was triturated with MeOH. The solid was isolated via filtration, suspended in 1:1 1N HCl/MeCN, and lyophilized overnight, furnishing Example 15, (0.080 g, 0.181 mmol, 67.3 % yield) as a gray solid. HPLC: Rt = 4.160 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 402.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 5.99 (1 H, s), 3.54 - 3.62 (2 H, m), 3.40 - 3.52 (2 H, m), 3.30 (3 H, s).

EXAMPLE 16

6-((3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



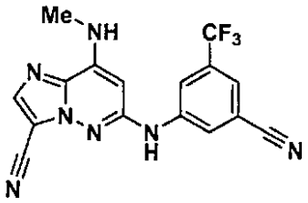
16A: Preparation of 6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)(methyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



16A

[00279] 16A was prepared from 1F and 1-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylmethanamine following the procedure employed in the preparation of 1G. HPLC: Rt = 3.12 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 328.1 $[M+H]^+$.

Example 16: Preparation of 6-((3-cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

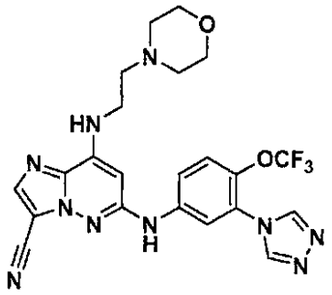


[00280] A mixture of 16A (80 mg, 0.24 mmol), 3-amino-5-(trifluoromethyl)benzonitrile (68.1 mg, 0.37 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22.35 mg, 0.024 mmol), xantphos (28.2 mg, 0.049 mmol), copper (I) iodide (23.2 mg, 0.12 mmol) and cesium carbonate (318 mg, 0.976 mmol) in DMA (0.8 mL) was purged with N_2 and then heated at 120 °C for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with DCM (5 mL). The mixture was loaded onto a short silica gel pad and eluted with 10% MeOH/DCM. The filtrate was concentrated and purified by reverse phase preparative HPLC (XTERRA® C-8 20 x 100 mm, 40-90% aqueous acetonitrile containing 0.1% TFA, 15 min. gradient, monitored at 254 nm). The desired fraction was concentrated. The residue was dissolved in DCM (2 mL) and treated with Et_3SiH (200 μL) and TFA (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. and then concentrated. The residue was triturated with DMF and methanol, filtered and washed with a mixed solvent of DCM and 2N ammonia in MeOH. The solid was dissolved in ethyl acetate and filtered through silica gel. The filtrate was concentrated to afford Example 16 (47 mg, 53%). HPLC:

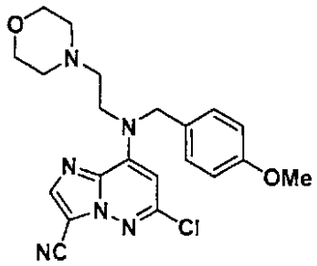
Rt = 3.268 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 358 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 17

8-((2-(4-Morpholinyl)ethyl)amino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



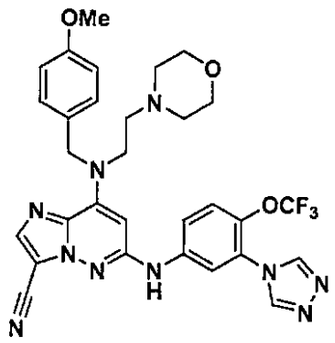
17A: Preparation of 6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-carbonitrile



17A

[00281] 17A was prepared from 1F and *N*-(4-methoxybenzyl)-2-(4-morpholinyl)ethanamine following the procedure employed in the preparation of 1G. HPLC: Rt = 2.95min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 427.1 $[M+H]^+$.

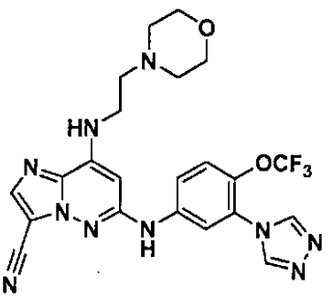
17B: Preparation of 6-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenylamino)-8-((4-methoxybenzyl)(2-morpholinoethyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



17B

[00282] A solution of 17A (56 mg, 0.131 mmol) in DMA (2 mL) was treated with Intermediate 30 (64.1 mg, 0.26 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12.0 mg, 0.013 mmol), copper (I) iodide (12.49 mg, 0.066 mmol), xantphos (15.2 mg, 0.026 mmol), and cesium carbonate (214 mg, 0.66 mmol). The reaction mixture was purged with argon and heated to 125 °C for 2 hours, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered and concentrated. The residue was taken up in EtOAc (10 mL) and washed with 10% LiCl solution (2 x 10 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in a small amount of CH_2Cl_2 and purified by flash chromatography (SiO_2, DCM to 10% MeOH/DCM, 24 g column, 30 min. gradient) to afford 17B (73 mg, 88 % yield). HPLC: Rt = 3.441 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 635.2 $[M+H]^+$.

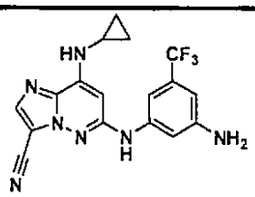
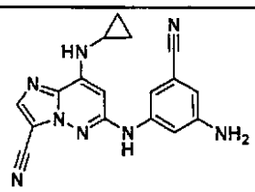
Example 17: Preparation of 8-((2-(4-morpholinyl)ethyl)amino)-6-((3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

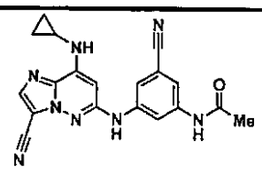
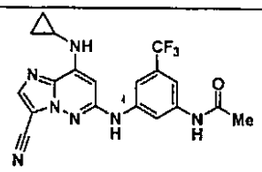
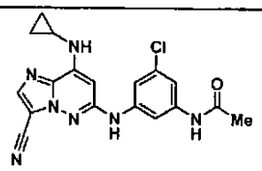
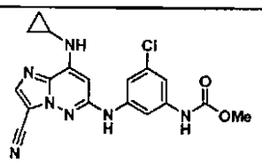
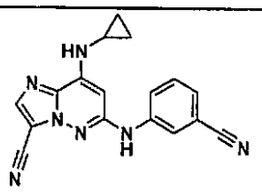


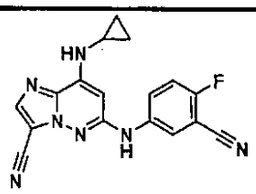
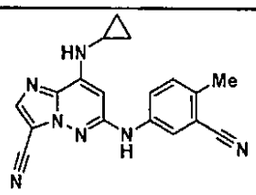
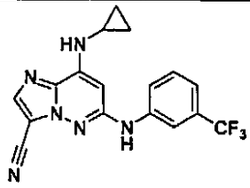
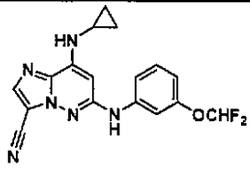
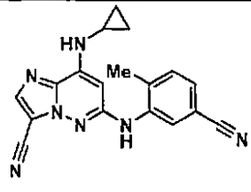
[00283] A suspension of 17B (73 mg, 0.12 mmol) in DCM (3 mL) was treated with triethylsilane (0.092 mL, 0.58 mmol), followed by TFA (0.1 mL, 1.298 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated. The crude reaction product was dissolved in a small amount of MeOH and DMF, purified by reversed phase HPLC (YMC ODS-A 5 um 30 x 250 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 25 mL/min., 30 min. gradient, monitored at 254 nm), and lyophilized with 1:1 1N HCl:ACN to afford Example 17 (8 mg, 11.3 %). HPLC: Rt = 2.995 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 515.2 $[M+H]^+$.

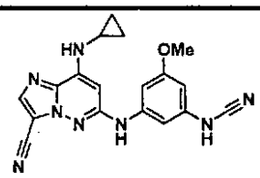
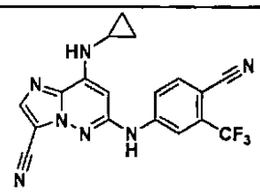
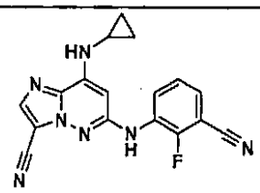
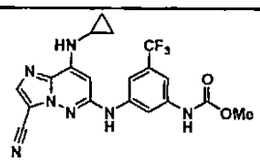
[00284] The compounds listed below were prepared by the similar synthetic procedure used for Examples 1 through 17.

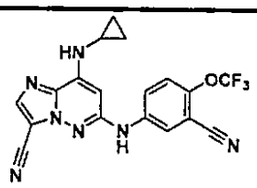
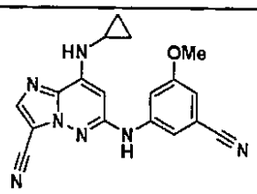
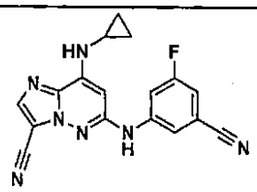
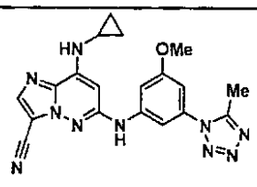
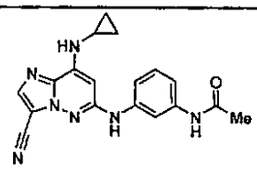
TABLE 9

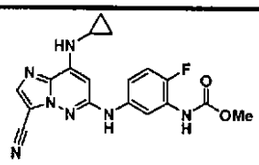
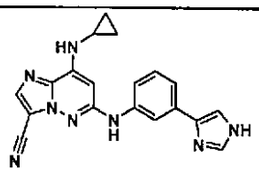
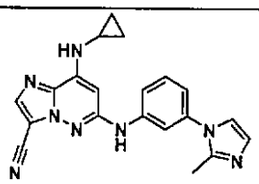
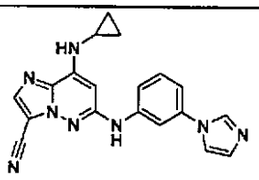
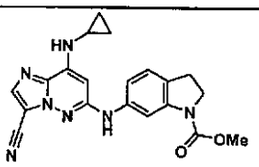
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
18		6-((3-Amino-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	374.1	1.57 [c]
19		6-((3-Amino-5-cyanophenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	331.1	1.48 [c]

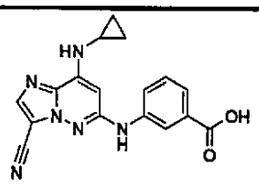
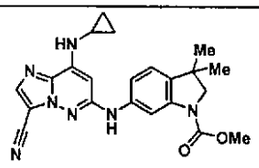
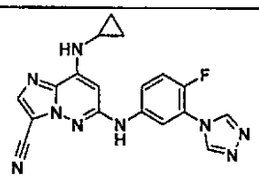
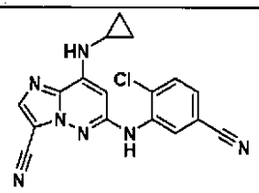
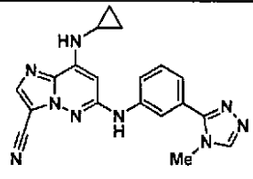
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
20		N-(3-Cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)acetamide	373.1	1.64 [c]
21		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-5-(trifluoromethyl) phenyl)acetamide	416.1	1.8 [c]
22		N-(3-Chloro-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)acetamide	382.1	1.72 [c]
23		Methyl (3-chloro-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)phenyl)carbamate	398.1	1.79 [c]
24		6-((3-Cyanophenyl)amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	316.1	1.74 [c]

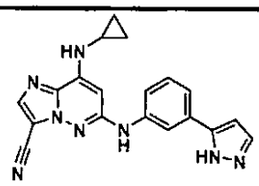
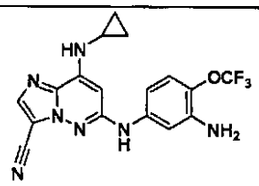
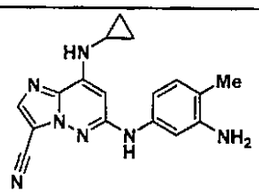
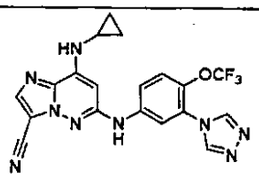
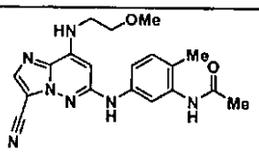
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
25		6-((3-Cyano-4-fluorophenyl) amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	334.1	1.81 [c]
26		6-((3-Cyano-4-methylphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	330.2	1.83 [c]
27		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	359.1	1.93 [c]
28		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(difluoromethoxy)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	357.1	1.83 [c]
29		6-((5-Cyano-2-methylphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	330.2	1.69 [c]

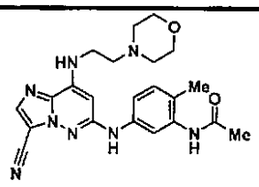
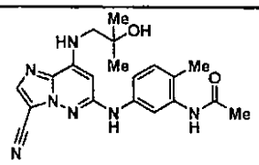
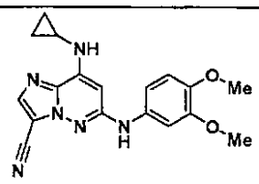
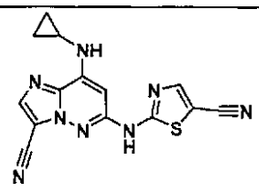
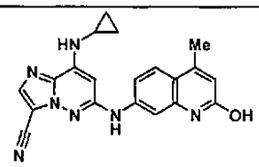
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
30		(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-5-methoxyphenyl) cyanamide	361.2	1.7 [c]
31		6-((4-Cyano-3-(trifluoromethyl) phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	384.2	1.86 [c]
32		6-((3-Cyano-2-fluorophenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	334.1	1.76 [c]
33		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-5-(trifluoromethyl) phenyl)carbamate	432.1	1.76 [c]

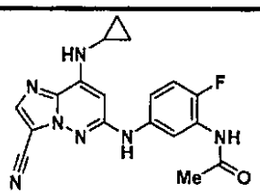
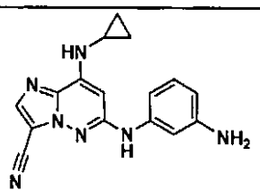
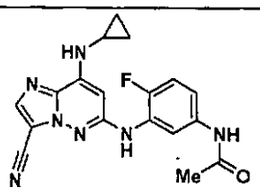
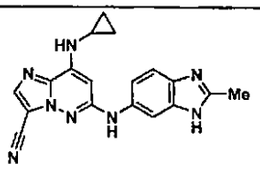
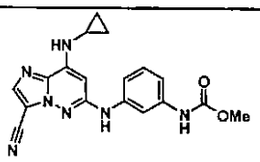
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
34		6-((3-Cyano-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	400.1	1.97 [c]
35		6-((3-Cyano-5-methoxyphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	346.2	1.93 [c]
36		6-((3-Cyano-5-fluorophenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	334.1	1.86 [c]
37		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	403.2	1.5 [c]
38		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)acetamide	348.0	3.62 [a]

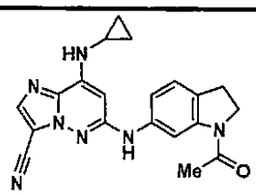
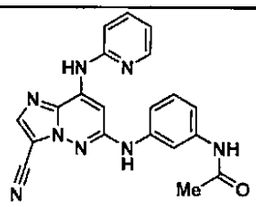
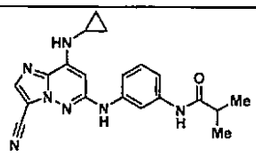
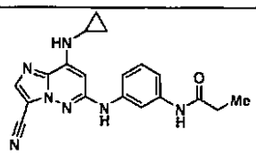
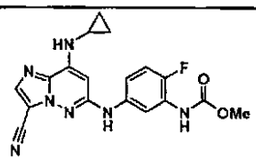
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
39		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-fluorophenyl) carbamate	382.1	3.856 [a]
40		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1H-imidazol-4-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	357.1	3.313 [a]
41		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	371.1	3.116 [a]
42		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	357.1	3.186 [a]
43		Methyl 6-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-1-indolinecarboxylate	390.1	4.185 [a]

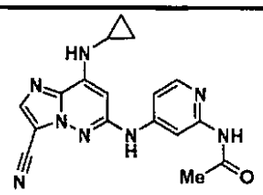
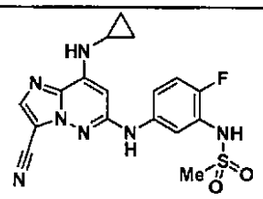
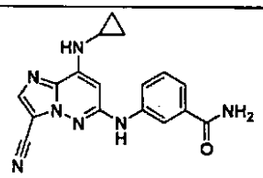
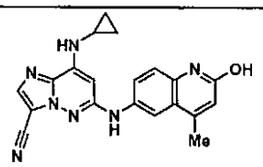
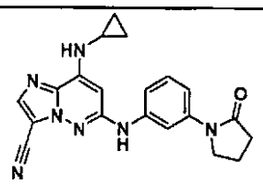
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
44		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) benzoic acid	335.2	3.816 [a]
45		Methyl 6-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-3,3-dimethyl-1-indolinecarboxylate	418.1	4.41 [a]
46		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	376.1	3.715 [a]
47		6-((2-Chloro-5-cyanophenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	350.1	3.996 [a]
48		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	372.1	3.341 [a]

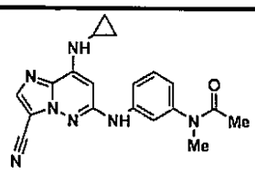
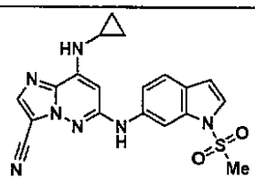
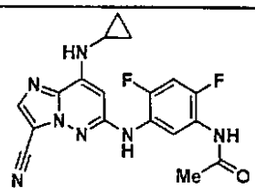
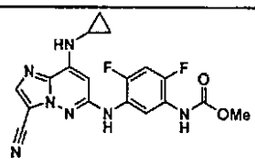
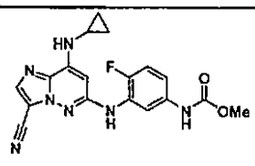
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
49		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	357.2	3.286 [a]
50		6-((3-Amino-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	390.1	3.973 [a]
51		6-((3-Amino-4-methylphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	320.2	2.988 [a]
52		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	442.1	3.915 [a]
53		N-(5-((3-Cyano-8-((2-methoxyethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl) acetamide	380	12.43 [b]

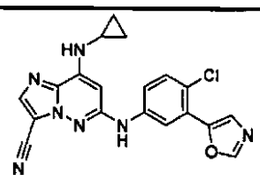
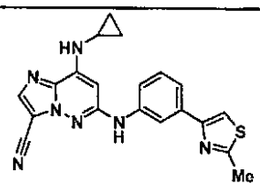
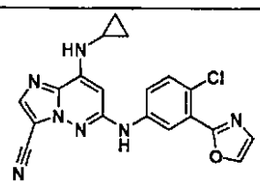
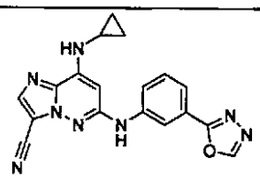
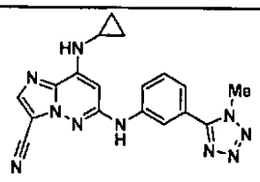
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
54		N-(5-((3-Cyano-8-((2-(4-morpholinyl)ethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl) acetamide	435.1	9.673 [d]
55		N-(5-((3-Cyano-8-((2-hydroxy-2-methylpropyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide	394.1	3.263 [a]
56		8-(Cyclopropylamino)-6-((3,4-dimethoxyphenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	351.2	1.69 [c]
57		6-((5-Cyano-1,3-thiazol-2-yl)amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	323.1	1.67 [c]
58		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-7-quinolinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	372.0	3.961 [a]

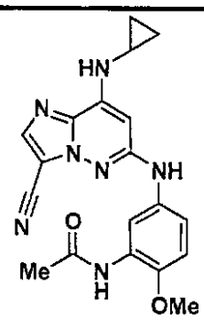
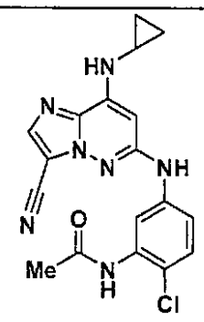
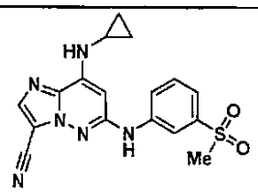
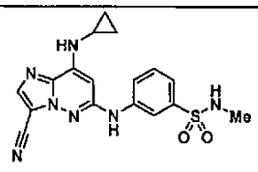
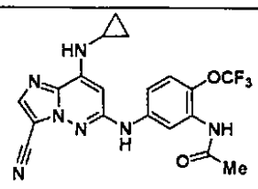
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
59		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-fluorophenyl acetamide	366.0	3.595 [a]
60		6-((3-Aminophenyl)amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	306.1	2.82 [a]
61		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-4-fluorophenyl) acetamide	366.0	3.483 [a]
62		8-(Cyclopropylamino)-6-((2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	345.0	3.131 [a]
63		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)carbamate	364.1	3.788 [a]

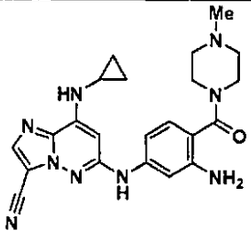
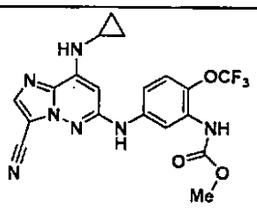
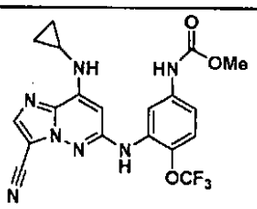
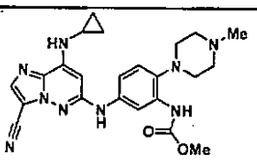
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
64		6-((1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	374.1	3.931 [a]
65		N-(3-((3-Cyano-8-(2-pyridinylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)acetamide	385.0	3.761 [a]
66		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)-2-methylpropanamide	376.1	3.863 [a]
67		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)propanamide	362.1	3.769 [a]
68		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-fluorophenyl) carbamate	382.0	3.841 [a]

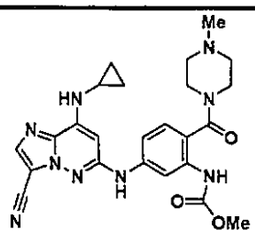
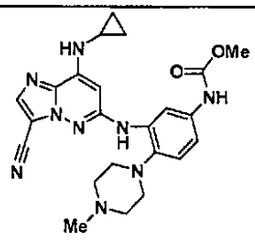
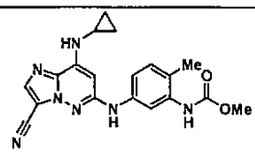
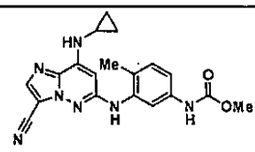
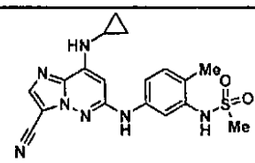
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
69		N-(4-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-pyridinyl) acetamide	349.1	2.965 [a]
70		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-fluorophenyl) methanesulfonamide	402.0	3.56 [a]
71		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) benzamide	334.1	3.496 [a]
72		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-quinolinyl)amino)imidazo[1, 2-b]pyridazine-3-carbonitrile	372.1	4.093 [a]
73		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	374.1	3.978 [a]

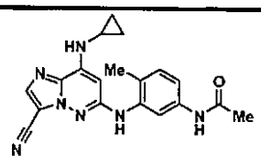
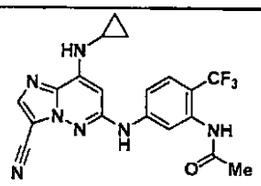
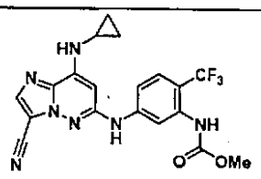
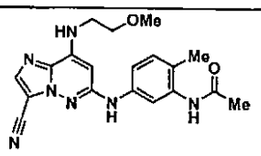
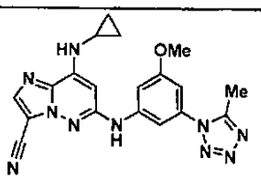
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
74		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)-N-methylacetamide	362.1	3.858 [a]
75		8-(Cyclopropylamino)-6-((1-(methylsulfonyl)-1H-indol-6-yl)amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	408.1	3.956 [a]
76		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2,4-difluorophenyl) acetamide	384.1	3.481 [a]
77		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2,4-difluorophenyl) carbamate	462	2.395 [a]
78		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-4-fluorophenyl) carbamate	382.1	3.673 [a]

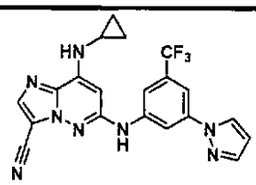
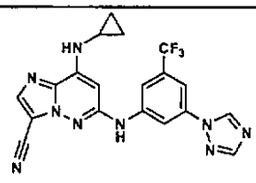
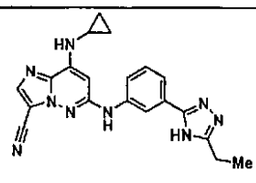
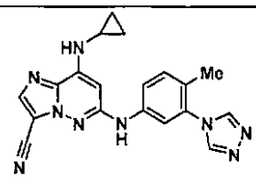
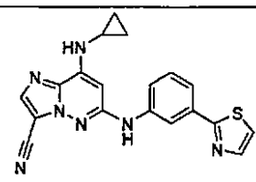
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
79		6-((4-Chloro-3-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	392.1	4.368 [a]
80		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	388.1	4.271 [a]
81		6-((4-Chloro-3-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	392.1	4.201 [a]
82		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	359.2	3.4 [a]
83		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	373.2	3.688 [a]

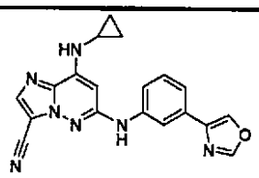
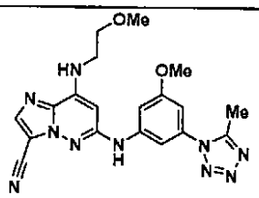
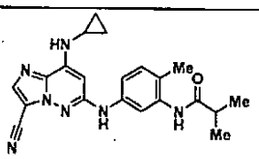
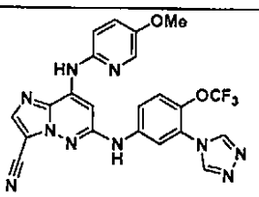
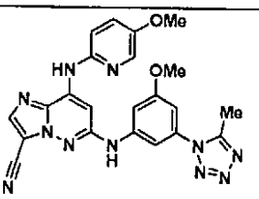
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
84		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-methoxyphenyl) acetamide	378	2.492 [b]
85		N-(2-Chloro-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)acetamide	382	2.643 [b]
86		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(methylsulfonyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	401	2.675 [b]
87		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-N-methylbenzenesulfonamide	384	2.405 [b]
88		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-(trifluoromethoxy) phenyl)acetamide	432	3.098 [b]

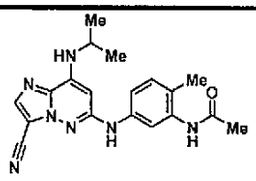
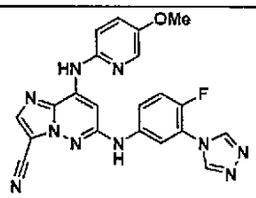
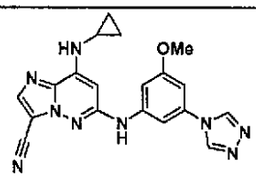
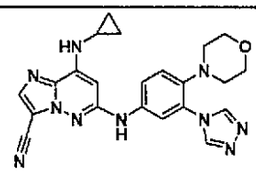
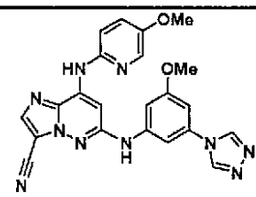
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
89		6-((3-Amino-4-((4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	432.1	2.008 [b]
90		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-(trifluoromethoxy) phenyl)carbamate	448	3.298 [b]
91		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-4-(trifluoromethoxy) phenyl)carbamate	448	3.136 [b]
92		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl) carbamate	462	2.395 [b]

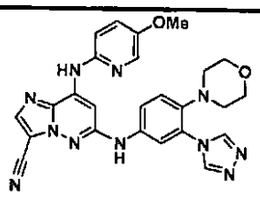
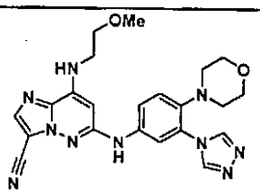
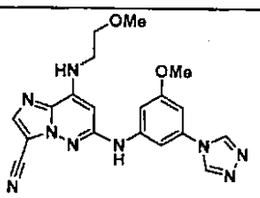
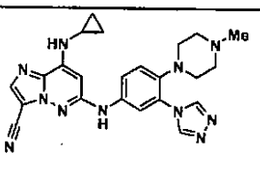
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
93		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-((4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl)phenyl) carbamate	490	2.272 [b]
94		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl) carbamate	462	2.283 [b]
95		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-methylphenyl) carbamate	378	2.916 [b]
96		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-4-methylphenyl) carbamate	378	2.891 [b]
97		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-methylphenyl) methanesulfonamide	398	2.838 [b]

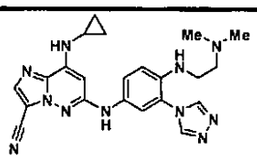
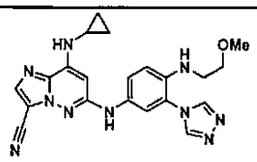
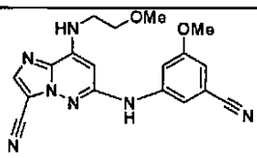
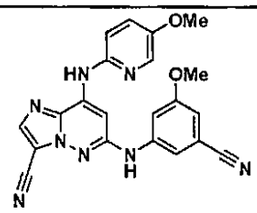
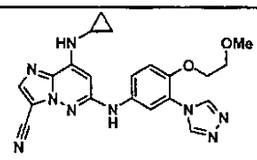
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
98		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-4-methylphenyl) acetamide	362.20	2.66 [c]
99		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-(trifluoromethyl) phenyl)acetamide	416.10	2.94 [c]
100		Methyl (5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-(trifluoromethyl) phenyl)carbamate	432.10	3.22 [c]
101		N-(5-((3-Cyano-8-((2-methoxyethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl) acetamide	380.00	12.434 [d]
102		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	403.17	1.5 [c]

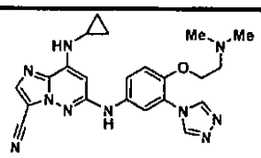
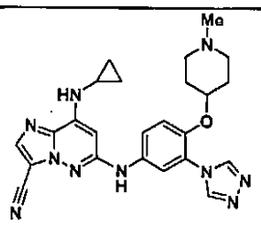
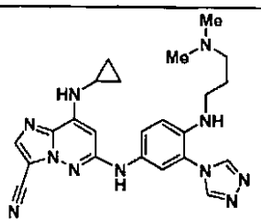
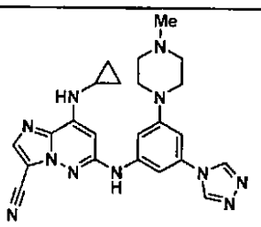
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
103		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1H-pyrazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	425.12	2.045 [c]
104		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	426.11	1.958 [c]
105		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(3-ethyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	386.10	3.370 [a]
106		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-methyl-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	372.10	3.606 [a]
107		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	374.10	4.216 [a]

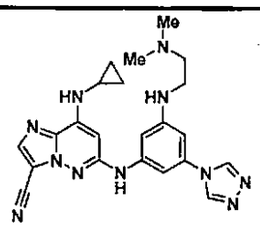
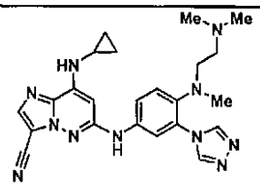
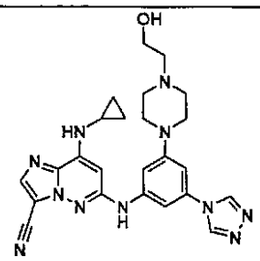
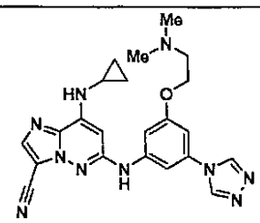
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
108		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1,3-oxazol-4-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	358.10	4.115 [a]
109		8-((2-Methoxyethyl)amino)-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	421.20	1.675 [c]
110		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-methylphenyl)-2-methylpropanamide	390.30	3.753 [a]
111		8-((5-Methoxy-2-pyridinyl) amino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	509.10	4.160 [a]
112		6-((3-Methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl) amino)-8-((5-methoxy-2-pyridinyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	470.06	1.918 [c]

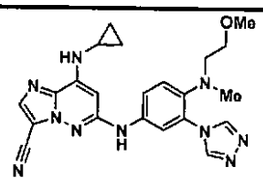
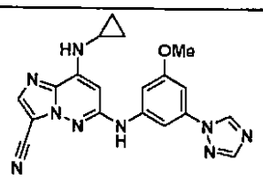
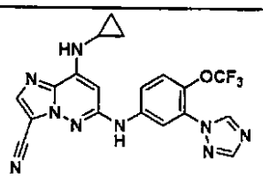
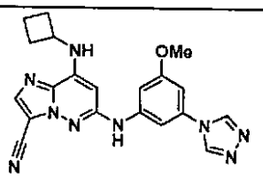
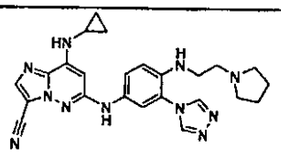
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
113		N-(5-((3-Cyano-8-(isopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-methylphenyl) acetamide	364.20	3.556 [a]
114		6-((4-Fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)-8-((5-methoxy-2-pyridinyl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	443.04	1.755 [c]
115		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	388.10	3.815 [a]
116		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(4-morpholinyl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	443.00	3.638 [a]
117		8-((5-Methoxy-2-pyridinyl) amino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	455.10	4.118 [a]

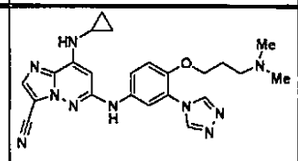
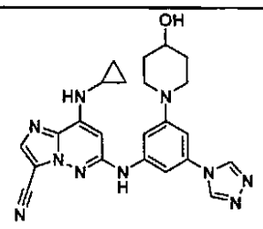
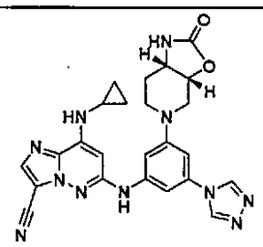
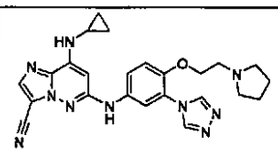
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
118		8-((5-Methoxy-2-pyridinyl) amino)-6-((4-(4-morpholinyl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	510.20	3.951 [a]
119		8-((2-Methoxyethyl)amino)-6-((4-(4-morpholinyl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	461.20	3.445 [a]
120		8-((2-Methoxyethyl)amino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	406.10	3.628 [a]
121		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	456.10	2.883 [a]

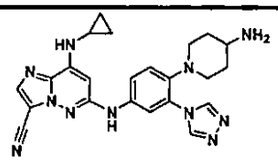
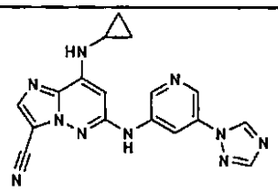
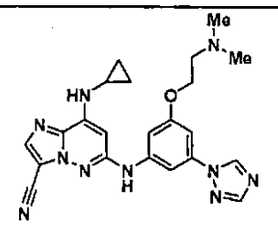
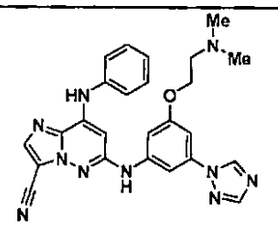
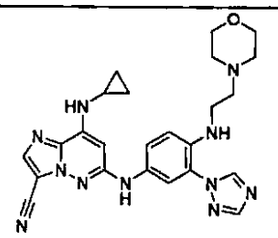
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
122		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((2-(dimethylamino)ethyl) amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	444.10	2.800 [a]
123		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((2-methoxyethyl)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	431.10	3.561 [a]
124		6-((3-Cyano-5-methoxyphenyl)amino)-8-((2-methoxyethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	364.01	1.783 [c]
125		6-((3-Cyano-5-methoxyphenyl)amino)-8-((5-methoxy-2-pyridinyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	413.02	1.983 [c]
126		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(2-methoxyethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	432.00	3.666 [a]

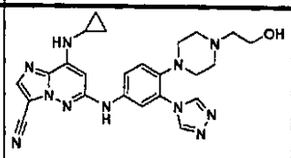
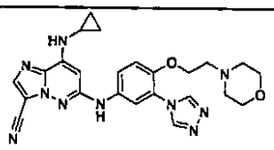
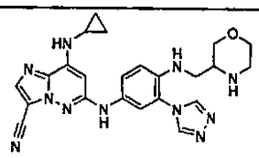
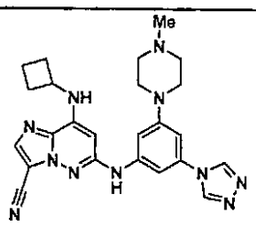
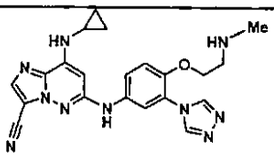
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
127		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(2-(dimethylamino)ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	445.10	2.905 [a]
128		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((1-methyl-4-piperidinyl) oxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	471.10	3.040 [a]
129		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((3-(dimethylamino)propyl) amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	458.10	2.938 [a]
130		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	456.10	2.405 [b]

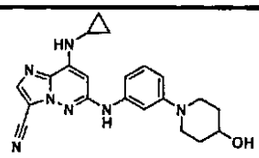
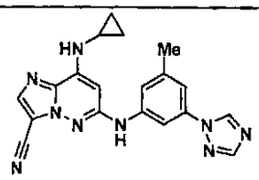
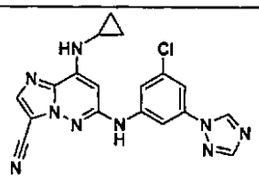
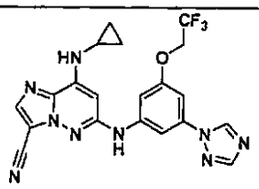
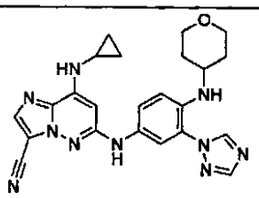
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
131		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-((2-(dimethylamino)ethyl) amino)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	444.10	2.440 [b]
132		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((2-(dimethylamino)ethyl) (methyl)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	458.10	3.041 [a]
133		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	486.10	2.437 [b]
134		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	445.10	2.468 [b]

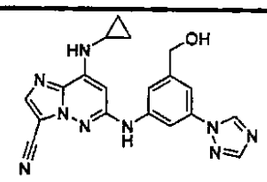
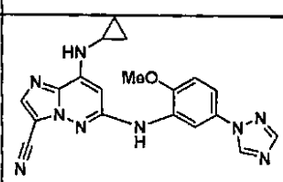
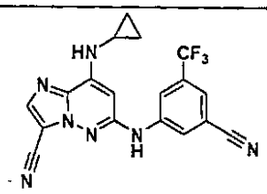
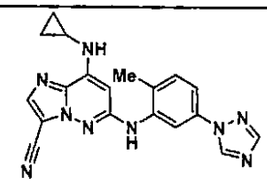
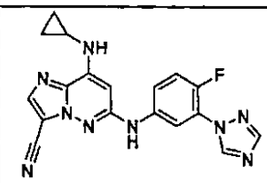
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
135		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((2-methoxyethyl)(methyl) amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	445.10	3.791 [a]
136		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-methoxy-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	387.98	1.803 [c]
137		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	441.91	1.793 [c]
138		8-(Cyclobutylamino)-6-((3-methoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	402.1	1.76 [c]
139		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethyl) amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	470.10	2.851 [a]

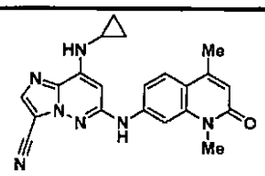
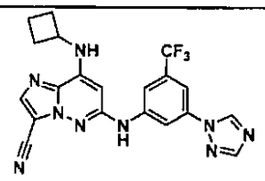
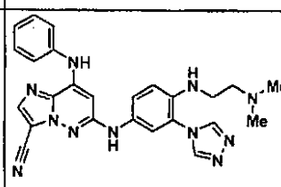
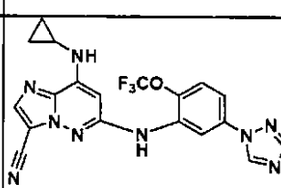
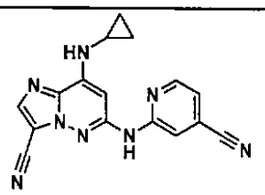
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
140		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(3-(dimethylamino) propoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	459.00	2.920 [a]
141		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	457.00	2.545 [b]
142		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-((3aR,7aS)-2-oxohexahydro [1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-5(2H)-yl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	498.00	2.753 [b]
143		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	471.00	2.846 [a]

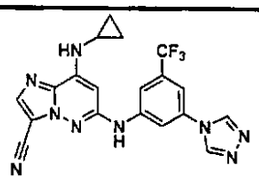
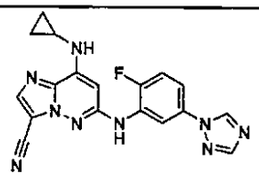
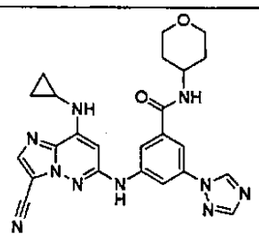
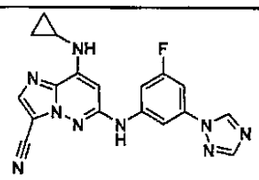
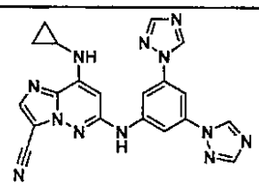
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
144		6-((4-(4-Amino-1-piperidinyl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	456.10	3.053 [c]
145		8-(Cyclopropylamino)-6-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-pyridinyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	358.92	1.533 [c]
146		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	444.98	1.420 [c]
147		8-Anilino-6-((3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	481.22	1.532 [c]
148		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((2-(4-morpholinyl)ethyl) amino)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	486.22	1.310 [c]

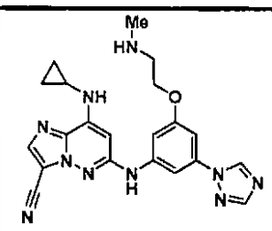
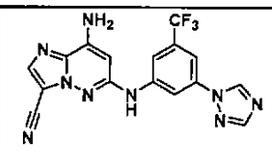
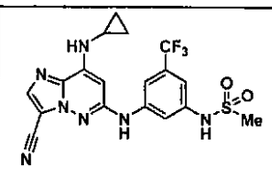
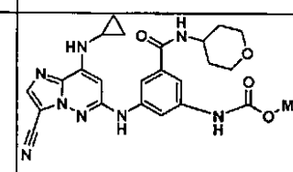
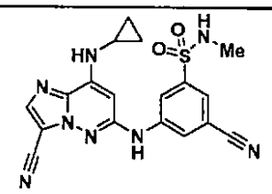
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
149		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	486.10	2.825 [a]
150		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(2-(4-morpholinyl)ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	487.10	2.836 [a]
151		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-((3-morpholinylmethyl) amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	472.00	2.910 [a]
152		8-(Cyclobutylamino)-6-((3-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	470.3	1.45 [c]
153		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(2-(methylamino)ethoxy)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	431.00	2.798 [a]

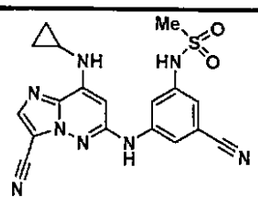
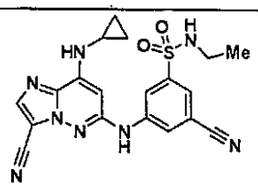
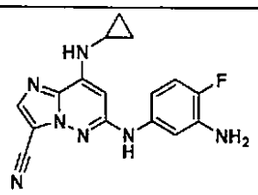
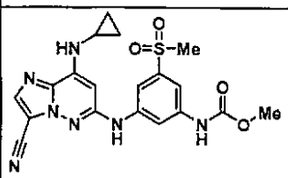
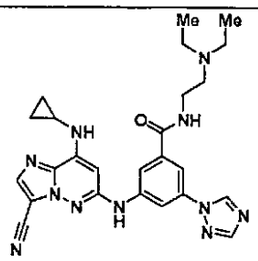
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
154		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4-hydroxy-1-piperidinyl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	390.10	2.243 [b]
155		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-methyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	372.14	1.808 [c]
156		6-((3-Chloro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	392.05	1.910 [c]
157		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	456.12	1.928 [c]
158		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	457.15	1.623 [c]

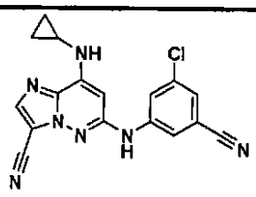
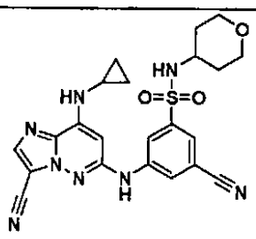
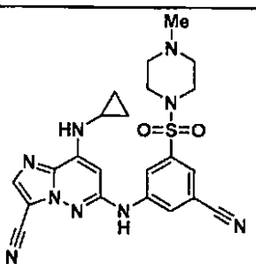
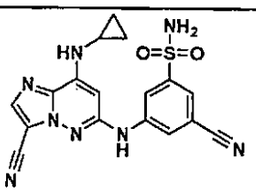
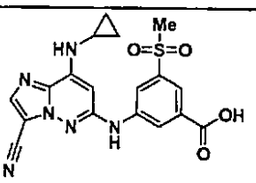
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
159		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(hydroxymethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	388.13	1.533 [c]
160		8-(Cyclopropylamino)-6-((2-methoxy-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	388.00	3.083 [b]
161		6-((3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	384	3.430 [b]
162		8-(Cyclopropylamino)-6-((2-methyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	372.20	1.72 [c]
163		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	376.09	1.68 [c]

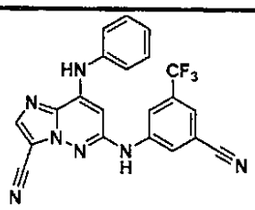
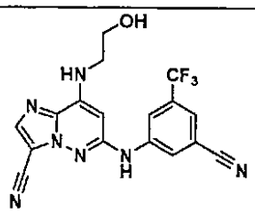
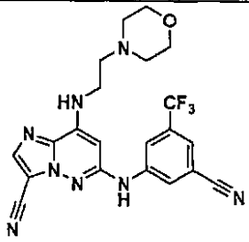
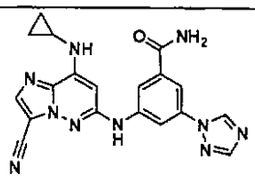
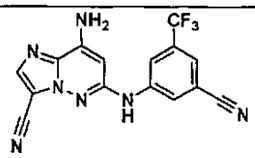
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
164		8-(Cyclopropylamino)-6-((1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-7-quinolinyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	386.00	4.170 [a]
165		8-(Cyclobutylamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	440.09	1.983 [c]
166		8-Anilino-6-((4-((2-(dimethylamino)ethyl) amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	480.19	1.46 [c]
167		8-(Cyclopropylamino)-6-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	441.99	1.91 [c]
168		6-((4-Cyano-2-pyridinyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	317.00	2.796 [b]

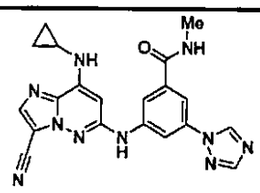
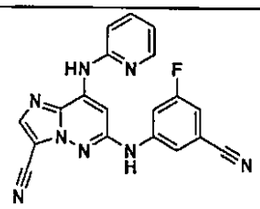
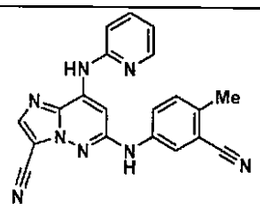
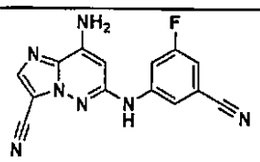
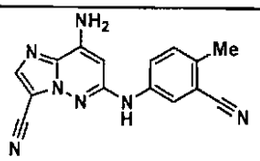
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
169		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	425.90	3.073 [b]
170		8-(Cyclopropylamino)-6-((2-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	376.02	1.760 [c]
171		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide	485.14	1.705 [c]
172		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	376.03	1.832 [c]
173		8-(Cyclopropylamino)-6-((3,5-di-1H-1,2,4-triazol-1-ylphenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	425.05	1.757 [c]

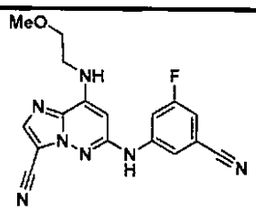
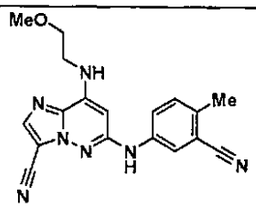
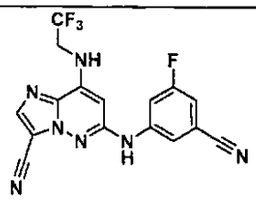
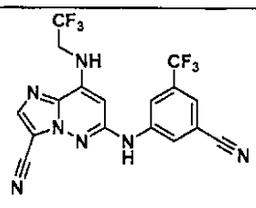
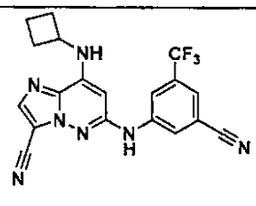
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
174		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(2-(methylamino)ethoxy)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	431.13	1.377 [c]
175		8-Amino-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	385.99	1.75 [c]
176		N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-5-(trifluoromethyl) phenyl)methanesulfonamide	451.90	9.139 [h]
177		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyl)phenyl) carbamate	491.00	3.690 [a]
178		3-Cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-N-methylbenzenesulfonamide	408.90	2.800 [b]

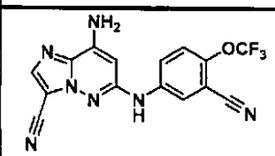
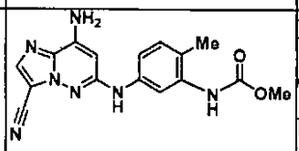
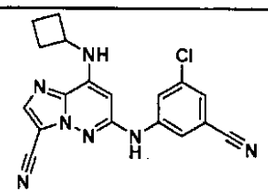
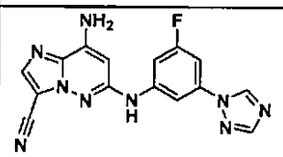
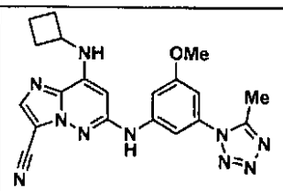
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
179		N-(3-Cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) phenyl)methanesulfonamide	409.00	2.773 [b]
180		3-Cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-N-ethylbenzenesulfonamide	422.90	2.925 [b]
181		6-((3-Amino-4-fluorophenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	324.00	3.386 [a]
182		Methyl (3-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-5-(methylsulfonyl) phenyl)carbamate	442.00	3.561 [a]
183		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-N-(2-(diethylamino) ethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide	500.19	1.410 [c]

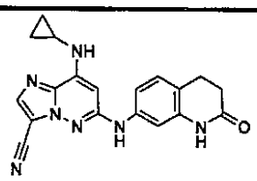
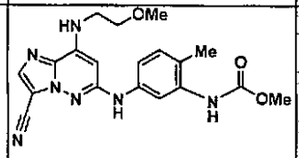
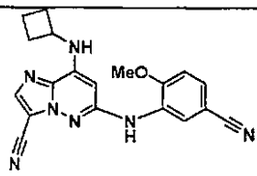
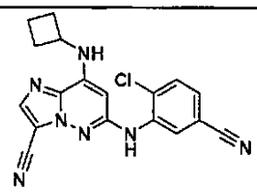
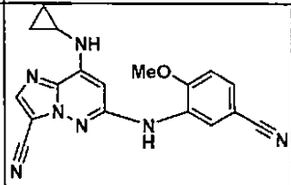
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
184		6-((3-Chloro-5-cyanophenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	350.08	1.967 [c]
185		3-Cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) benzenesulfonamide	479.00	2.850 [b]
186		6-((3-Cyano-5-((4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	478.00	2.661 [b]
187		3-Cyano-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl)amino) benzenesulfonamide	395.00	2.562 [b]
188		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-5-(methylsulfonyl) benzoic acid	413	2.626 [b]

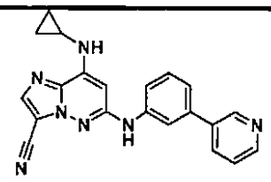
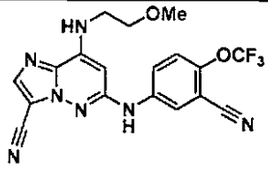
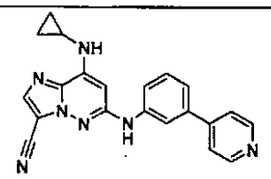
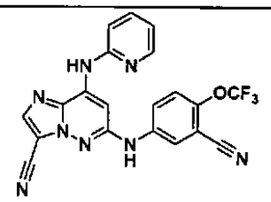
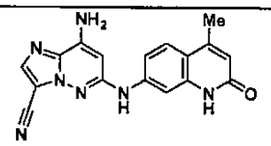
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
189		8-Anilino-6-((3-cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	420.00	4.460 [a]
190		6-((3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-((2-hydroxyethyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	388.00	3.958 [a]
191		6-((3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-((2-(4-morpholinyl)ethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	457.00	3.376 [a]
192		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide	401.14	1.700 [c]
193		8-Amino-6-((3-cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	344.00	0.900 [c]

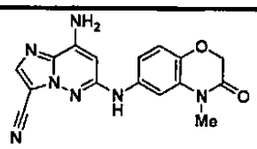
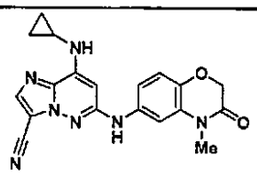
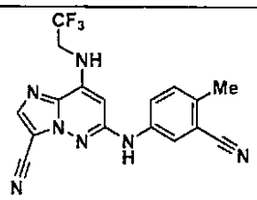
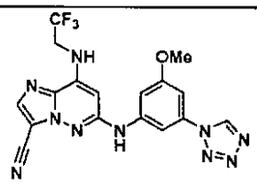
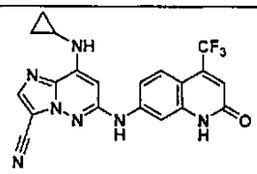
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
194		3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-N-methyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide	415.13	1.975 [c]
195		6-((3-Cyano-5-fluorophenyl) amino)-8-(2-pyridinylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	371	3.423 [b]
196		6-((3-Cyano-4-methylphenyl)amino)-8-(2-pyridinylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	367	3.396 [b]
197		8-Amino-6-((3-cyano-5-fluorophenyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	294	2.831 [b]
198		8-Amino-6-((3-cyano-4-methylphenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	290	2.813 [b]

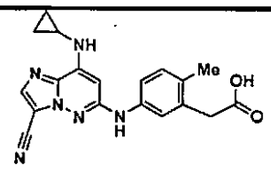
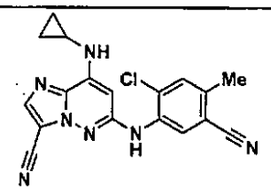
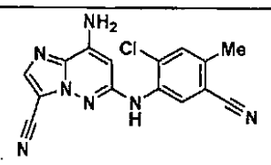
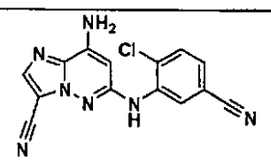
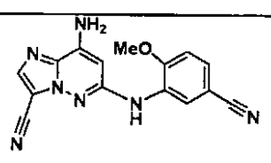
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
199		6-((3-Cyano-5-fluorophenyl) amino)-8-((2-methoxyethyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	352	3.068 [b]
200		6-((3-Cyano-4-methylphenyl)amino)-8-((2-methoxyethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	348	3.06 [b]
201		6-((3-Cyano-5-fluorophenyl) amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	376.00	2.100 [c]
202		6-((3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	426.20	1.000 [c]
203		6-((3-Cyano-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-(cyclobutylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	398.10	2.270 [c]

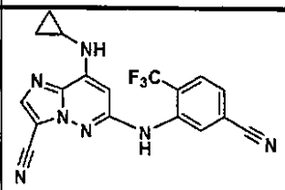
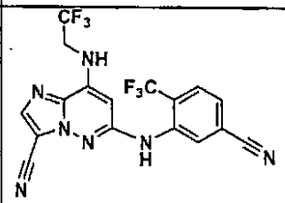
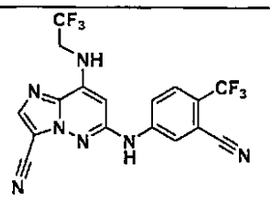
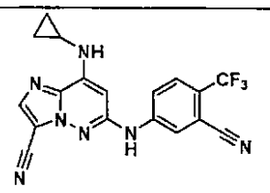
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
204		8-Amino-6-((3-cyano-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	360	3.135 [b]
205		Methyl (5-((8-amino-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)carbamate	338	2.377 [b]
206		6-((3-Chloro-5-cyanophenyl)amino)-8-(cyclobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	364.30	1.030 [c]
207		8-Amino-6-((3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	336.30	0.770 [c]
208		8-(Cyclobutylamino)-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	417.30	0.930 [c]

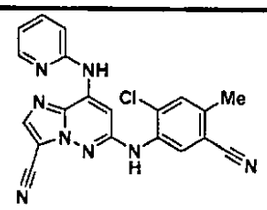
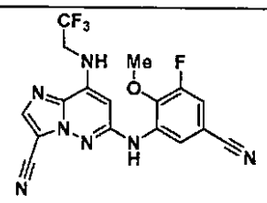
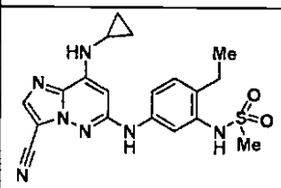
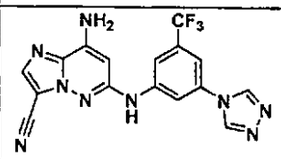
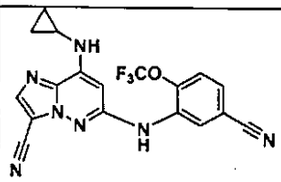
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
209		8-(Cyclopropylamino)-6-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	360.14	1.69 [c]
210		Methyl (5-((3-cyano-8-((2-methoxyethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl) carbamate	396	2.715 [b]
211		6-((5-Cyano-2-methoxyphenyl)amino)-8-(cyclobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	360.30	1.000 [e]
212		6-((2-Chloro-5-cyanophenyl) amino)-8-(cyclobutylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	364.30	1.030 [e]
213		6-((5-Cyano-2-methoxyphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	346.30	0.950 [e]

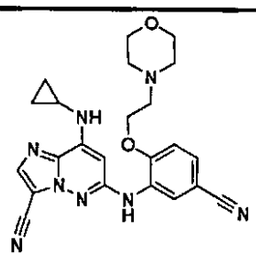
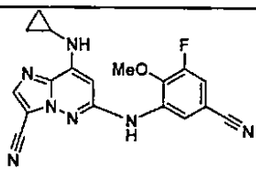
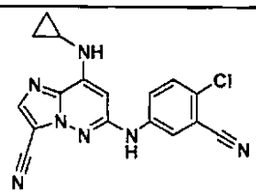
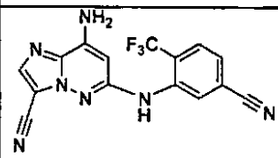
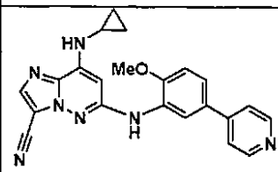
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
214		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(3-pyridinyl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	368.14	2.87 [g]
215		6-((3-Cyano-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)-8-((2-methoxyethyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	418	3.321 [b]
216		8-(Cyclopropylamino)-6-((3-(4-pyridinyl)phenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	368.14	1.51 [c]
217		6-((3-Cyano-4-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)-8-(2-pyridinylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	437	3.633 [b]
218		8-Amino-6-((4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-7-quinolinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	332	2.681 [b]

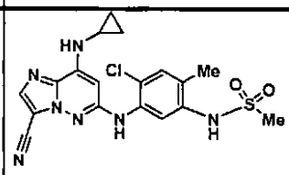
Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
219		8-Amino-6-((4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	336	2.725 [b]
220		8-(Cyclopropylamino)-6-((4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl) amino)imidazo[1,2-b] pyridazine-3-carbonitrile	376	3.17 [b]
221		6-((3-Cyano-4-methylphenyl)amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	372.10	1.070 [c]
222		6-((3-Methoxy-5-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	431.10	1.010 [c]
223		8-(Cyclopropylamino)-6-((2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydro-7-quinolinyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	426.20	1.030 [c]

Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
224		(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-methylphenyl) acetic acid	363	2.993 [c]
225		6-((2-Chloro-5-cyano-4-methylphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	364	3.296 [c]
226		8-Amino-6-((2-chloro-5-cyano-4-methylphenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	324	3.873 [c]
227		8-Amino-6-((2-chloro-5-cyanophenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	310	2.678 [c]
228		8-Amino-6-((5-cyano-2-methoxyphenyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	306	2.613 [c]

Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
229		6-((5-Cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	384.20	1.290 [c]
230		6-((5-Cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	426.10	1.280 [c]
231		6-((3-Cyano-4-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	426.10	1.090 [c]
232		6-((3-Cyano-4-(trifluoromethyl)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	384.12	2.970 [c]

Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
233		6-((2-Chloro-5-cyano-4-methylphenyl)amino)-8-(2-pyridinylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	401	3.228 [b]
234		6-((5-Cyano-3-fluoro-2-methoxyphenyl)amino)-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	406.20	1.030 [e]
235		N-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-ethylphenyl) methanesulfonamide	412	2.58 [b]
236		8-Amino-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	386	2.46 [b]
237		6-((5-Cyano-2-(trifluoromethoxy)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	400.20	1.150 [e]

Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
238		6-((5-Cyano-2-(2-(4-morpholinyl)ethoxy)phenyl) amino)-8-(cyclopropylamino) imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	445.30	0.870 [c]
239		6-((5-Cyano-3-fluoro-2-methoxyphenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	364.20	0.970 [c]
240		6-((4-Chloro-3-cyanophenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	350.90	1.91 [c]
241		8-Amino-6-((5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl) amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	344.18	3.09 [8]
242		8-(Cyclopropylamino)-6-((2-methoxy-5-(4-pyridinyl) phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile	398.22	1.59 [c]

Example No.	Structure	Name	$[M+H]^+$	HPLC Retention Time (min.)*
243		N-(4-Chloro-5-((3-cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl) amino)-2-methylphenyl) methanesulfonamide	432	2.67 [b]

* = HPLC conditions

[a] YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm

[b] CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoring at 220 nm.

[c] PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 0 to 100 B in 2 min. with 1 min. hold time, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 10% methanol/ 90%water / 0.1% TFA; Solvent B: 10% water / 90% methanol / 0.1 % TFA

[d] YMC S5 ODS, 4.6 x 50 mm. 1 mL/min., 0-100% Water-Methanol 0.2% H_3PO_4, gradient over 15 min.

[e] BEH C18 2.1x 50mm, 1.7u, 0 to 100 B in 1 min. with 0.5 min. hold time, flow rate = 1 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 100% water / 0.1% TFA; Solvent B: 100% ACNl / 0.1 % TFA

[f] Column: PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, A10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4mL/min flow

[g] Waters Sunfire C18 4.6 x 150mm 5 micron. 1 mL/min., 0-100% Water-Methanol 0.2% H_3PO_4, gradient over 4 min.

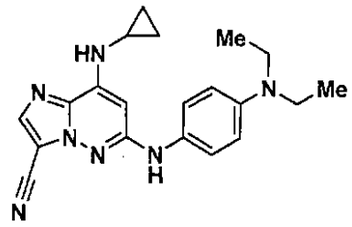
[h] Sunfire-S5-C18 4.6 x 50 mm (4 min. grad) 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm.

[i] PHENOMENEX® Luna 4.6 x 50mm S10 Solvent A = 5% ACN - 95% H20 -10mM NH4Ac, Solvent B = 95% ACN - 5% H20 -10mM NH4Ac, flow rate = 4 mL/min., detection at 220 nm, gradient over 4 min.

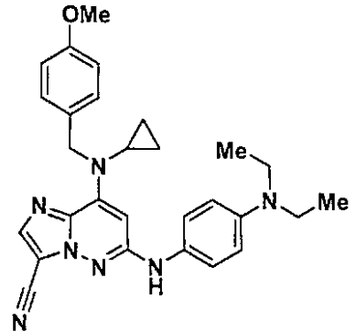
[j] PHENOMENEX® Luna 3.0 x 50mm S10, 10-900% Water-Methanol 0.1% TFA, gradient over 2 min., monitoring at 254 nm.

EXAMPLE 244

8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(diethylamino)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



244A: 8-(Cyclopropyl(4-methoxybenzyl)amino)-6-(4-(diethylamino)phenylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile

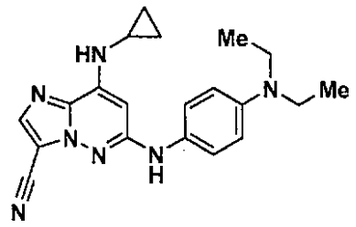


244A

[00285] A microwave tube was charged with 1G (30 mg, 0.085 mmol), N^1,N^1-diethylbenzene-1,4-diamine (139 mg, 0.85 mmol), and NMP (1 mL). The mixture was irradiated in a microwave for three cycles of 15 min. (300W), 120 °C. The crude reaction mixture was dissolved in a small amount of MeOH and purified by reversed phase HPLC (YMC ODS-A 5 um 30 x 250 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 25 mL/min., 30 min. gradient, monitored at 220 nm) to afford 244A, (5 mg, 9.0 % yield). HPLC: Rt = 3.896 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-

90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 482.1 $[M+H]^+$.

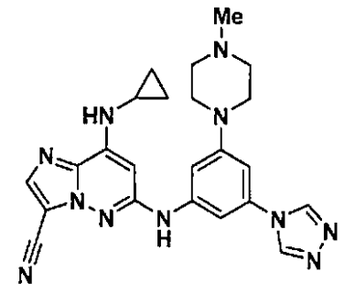
Example 244: 8-(Cyclopropylamino)-6-((4-(diethylamino)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



[00286] A solution of 244A (5 mg, 10.38 µmol) in DCM (1 mL) was treated with TFA (1 mL, 12.9 mmol) and stirred at room temperature for three hours. The reaction mixture was concentrated and dissolved in a small amount of MeOH and purified by reversed phase HPLC (YMC ODS-A 5 um 30 x 250 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA, 25 mL/min., 20 min. gradient, monitored at 220 nm) to give Example 244, (1.2 mg, 22.12 % yield). HPLC: Rt = 3.178 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 362.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.09 - 11.33 (1 H, m), 9.70 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 7.82 - 8.05 (2 H, m), 7.51 - 7.67 (2 H, m), 6.24 (1 H, s), 1.01 (6 H, t, *J* = 6.80 Hz), 0.72 - 0.86 (2 H, m, *J* = 5.54 Hz), 0.53 - 0.72 (2 H, m, *J* = 2.77 Hz).

EXAMPLE 245

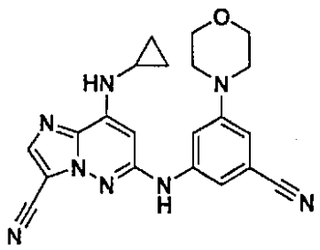
8-(Cyclopropylamino)-6-((3-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



[00287] A mixture of Example 36 (30 mg, 0.090 mmol) and 1-methylpiperazine (100 μL) in NMP (1 mL) was heated in a microwave at 160 °C for 1 hour and 15 min. The reaction mixture was purified by prep HPLC. The fractions were concentrated, diluted with saturated aqueous $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The organic phase was dried with Na_2SO_4, filtered, concentrated, and purified by flash chromatography, silica gel (4g, stepwise gradient from 100% dichloromethane to 10% methanol/dichloromethane) to give Example 245 (8.0 mg, 21% yield) as a white solid. HPLC: Rt = 2.608 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 414 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 246

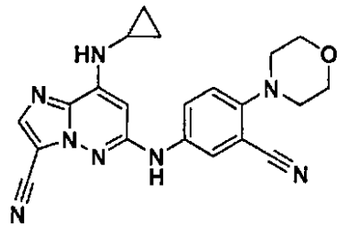
6-((3-Cyano-5-(4-morpholinyl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



[00288] Example 246 was prepared from Example 36 and morpholine following the procedure employed for the preparation of Example 245. HPLC: Rt = 3.466 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 401 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 247

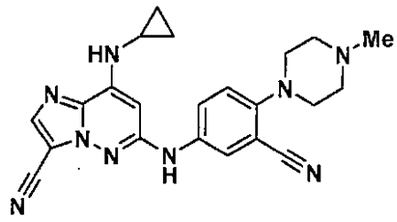
6-((3-Cyano-4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



[00289] Example 247 was prepared from Example 25 and morpholine following the procedure employed for the preparation of Example 245. HPLC: Rt = 3.188 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 401 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (1 H, s), 8.21 (1 H, d, *J* = 2.77 Hz), 8.14 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J* = 8.94, 2.64 Hz), 7.20 (1 H, d, *J* = 9.07 Hz), 6.18 (1 H, s), 3.70 - 3.82 (4 H, m), 3.03 - 3.11 (4 H, m), 2.51 - 2.59 (1 H, m), 0.76 - 0.86 (2 H, m), 0.62 - 0.71 (2 H, m).

EXAMPLE 248

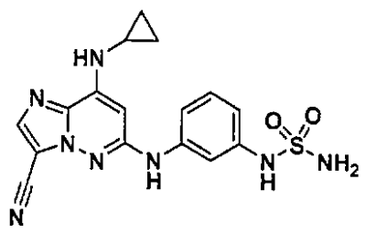
6-((3-Cyano-4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl)amino)-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazine-3-carbonitrile



[00290] Example 248 was prepared from Example 25 and 1-methylpiperazine following the procedure employed for the preparation of Example 245. HPLC: Rt = 3.188 min. (CHROMOLITH® column 4.6 x 50 mm eluting with 10-90% aqueous methanol over 4 min. containing 0.1% TFA, 4 mL/min., monitoring at 220 nm). MS (ES): m/z = 401 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (1 H, s), 8.19 (1 H, d, *J* = 2.77 Hz), 8.13 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J* = 9.06, 2.52 Hz), 7.18 (1 H, d, *J* = 9.06 Hz), 6.17 (1 H, s), 3.01 - 3.13 (4 H, m), 2.42 - 2.60 (5 H, m), 2.25 (3 H, s), 0.74 - 0.87 (2 H, m), 0.61 - 0.71 (2 H, m).

EXAMPLE 249

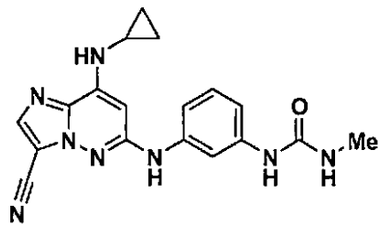
N-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)phenyl)sulfamide



[00291] Sulfamoyl chloride (0.017 mL, 0.034 mmol; 2M solution in MeCN) was added to an ice-cold solution of 3A (0.0073 g, 0.017 mmol) and DIEA (6.59 μL, 0.038 mmol) in DCM (0.5 mL) under nitrogen. The resulting solution was stirred for 30 min. The reaction was quenched with water and partitioned between water and DCM, whereupon a precipitate formed. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in DCM (0.2 mL) and treated with triethylsilane (10.9 μL, 0.069 mmol) and TFA (0.2 mL) and stirred at room temperature for 20 min. Volatiles were removed via a stream of nitrogen, and the solid was dissolved in DMF and purified via preparatory HPLC using an YMC ODS C-18 column (30 x 250 mm), 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 180 min. (total run time 200 min.), flow rate 25 mL/min. (monitoring at 254 nm). The appropriate fractions were concentrated *in vacuo*, and the remaining residue was suspended in 2 mL 1:1 MeCN/1N HCl and lyophilized overnight, furnishing Example 249 (0.002 g, 28% yield) as a light yellow solid. HPLC: Rt = 3.390 min. (YMC S5 ODS-A column (4.6 x 50 mm). 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 4 min., hold at 100% 1 min., flow rate 4 mL/min.). MS (ES): m/z = 385.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 (1 H, s), 7.57 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 7.23 (1 H, d, J = 8.06 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 1.51 Hz), 6.36 (1 H, s), 3.68 - 3.74 (1 H, m), 2.86 (1 H, s), 2.62 (1 H, s), 1.82 - 1.89 (1 H, m), 1.39 (1 H, s), 1.27 - 1.34 (1 H, m), 0.85 - 0.94 (2 H, m), 0.67 (2 H, s).

EXAMPLE 250

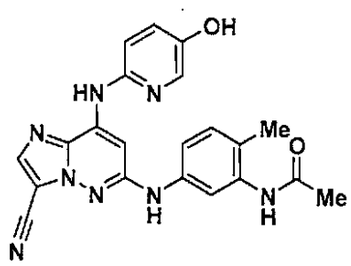
1-(3-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)phenyl)-3-methylurea



[00292] To a solution of 3A (0.065 g, 0.153 mmol) in DCM (1 mL) at 0 °C was added methylisocyanate (9.15 mg, 0.16 mmol). The reaction was slowly warmed to 22 °C and stirred overnight. The reaction mixture was filtered, and the solid was washed with cold DCM. The solid was then dissolved in THF and concentrated *in vacuo*, revealing a light tan solid, which was dissolved in a solution containing 1:1 TFA/DCM and 0.1 mL triethylsilane. The mixture was stirred at 22 °C for 30 min.. The volatiles were removed via a stream of nitrogen, and the residue was taken up in EtOAc/DCM, whereupon a precipitate formed. The solid was filtered and washed with DCM and dried overnight. The resulting solid was taken up in 1N HCl (2 mL) and lyophilized overnight, furnishing Example 250 (0.041 g, 67 % yield) as a white solid. HPLC: Rt = 3.573 min. (YMC S5 ODS-A column (4.6 x 50 mm). 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 4 min., hold at 100% 1 min., flow rate 4 mL/min.). MS (ES): m/z = 363.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.62 (1 H, dd, *J* = 8.06, 1.26 Hz), 7.50 (1 H, d, *J* = 1.76 Hz), 7.12 (1 H, t, *J* = 8.18 Hz), 6.82 - 6.92 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 5.95 - 6.13 (1 H, m), 2.60 - 2.67 (3 H, m), 2.43 - 2.55 (1 H, m), 0.73 - 0.83 (2 H, m), 0.58 - 0.69 (2 H, m).

EXAMPLE 251

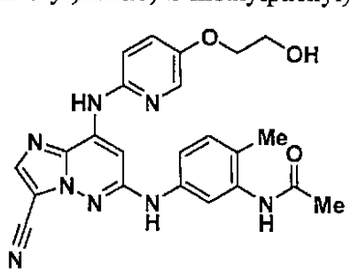
N-(5-((3-Cyano-8-((5-hydroxy-2-pyridinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide



[00293] To a suspension of Example 5 (65 mg, 0.15 mmol) in DCM (4 mL) was added BBr_3 (1.0 M solution, 1.52 mL, 1.52 mmol) dropwise at room temperature under nitrogen, and the resulting suspension stirred at ambient temperature for 1 hour. An additional amount of BBr_3 (1.0 M solution, 0.5 mL, 0.5 mmol) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water, and neutralized to pH 8 with 1 N NaOH. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 40 minutes, and the solid was collected by filtration, rinsed with water and air dried. The residue was purified by reverse phase HPLC, and lyophilized with 1.0 N HCl to give Example 251, (34.5 mg, 0.083 mmol, 54.8% yield). HPLC: Rt = 3.428 min. (YMC S5 ODS (4.6 x 50 mm). 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 4 min., hold at 100% 1 min., flow rate 4 mL/min.). MS (ES): m/z = 415.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (1 H, s), 9.37 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 8.16 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.91 (1 H, d, *J* = 2.76 Hz), 7.59 - 7.67 (2 H, m), 7.32 (1 H, d, *J* = 9.04 Hz), 7.19 (1 H, dd, *J* = 8.78, 3.01 Hz), 7.07 (1 H, d, *J* = 8.28 Hz), 6.88 - 6.95 (1 H, m).

EXAMPLE 252

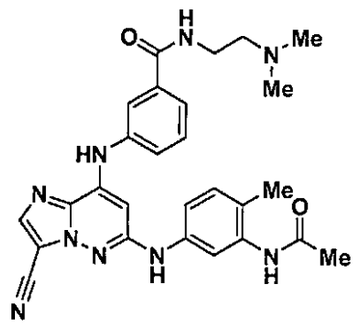
N-(5-((3-Cyano-8-((5-(2-hydroxyethoxy)-2-pyridinyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide



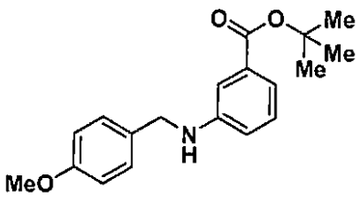
[00294] To a solution of Example 251 (15 mg, 0.036 mmol) in DMF (0.5mL) was added 2-bromoethanol (0.013 mL, 0.18 mmol), followed by K_2CO_3 (20.01 mg, 0.145 mmol), and the resulting suspension was stirred at 100 °C overnight. The insoluble material was filtered off, and the mother liquor was purified by reverse phase HPLC. The appropriate fractions were concentrated. The residue was dissolved in a small amount of CH_3CN, diluted with 0.5 N HCl, and lyophilized to yield Example 252 (6.86 mg, 0.012 mmol, 33.2%). HPLC: Rt = 3.481 min. (YMC S5 ODS column (4.6 x 50 mm). 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 4 min., hold at 100% 1 min., flow rate 4 mL/min.). MS (ES): m/z = 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (1 H, s), 9.49 (1 H, s), 9.29 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.05 - 8.12 (2 H, m), 7.71 (2 H, s), 7.50 (2 H, d, *J* = 1.76 Hz), 7.15 (1 H, d, *J* = 8.28 Hz), 4.06 - 4.10 (2 H, m), 3.74 (2 H, t, *J* = 4.89 Hz), 3.51 (1 H, s), 2.17 (3 H, s), 2.07 (3 H, s).

EXAMPLE 253

3-(6-(3-Acetamido-4-methylphenylamino)-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-ylamino)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)benzamide



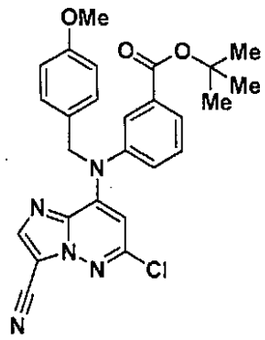
253A: *tert*-Butyl 3-(4-methoxybenzylamino)benzoate



253A

[00295] 253A was prepared from 4-methoxybenzaldehyde and *tert*-butyl 3-aminobenzoate following the procedure as described in 4A. HPLC: Rt = 3.82 min. (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, A10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4mL/min flow). MS (ES): m/z = 314.0 $[M+H]^+$.

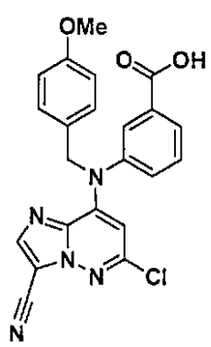
253B: *tert*-Butyl 3-((6-chloro-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)amino)benzoate



253B

[00296] 253B was prepared from 253A and a mixture of 1F following the procedure as described in 1G. HPLC: Rt = 4.99 min. (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, A10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4mL/min flow). MS (ES): m/z = 490.1 $[M+H]^+$.

253C: 3-((6-Chloro-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)amino)benzoic acid

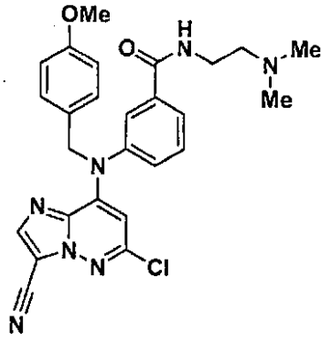


253C

[00297] A solution of 253B (100 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (5 mL) was treated with iodine (15.54 mg, 0.061 mmol) and water (50 μL, 2.78 mmol). The reaction

mixture was stirred at 80 °C for 8 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 20 mL). The pooled organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was triturated with DCM and filtered. The filtrate was concentrated, dissolved in DCM, and purified by flash chromatography, silica column (12 g, gradient elution from hexanes-ethyl acetate in 15 min.). The appropriate fraction was concentrated under reduced pressure and dried *in vacuo* to yield 253C (57.5 mg, 64.9 % yield) as a yellow solid. HPLC: Rt = 4.23 min. (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, A10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4mL/min flow). MS (ES): m/z = 434.0 $[M+H]^+$.

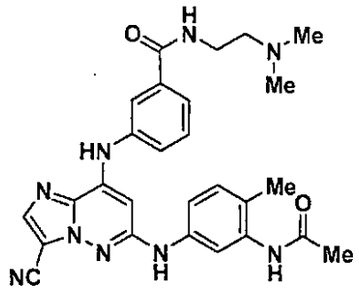
253D: 3-((6-Chloro-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)amino)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)benzamide



253D

[00298] A stirred solution of 253C (55 mg, 0.127 mmol) in DMF (1.0 mL) was treated with N^1,N^1-dimethylethane-1,2-diamine (0.021 mL, 0.190 mmol), BOP (72.9 mg, 0.165 mmol) and TEA (0.035 mL, 0.254 mmol), and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated, triturated with water, and the resulting white solid was collected by filtration to yield 253D (60.0 mg, 93.7 % yield). HPLC: Rt = 3.47 min. (PHENOMENEX® Luna C18 4.6x30mm 3u, A10-90% aqueous methanol containing 0.1% TFA in 2 min; 4mL/min flow). MS (ES): m/z = 504.1 $[M+H]^+$.

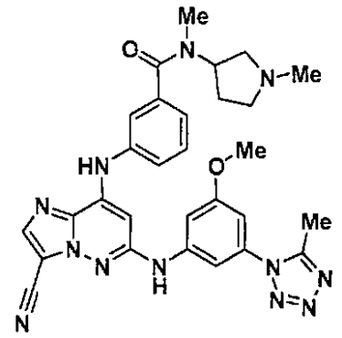
Example 253: 3-(6-(3-Acetamido-4-methylphenylamino)-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-ylamino)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)benzamide



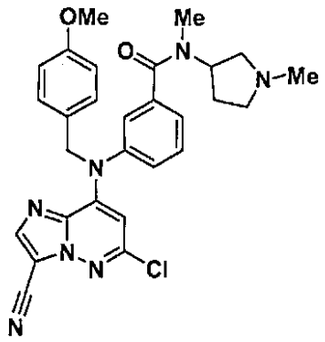
[00299] Example 253 was prepared from 253D and N-(5-amino-2-methylphenyl) acetamide following the procedure as described in Example 6. HPLC: Rt = 3.110 min. (YMC S5 ODS (4.6 x 50 mm). 0%-100% B. Solvent B: (90% MeOH, 10% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Solvent A: (10% MeOH, 90% H_2O, 0.2% H_3PO_4). Gradient, start % B = 0, final % B = 100, gradient time 4 min., hold at 100% 1 min., flow rate 4 mL/min.). MS (ES): m/z = 512.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (1 H, br. s.), 9.52 - 9.58 (2 H, m), 9.21 (1 H, s), 8.94 (1 H, t, *J* = 5.52 Hz), 8.18 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 7.59 - 7.63 (2 H, m), 7.44 - 7.54 (2 H, m), 7.06 (1 H, d, *J* = 8.28 Hz), 6.81 - 6.85 (1 H, m), 3.59 (3 H, q, *J* = 5.69 Hz), 3.24 (2 H, q, *J* = 5.86 Hz), 2.73 - 2.84 (6 H, m), 2.08 (3 H, s), 1.98 (3 H, s).

EXAMPLE 254

3-((3-Cyano-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-N-methyl-N-(1-methyl-3-pyrrolidinyl)benzamide



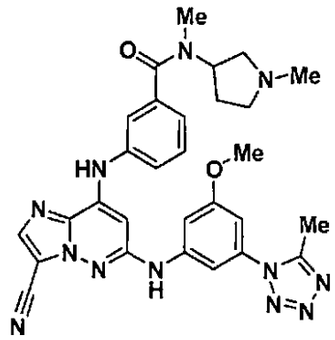
254A: 3-((6-Chloro-3-cyanoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)amino)-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)benzamide



254A

[00300] A stirred solution of 253C (500 mg, 1.152 mmol) in DMF (1 mL) was treated with N,1-dimethylpyrrolidin-3-amine (0.217 mL, 1.73 mmol), BOP (663 mg, 1.5 mmol) and TEA (0.32 mL, 2.30 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was triturated with water, and the solid was collected by filtration and dried *in vacuo* to obtain 254A (337 mg, 0.636 mmol, 55.2 % yield) as a light grey solid. HPLC: Rt = 1.56 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 0 to 100 B in 2 min. with 1 min. hold time, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 10% methanol/ 90%water / 0.1% TFA; solvent B: 10% water / 90% methanol / 0.1 % TFA). MS (ES): m/z = 531.97 $[M+H]^+$.

Example 254: 3-((3-Cyano-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-N-methyl-N-(1-methyl-3-pyrrolidinyl)benzamide

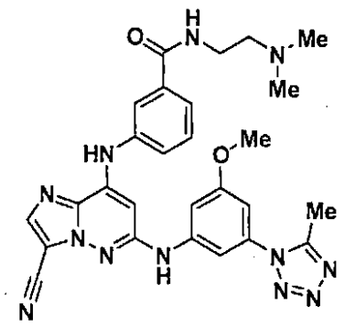


[00301] Example 254 was prepared from 254A and 3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)aniline by utilizing the procedure as described in Example 6. HPLC: Rt = 1.53 min. (PHENOMENEX® Luna 5 micron C18 4.6 x 30 mm, 0 to 100 B in 2

min. with 1 min. hold time, flow rate = 5 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A: 10% methanol/ 90%water / 0.1% TFA; Solvent B: 10% water / 90% methanol / 0.1 % TFA). MS (ES): m/z = 579.13 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 255

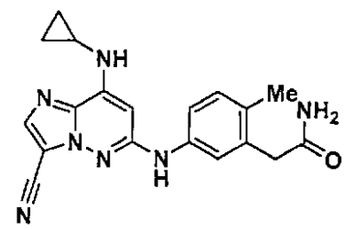
3-((3-Cyano-6-((3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)phenyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)benzamide



[00302] Example 255 was prepared from 253D and 3-methoxy-5-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)aniline following the procedure as described in Example 6. HPLC: Rt = 3.11 min. (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol containing 0.2% H_3PO_4, 4 min. gradient, monitored at 220 nm). MS (ES): m/z = 512.2 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 256

2-(5-((3-Cyano-8-(cyclopropylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)amino)-2-methylphenyl)acetamide

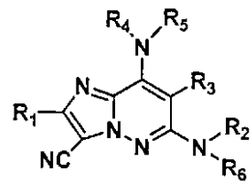


[00303] A mixture of 1G (50 mg, 0.14 mmol), 2-(5-amino-2-methylphenyl)acetic acid (46.7 mg, 0.17 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12.9 mg, 0.014 mmol), xantphos (16.4 mg, 0.028 mmol), copper (I) iodide (13.5 mg, 0.071 mmol) and Cs_2CO_3 (184 mg, 0.56 mmol) in DMA (1 mL) was purged with nitrogen and heated at 125 °C. After 5 hours, the reaction mixture was diluted with 10% methanol/chloroform and filtered

through a short silica gel column washing with 10% methanol/dichloromethane wash. The filtrate was concentrated and purified by reverse phase HPLC. The fractions were concentrated and dissolved in DCM (0.5 mL) and treated with (2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (31.2 mg, 0.19 mmol), TEA (0.043 m, 0.31 mmol) and HATU (47.3 mg, 0.12 mmol). The reaction mixture was at room temperature for 30 minutes, concentrated, and then dissolved in DCM (0.5 mL), and treated with triethylsilane (0.2 mL) and TFA (1 mL) and heated at 60 °C for 40 min.. The reaction mixture was concentrated and purified using reverse phase HPLC to isolate Example 256 (6.2 mg, 12% yield) as a white solid. HPLC: Rt = 2.77 min. (BEH C18 2.1x 50mm, 1.7u, 0 to 100 B in 1 min. with 0.5 min. hold time, flow rate = 1 mL/min., detection at 254 nm, Solvent A:100% water / 0.1% TFA; Solvent B: 100% ACNl / 0.1 % TFA). MS (ES): m/z = 362 $[M+H]^+$.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound according to Formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R_1 is selected from H, F, Cl, Br, CN, and C_{1-6}alkyl;

R_2 is selected from aryl substituted with 0-5 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-5 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_{2b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_{2c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_3 is selected from H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-5 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, -

$S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_{4b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_{4c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_5 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring substituted with 0-5 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6} alkynyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkynyl substituted with 0-5 R_e, C_{3-6}carbocyclyl, and heterocyclyl;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkenyl substituted with 0-5 R_e, C_{2-6}alkynyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

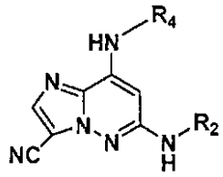
R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_f, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_r$-C_{3-6} cycloalkyl, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_rOH$, SH, and $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, and phenyl, or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

p, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, and 2; and

r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, 3, and 4.

2. The compound according to claim 1 of the Formula (II) or salt thereof,



(II)

wherein

R_2 is selected from aryl substituted with 0-4 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a}, wherein said heteroaryl comprises carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$;

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_pR_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)R_d$, -$NR_aC(=O)OR_b$, -$OC(=O)NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NR_aS(O)_2NR_aR_a$, -$NR_2S(O)_2R_c$, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CR_{2b}R_{2c})_r$-C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CR_{2b}R_{2c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_{2b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_{2c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_4 is selected from H, C_{1-4}alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, -$(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, -$(CR_{4b}R_{4c})_r$-$C_{3-6}$carbocyclyl substituted with 0-4 R_{4a}, -$(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterocyclyl substituted with 0-4 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from F, Cl, Br, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, C_{2-6}alkynyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -$S(O)_2R_c$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NR_aS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NR_aC(=O)R_d$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_{4b}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl;

R_{4c}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl; and

r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

3. The compound according to claim 2, wherein

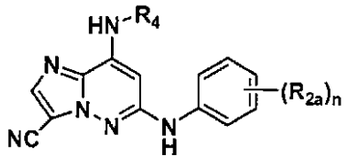
R_2 is selected from 4- to 7-membered monocyclic or 8- to 12-membered bicyclic aryl substituted with 1-4 R_{2a} and 4- to 7-membered monocyclic or 7- to 12-membered bicyclic heteroaryl substituted with 0-4 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_pR_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)OR_b$, -$OC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-6} carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-4}alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_rOR_b$, -$(CH_2)_rS(O)_pR_c$, -$(CH_2)_rC(=O)R_d$, -$(CH_2)_rNR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_d$, -$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CH_{2c})_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, -$(CH_2)_r$-C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-aryl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -$S(O)_2R_c$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl.

4. The compound according to claim 3 of the Formula (III) or salt thereof,



(III)

wherein

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_pR_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)OR_b$, -$OC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, or C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-6} carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_rOR_b$, -$(CH_2)_rNR_aR_a$, -$(CH_2)_r$-C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-aryl substituted with 0-3 R_{4a}, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -SR_c, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring substituted with 0-5 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, C_{3-6}carbocyclyl, and heterocyclyl;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-5 R_e, and -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-5 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6} alkyl substituted with 0-5 R_f, -$(CH_2)_r$-C_{3-6} cycloalkyl, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOC_{1-5}$alkyl, -$(CH_2)_rOH$, SH, and -$(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-5} alkyl, and phenyl, or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring; and

n, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, 3, and 4.

5. The compound according to claim 4, wherein

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_c, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$,- C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, aryl substituted with 0-3 R_{4a}, 4-, 5-, or 6-membered non-aromatic monocyclic heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and 5- to 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6}cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a monocyclic heterocyclic ring substituted with 0-3 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, and heterocyclyl;

R_c, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e and heterocyclyl;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-C_{3-10}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, and $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_rOH$, SH, and $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4}alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring.

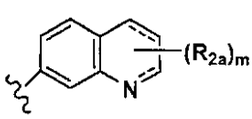
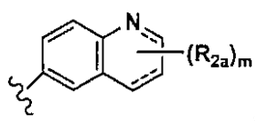
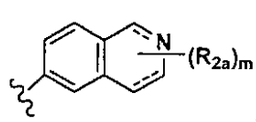
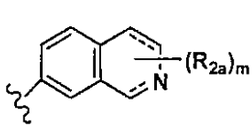
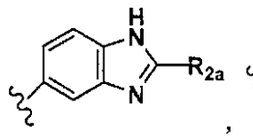
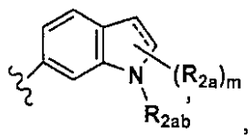
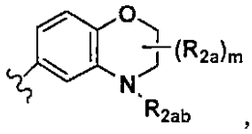
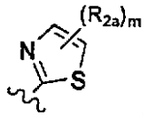
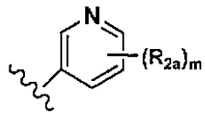
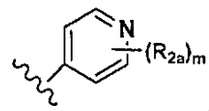
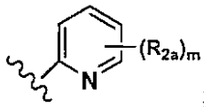
6. The compound according to claim 4, wherein

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, CN, =O, O-C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, $-O(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$alkyl -O-$(CH_2)_rOC_{1-4}$alkyl, $-O(CH_2)_r$-heterocyclyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, $-C(=O)C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, -NHCN, $-NR_a(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$alkyl, $-NR_a(CH_2)_rOC_{1-4}$alkyl, $-NH(CH_2)_r$-heterocyclyl, -

$(CH_2)_rC(=O)NH_2$, -C(=O)NH-heterocyclyl, $-C(=O)NH(CH_2)_rN(C_{1-4}alkyl)_2$, -C(=O)-heterocyclyl, $-NHC(=O)C_{1-4}alkyl$, $-NHC(=O)OC_{1-4}alkyl$, $-NHC(=O)NHC_{1-4}alkyl$, $C(=O)OC_{1-4}alkyl$, $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2$NH-heterocyclyl, $-S(O)_2NHC_{1-4}alkyl$, $-S(O)_2$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$, CF_3, $-(CH_2)_rOH$, C_{3-6}carbocyclyl substituted with 0-3 R_e, non-aromatic heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, and 5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_e.

7. The compound according to claim 3, wherein

R_2 is selected from


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, and

;

---- represents an optional bond;

R_{2ab}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$; and

m, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

8. The compound according to claim 7, wherein

R_4 is selected from H, C_{1-4}alkyl substituted with 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$- aryl substituted with 0-3 R_{4a}, and $-(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}.

9. The compound according to claim 2, wherein

R_2 is selected from phenyl substituted with 1-3 R_{2a} and heteroaryl substituted with 0-3 R_{2a};

R_{2a}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -$S(O)_2R_c$, -$C(=O)R_d$, -NR_aR_a, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)OR_b$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, non-aromatic heterocyclyl substituted with 0-3 R_e, and heteroaryl substituted with 0-3 R_e;

R_4 is selected from H, C_{1-6}alkyl substituted with 0-3 R_e, -$(CH_2)_rOR_b$, -C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-3 R_{4a}, aryl substituted with 0-3 R_{4a}, -$(CH_2)_r$-4, 5-, or 6-membered saturated monocyclic heterocyclyl substituted with 0-3 R_{4a}, and -$(CH_2)_r$-5- to 6-membered heteroaryl substituted with 0-3 R_{4a};

R_{4a}, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4}alkyl substituted with 0-3 R_e, -OR_b, and $C(=O)NR_aR_a$;

R_a, at each occurrence, is independently selected from H, CN, C_{1-4} alkyl substituted with 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-heterocyclyl substituted with 0-3 R_e; or R_a and R_a together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring, having 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, S, and substituted with 0-3 R_e;

R_b, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e, and heterocyclyl;

R_c, at each occurrence, is independently C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e;

R_d, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R_e;

R_e, at each occurrence, is independently selected from C_{1-4} alkyl substituted with 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O, -$(CH_2)_rOC_{1-5}$ alkyl, -$(CH_2)_rOH$, and -$(CH_2)_rNR_fR_f$; and

R_f, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-3}alkyl or R_f and R_f together with the nitrogen atom to which they are both attached form a heterocyclic ring;

r, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3; and

m, at each occurrence, is independently selected from zero, 1, 2, and 3.

10. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds according to claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more other anti-cancer or cytotoxic agents.

12. A method of inhibiting angiogenesis comprising administering to a mammalian species in need thereof, a therapeutically effective amount of one or more compounds according to claim 1.

13. A method for treating cancer, psoriasis and rheumatoid arthritis, comprising administering to a mammalian species in need thereof, a therapeutically effective amount of one or more compounds according to claim 1.

14. The method of claim 13 wherein the cancer is carcinoma of the prostate, pancreatic ductal adenocarcinoma, breast, colon, lung, ovary, pancreas and thyroid, neuroblastoma, glioblastoma, medulloblastoma, melanoma, multiple myeloma, and/or acute myelogenous leukemia (AML).

TRADUCCION

IMIDAZOPIRIDAZINACARBONITRILOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a nuevos compuestos de imidazopiridazina sustituidos útiles como inhibidores de proteína quinasas. La invención también se refiere a procedimientos de uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas y de otros tipos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos condensados que inhiben las enzimas proteína quinasas, a composiciones que contienen compuestos inhibidores de proteína quinasa y a procedimientos de uso de inhibidores de enzimas proteína quinasas para tratar enfermedades que se caracterizan por una sobreexpresión o regulación por incremento de proteína quinasas. Las proteína quinasas median en la transducción de señales intracelulares. Hacen esto realizando una transferencia de fosforilo de un nucleósido trifosfato a un aceptor proteico que está implicado en una ruta de señalización. Hay varias quinasas y rutas a través de las cuales los estímulos extracelulares y de otro tipo hacen que se produzcan una diversidad de respuestas celulares en el interior de la célula. Un estímulo extracelular puede producir una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa,

control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales disparadas por eventos mediados por proteína quinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alérgicas y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con las hormonas. Por consiguiente, se ha realizado un gran esfuerzo en la química medicina para encontrar inhibidores de proteína quinasas que fueran eficaces como agentes terapéuticos.

Las serina/treonina quinasas son una clase de proteína quinasas que están entre las dianas farmacológicas más prometedoras para futuros inhibidores de moléculas pequeñas. La inhibición de serina/treonina quinasas probablemente tendrá relevancia en el tratamiento de cáncer, diabetes y una diversidad de trastornos inflamatorios. El desarrollo satisfactorio de GLEEVEC® como un inhibidor de la proteína quinasa Bcr/Abl ha proporcionado pruebas adicionales de que las proteína quinasas que incluyen la proteína quinasa CK2 son dianas farmacológicas válidas para terapias potenciales para el cáncer.

La proteína quinasa CK2 (antiguamente conocida como caseína quinasa II) es una serina/treonina quinasa altamente conservada. La proteína quinasa CK2 está distribuida ubicuamente y es constitutivamente activa en células eucariotas. En mamíferos, la enzima existe en dos formas isozímicas debido a variaciones en las subunidades catalíticas de la enzima. La holoenzima CK2 es un complejo heterotetramérico compuesto por dos subunidades catalíticas α (CK2A1) o subunidades α' (CK2A2) y dos subunidades β reguladoras. La

formación de complejos CK2 que contienen las subunidades catalíticas requiere la dimerización de las subunidades β reguladoras. CK2 interactúa con una diversidad de proteínas celulares y se ha implicado en la replicación celular tal como en la proliferación y diferenciación celular, supervivencia celular y tumorigénesis. Con respecto a la tumorigénesis, la proteína quinasa CK2 ha estado implicada en tumores de riñón (Stalter y col. "Asymmetric expression of protein kinase CK2 subunits in human kidney tumors", Biochem. Biophys. Res. Commun., 202: 141-147 (1994)), tumores de glándulas mamarias (Landesman-Bollag y col. "Protein kinase CK2 in mammary gland tumorigenesis", Oncology, 20: 3247-3257 (2001)), carcinoma de pulmón (Daya-Makin y col. "Activation of a tumor-associated protein kinase (p40TAK) and casein kinase II in human squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the lung", Cancer Res., 54: 2262-2268 (1994)), carcinoma de cabeza y cuello (Faust y col. "Antisense oligonucleotides against protein kinase CK2-α inhibit growth of squamous cell carcinoma of the head and neck *in vitro*", Head Neck. 22: 341-346 (2000)), y cáncer de próstata (Wang y col., "Role of protein kinase CK2 in the regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells", Cancer Res., 66: 2242-2249 (2006)).

Se han buscado mucho inhibidores de proteína quinasas y se han indicado compuestos de pequeñas moléculas capaces de modular proteína quinasas. Por ejemplo, se indicaron pirazolotriazinas como inhibidores de quinasa CK2 en Nie y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17: 4191-4195 (2007); 18: 619-623 (2008)) y se indicaron imidazopiridazinas como moduladores de quinasa IRAK en la Publicación PCT WO 2008/030579. Además, ciertos compuestos de imidazopiridazina se describieron en el

documento WO 2007/038314, publicado el 5 de abril de 2007, documento WO 2008/0045536, publicado el 21 de febrero de 2008, ambos asignados a la presente asignación. La presente invención se refiere a una nueva clase de imidazopiridazinacarbonitrilos que se ha descubierto que son inhibidores eficaces de proteína quinasas, particularmente la quinasa CK2. Estos nuevos compuestos se proporcionan por ser útiles como agentes farmacéuticos con valores de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad deseables que son importantes para que puedan utilizarse como fármacos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos condensados de Fórmulas (I)-(X) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, que inhiben enzimas proteína quinasas, especialmente la proteína quinasa CK2 para el tratamiento del cáncer.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

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 farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir

la actividad de la proteína quinasa CK2 que comprende administrar a un huésped que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir la angiogénesis o tratar cánceres que comprende administrar a un huésped que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

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

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un paciente humano, particularmente un cáncer receptivo a tratamiento a través de la inhibición de la enzima CK2.

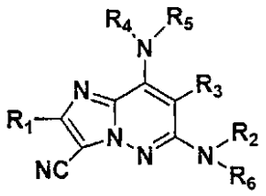
Estas y otras características de la invención se explicarán de forma más detallada según avance la descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona nuevos compuestos de imidazopiridazina útiles

como agentes terapéuticos, composiciones farmacéuticas que emplean dichos nuevos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos.

De acuerdo con la invención, se describen compuestos de Fórmula (I) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos,



(I)

en la que

R_1 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C_{1-6};

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-5 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-5 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_r-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e y $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_{2b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_{2c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_3 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_{4b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_{4c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, 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,

-$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} 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 están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

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

R_c, en cada caso, 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, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

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

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_r$O-alquilo C_{1-5}, -$(CH_2)_r$OH, SH y -$(CH_2)_r$$NR_fR_f$;

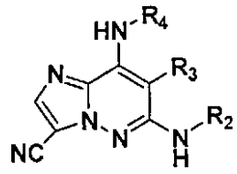
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

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

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

En otro aspecto, se describen compuestos de Fórmula (II) incluyendo

enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos,



(II)

en la que

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-4 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-4 R_{2a}, donde dicho heteroarilo comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_2S(O)_2R_c$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e heterociclilo-$(CR_{2b}R_{2c})_r$- sustituido con 0-3 R_e;

R_{2b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_{2c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$,

$-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-4 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-4 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R_e, $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_{4b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_{4c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4}; y

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

En otra realización, se describen compuestos incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos, en los que

R_2 se selecciona entre un arilo de 4 a 7 miembros monocíclico o de 8 a 12 miembros bicíclico sustituido con 1-4 R_{2a} y un heteroarilo de 4 a 7 miembros monocíclico o de 7 a 12 miembros bicíclico sustituido con 0-4 R_{2a};

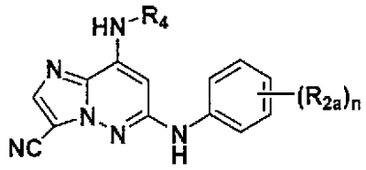
R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$ o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, -

$(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_{2c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo.

En otra realización, se describen compuestos de fórmula (III) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos,



(III)

en la que

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$ o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-arilo

sustituido con 0-3 R_{4a} y-$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, -SR_c, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} 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 están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

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

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

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

R_e, en cada caso, 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 caso, 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 están unidos forman un anillo heterocíclico; y

n, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y

4.

En otra realización, se describen compuestos de Fórmula (III) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos, en la que

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, heterociclilo monocíclico no aromático de 4, 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicliclo monociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_f, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-5}, -

$(CH_2)_rOH$, SH y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

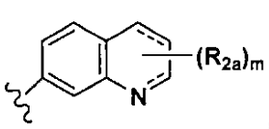
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico.

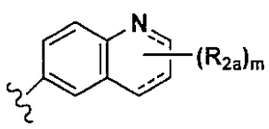
En otra realización, se describen compuestos de Fórmula (III) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos, en la que

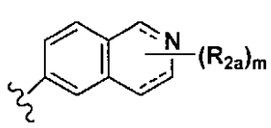
R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, =O, O-alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-O(CH_2)_rNR_a$-alquilo C_{1-4} $-O-(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-4}, $-O(CH_2)_r$-heterociclilo, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-4}, $-C(=O)$alquilo C_{1-4}, $-NH_2$, $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, -NHCN, $-NR_a(CH_2)_rNR_a$alquilo C_{1-4}, $-NR_a(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-4}, $-NH(CH_2)_r$-heterociclilo, $-(CH_2)_rC(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$-heterociclilo, $-C(=O)NH(CH_2)_rN$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-C(=O)$-heterociclilo, $-NHC(=O)$alquilo C_{1-4}, $-NHC(=O)O$-alquilo C_{1-4}, $-NHC(=O)NH$-alquilo C_{1-4}, $C(=O)O$-alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH$-heterociclilo, $-S(O)_2NH$-alquilo C_{1-4}, $-S(O)_2$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e, $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, $-(CH_2)_rOH$, carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e, heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_e.

En otra realización, se describen compuestos de Fórmula (II) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos, en la que

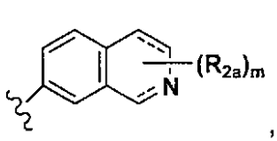
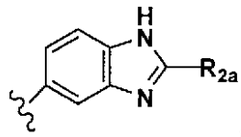
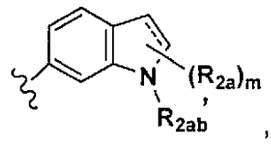
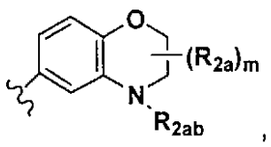
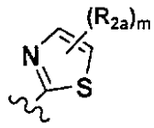
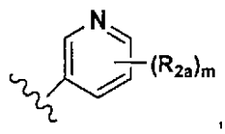
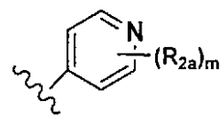
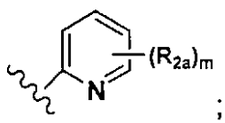
R_2 se selecciona entre



,


,


,


,

,

,

,

,

,

y

;

---- representa un enlace opcional;

R_{2ab}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$; y

m, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3,

En otra realización, se describen compuestos de Fórmula (II) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos, en la que

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$- arilo sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a}.

En otra realización, se describen compuestos de Fórmula (II) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos, en la que

R_2 se selecciona entre fenilo sustituido con 1-3 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-3 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_2R_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, -

$NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e y heteroarilo sustituido con 0-3 R_e;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo monociclilo saturado de 4 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CH_2)_r$-heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-OR_b$, y $C(=O)NR_aR_a$;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_c, en cada caso, es independientemente alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e;

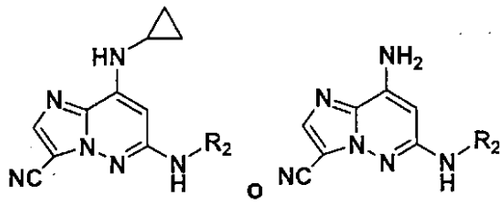
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O, $-(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-5}, $-(CH_2)_rOH$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$; y

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

m, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

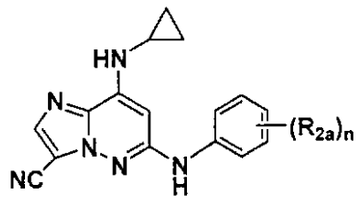
En otra realización, se describen compuestos de las Fórmulas (IV) y (V) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos,



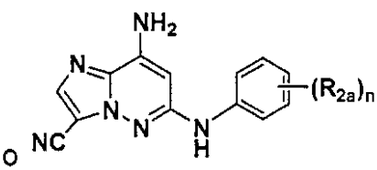
(IV) o (V).

En otra realización de los compuestos de las Fórmulas (I) y (II), R_2 es un heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, benzoxazinilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano, cada uno de los cuales está sustituido con 0-4 R_{2a}.

En otra realización, se describen compuestos de Fórmula (VI) o (VII), incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos de los mismos,



(VI)



(VII)

en las que

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$ o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-3 R_e y alquinilo C_{2-4} sustituido con 0-3 R_e;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4}

sustituido con 0-4 R_f, 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 caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

n, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

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

En otra realización de los compuestos de las Fórmulas (VI) y (VII), R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, =O, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, -$O(CH_2)_rNR_a$-alquilo C_{1-4} -O-$(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-4}, -$O(CH_2)_r$-heterociclilo, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-alquilo C_{1-4}, -NH_2, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -NHCN, -$NR_a(CH_2)_rNR_a$-alquilo C_{1-4}, -$NR_a(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-4}, -$NH(CH_2)_r$-heterociclilo, -$(CH_2)_rC(=O)NH_2$, -C(=O)NH-heterociclilo, -$C(=O)NH(CH_2)_rN$(alquilo $C_{1-4})_2$, -C(=O)-heterociclilo, -NHC(=O)alquilo C_{1-4}, -NHC(=O)O-alquilo C_{1-4}, -NHC(=O)NH-alquilo C_{1-4}, C(=O)O-alquilo C_{1-4}, -$(CH_2)_rC(=O)OH$, -$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2$NH-heterociclilo, -$S(O)_2$NH-alquilo C_{1-4}, -$S(O)_2$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e, -$NH_2S(O)_2NH_2$, -$NHS(O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, -$(CH_2)_rOH$, carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e, heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_e.

En otra realización de los compuestos de Fórmula (I),

R_1 es H;

R_2 se selecciona de fenilo sustituido con 1-4 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-4 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_2S(O)_2R_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

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

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-arilo sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-OR_b$ y $C(=O)NR_aR_a$;

R_{4b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_{4c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_5 es H;

R_6 es H;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo

C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

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

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

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

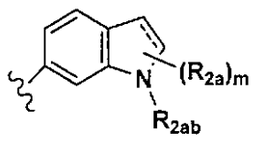
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

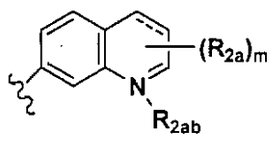
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

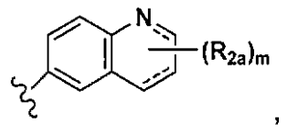
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

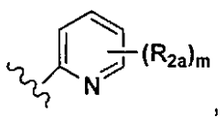
En otra realización de los compuestos de Fórmula (I),

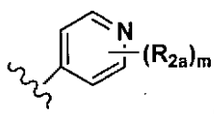
R_2 se selecciona entre fenilo sustituido con 1-3 R_{2a} y

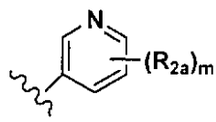


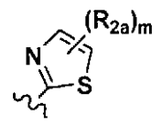
,


,


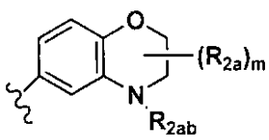
,


,


,


,


y



;

---- representa un enlace opcional;

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_2R_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e y heteroarilo sustituido con 0-3 R_e;

R_{2ab}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CH_2)_r$- heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-OR_b$ y $C(=O)NR_aR_a$;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de hidrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_c, en cada caso, es independientemente alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O, $-(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-5}, $-(CH_2)_rOH$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$; y

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

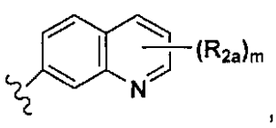
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

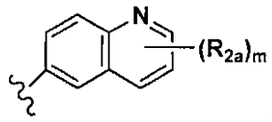
m, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

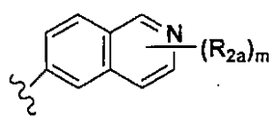
En otra realización más, R_2 está sustituido con 0-5 R_{2a} y se selecciona de fenilo y naftilo.

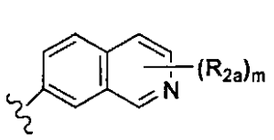
En otra realización, R_2 está sustituido con 1-5 R_{2a} y es heteroarilo seleccionado entre tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

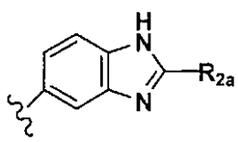
En otra realización, R_2 se selecciona de

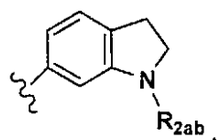


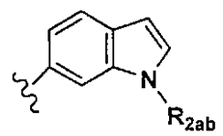
,


,


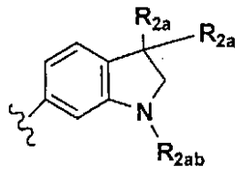
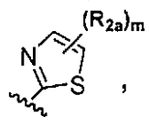
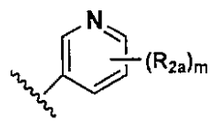
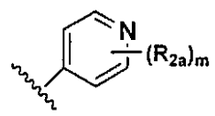
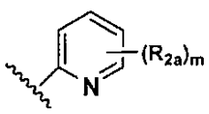
,


,


,


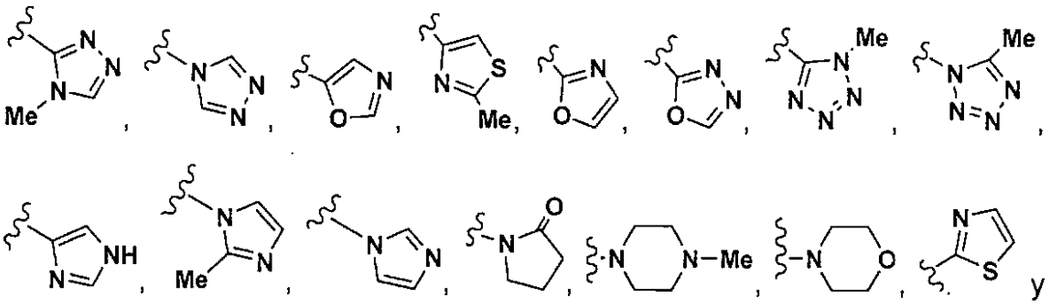
,


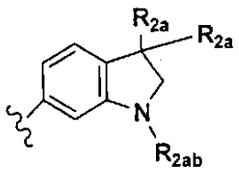
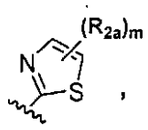
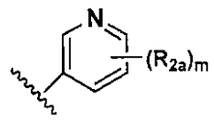
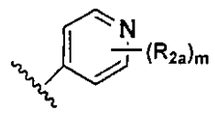
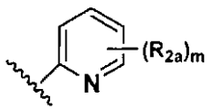
,





y


En otra realización, R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, donde dicho heterociclilo está sustituido con 0-5 R_e. Los ejemplos no limitantes del heterociclilo incluyen pirrolidina, imidazol, pirazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piperazina, piperidina y morfolina.

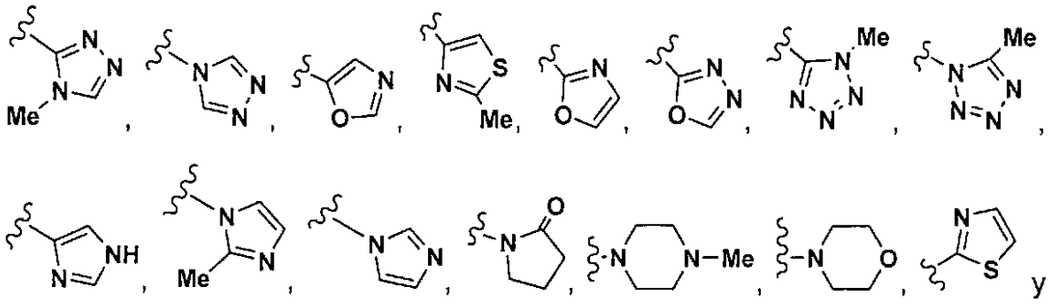
En otra realización, R_{2a} está sustituido con 0-2 R_e y se selecciona de:

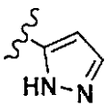






y


En otra realización, R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, donde dicho heterociclilo está sustituido con 0-5 R_e. Los ejemplos no limitantes del heterociclilo incluyen pirrolidina, imidazol, pirazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piperazina, piperidina y morfolina.

En otra realización, R_{2a} está sustituido con 0-2 R_e y se selecciona de:





En otra realización, R_3 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$ y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e.

En otra realización, R_3 se selecciona de H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e.

En otra realización, R_3 es H.

En otra realización, R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CR_{4b}R_{4c})_r$- arilo sustituido con 0-3 R_{4a};

En otra realización, R_4 se selecciona de $-(CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH_2)OR_b$, $-(CH(CH_3)CH_2)OR_b$, $-(C(CH_3)_2CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH(CH_3))OR_b$, $-(CH_2C(CH_3)_2)OR_b$, $-(CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH(CH_3)CH_2)NR_aR_a$, $-(C(CH_3)_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH(CH_3))NR_aR_a$ y $-(CH_2C(CH_3)_2)NR_aR_a$, donde R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

En otra realización, R_4 está sustituido con 0-3 R_{4a} y se selecciona de fenilo, naftilo, bifenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En otra realización, R_4 es $-(CH_2)_{0-2}$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a}, donde dicho heterociclilo se selecciona de azetidinilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

En otra realización, R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, OH, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo.

Todos los aspectos de los compuestos, incluyendo las definiciones variables individuales, pueden combinarse con otros aspectos para formar compuestos adicionales. Por ejemplo, en una realización de Fórmula (I), R_1 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e. En otra realización, R_1 puede ser hidrógeno y R_3 puede ser OR_b, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-NHC(=O)R_d$ o $-NHC(=O)OR_b$. En otra realización más, R_1 es hidrógeno y R_3, R_5 y R_6 son todos hidrógeno.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en la que:

R_1 es H;

R_2 está sustituido con 0-5 R_{2a} y se selecciona de fenilo y naftilo;

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$,

$-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(=O)$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, donde dicho heterociclilo está sustituido con 0-5 R_e. Los ejemplos no limitantes del heterociclilo incluyen pirrolidina, imidazol, pirazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piperazina, piperidina y morfolina;

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CR_{4b}R_{4c})_r$- arilo sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en la que:

R_1 es H;

R_2 está sustituido con 0-5 R_{2a} y es heteroarilo seleccionado entre tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo,

imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(=O)$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, donde dicho heterociclilo está sustituido con 0-5 R_e;

R_3 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CR_{4b}R_{4c})_r$- arilo sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos de

Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en la que:

R_1 es H;

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-4 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-4 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso y cuando la valencia lo permita, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, -C(=O)OH, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, donde dicho heterociclilo está sustituido con 0-5 R_e;

R_4 se selecciona de $-(CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH_2)OR_b$, $-(CH(CH_3)CH_2)OR_b$, $-(C(CH_3)_2CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH(CH_3))OR_b$, $-(CH_2C(CH_3)_2)OR_b$, $-(CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH(CH_3)CH_2)NR_aR_a$, $-(C(CH_3)_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH(CH_3))NR_aR_a$ y $-(CH_2C(CH_3)_2)NR_aR_a$, donde R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo;

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, OH, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en la que:

R_1 es H;

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-4 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-4 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso y cuando la valencia lo permita, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, -C(=O)OH, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, donde dicho heterociclilo está sustituido con 0-5 R_e;

R_4 está sustituido con 0-3 R_{4a} y se selecciona de fenilo, naftilo, bifenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br,

alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e.

En otras realizaciones, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en la que:

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-4 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-4 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso y cuando la valencia lo permita, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2, CH_3, -OH, $-OCH_3$, NH_2, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, -C(=O)-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, donde dicho heterociclilo está sustituido con 0-5 R_e;

R_4 es $-(CH_2)_{0-2}$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a}, donde dicho heterociclilo se selecciona de azetidinilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

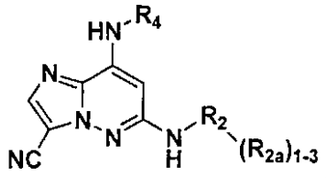
tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo;

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, OH, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

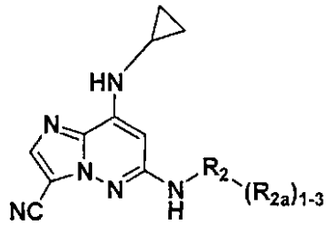
R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e.

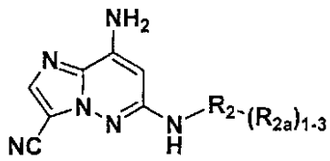
Otras realizaciones de la invención se refieren a compuestos de Fórmulas (VIII), (IX) y (X), mostradas a continuación, en las que las variables R_2 y R_{2a}, cuando aparecen, pueden seleccionarse entre cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente para compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), VI y/o (VII) (incluyendo como se ha indicado en cualquiera de las realizaciones adicionales).



(VIII)



(IX)



(X)

Los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes:

6-((3-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo.

N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida,

3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)bencenosulfonamida,

N-(3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida,

6-((5-ciano-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)carbamato de metilo,

3-((6-((3-acetamido-4-metilfenil)amino)-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida,

8-(ciclobutilamino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((3-ciano-5-((4-metil-1-piperazinil)sulfonil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((2-cloro-5-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-(ciclopropilamino)-6-((1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-

il)amino)-N-etilbencenosulfonamida,

8-(ciclopropilamino)-6-((3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((2-cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(metilsulfonil)fenil)carbamato de metilo,

6-((5-ciano-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((5-ciano-2-metilfenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-(ciclopropilamino)-6-((3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((2-cloro-5-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-amino-6-((5-ciano-2-metoxifenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-amino-6-((3-ciano-4-metilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida,

6-((2-cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)acetamida,

6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)-8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

N-(5-((3-ciano-8-((5-(2-hidroxietoxi)-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida,

N-(5-((3-ciano-8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida,

8-(ciclopropilamino)-6-((4-(2-(metilamino)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metoxifenil)acetamida,

6-((5-ciano-2-(2-(4-morfolinil)etoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-((2-metoxietil)amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((3-ciano-4-(4-morfolinil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

(5-((8-amino-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)carbamato de metilo,

8-(ciclopropilamino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)carbamato de metilo,

(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-

fluorofenil)carbamato de metilo,

6-((5-ciano-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

N-(3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)metanosulfonamida,

N-(2-cloro-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida,

8-(ciclopropilamino)-6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-(ciclopropilamino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-(ciclopropilamino)-6-((3-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

8-(ciclopropilamino)-6-((4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

6-((4-ciano-2-piridinil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo,

3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida,

8-(ciclopropilamino)-6-((2-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo y

N-(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-metilfenil)acetamida.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(X) 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 pueden formarse como se sabe por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(X) pueden formar sales con una diversidad de 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 bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y varios otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Dichas sales pueden formarse como se sabe por los especialistas en la técnica.

Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas").

La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos de la presente invención. Los isótopos incluyen los 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 marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en este documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado en otro caso.

Los compuestos de las Fórmulas (I)-(X) también pueden tener forma de profármaco. Como se sabe que los profármacos mejoran numerosas

cualidades deseables de agentes farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden liberarse en forma de profármacos. Por lo tanto, la presente invención pretende cubrir los profármacos de los compuestos reivindicados en la presente invención, procedimientos de dosificación de los mismos y composiciones que los contienen. Los "profármacos" pretenden incluir cualquier vehículo unido covalentemente que libere un fármaco de partida activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a n sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal forma que las modificaciones se escindan, mediante manipulación convencional o *in vivo*, para dar el compuesto de partida. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxi, amino o sulfhidrilo se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

En la técnica se conocen varias formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármaco véase:

a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985), and *Methods en Enzymology*, 112:309-396, K. Widder et al., eds., Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A*

Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, P. Krosgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); y

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992).

También debería apreciarse que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmulas (I)-(X) también se incluyen dentro del alcance de la invención. Los procedimientos de solvatación son conocidos generalmente en la técnica. Los compuestos e la invención pueden estar en la forma libre o hidrato.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantiomérica y diastereomérica) y racémicas de compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. También pueden estar presentes en los compuestos muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen 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 compuestos de la presente invención pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se sabe bien en la técnica como preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se incluyen todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma de isómero. Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis, trans* o R o S) de un

compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se incluyen todos y cada uno de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procesos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención e intermedios preparados en este documento se consideran como parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención y sales de los mismos pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en los que los átomos de hidrógeno se trasladan a otras partes de las moléculas y por consiguiente se redistribuyen los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

DEFINICIONES

Lo siguiente son definiciones de términos usados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en este documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, de forma individual o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

De acuerdo con un convenio usado en la técnica, se usa  en las fórmulas estructurales de este documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente con el núcleo o estructura principal.

Un guión "-" que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -$CONH_2$ está unido a través del átomo de carbono.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-10} " (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10} . Además, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de manera que uno o más de sus hidrógenos se reemplazan por otro grupo químico. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

"Haloalquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

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

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_{1-6}", pretende incluir grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

Como se usa en este documento, "carbociclo", "resto carbocíclico, o "carbociclilo" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, estable, pudiendo ser cualquiera de ellos saturado o parcialmente saturado, o insaturado aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.3.0]biciclodecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", "resto carbocíclico" o "carbociclilo", éste pretende incluir "arilo". Un anillo con puentes aparece cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_{1-6}", pretende incluir grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

Como se usa en este documento, "carbociclo", "resto carbocíclico, o "carbociclilo" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, estable, pudiendo ser cualquiera de ellos saturado o parcialmente saturado, o insaturado aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, cicloocteno, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.3.0]biciclodecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", "resto carbocíclico" o "carbociclilo",.éste pretende incluir "arilo". Un anillo con puentes aparece cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono

no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Debe apreciarse que un puente siempre convierte a un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromático monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos que tienen de 6 a 15 átomos de carbono en la porción 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 aromático completamente pero el otro anillo o anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos. Cuando se sustituye un arilo con un anillo heterocíclico adicional, dicho anillo puede estar unido al arilo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo y dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes según permita la valencia.

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

El término "alquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono, y aún más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro dobles enlaces.

El término "alquinilo" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono, y aún más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro triples enlaces.

Un grupo "alquilideno" se refiere a un grupo alquileno que consta de al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los sustituyentes de este grupo incluyen los de la definición de "alquilo sustituido".

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

Como se usa en este documento, el término "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico " pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros, estable, que está saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado o aromático, y que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$). El átomo de nitrógeno puede estar

sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos sobre carbón o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces éstos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Cuando se usa el término "heterociclo", "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico" éste pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, 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, fenoxathinilo, 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, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-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 compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiadiazinilo,

tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos carbonos o átomos de nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Debe apreciarse que un puente siempre convierte a un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos sustituidos y sin sustituir de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 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 anillo, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo preferiblemente 1, 2 ó 3 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 azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menor y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR donde R es H u otro sustituyente, si se determina). Los heteroátomos de nitrógeno y 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 uno anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillos heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes.

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

Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzoxazinilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrollinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heteroátomos" incluye oxígeno, azufre y nitrógeno.

Como se indica en este documento, el término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo no hidrógeno, con la condición de que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los

sustituyentes ceto no están presentes sobre restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se entiende que el grupo carbilo o el doble enlace es parte (es decir, está dentro de) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan en este documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R_e, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con tres grupos R_e y R_e se selecciona independientemente en cada caso entre la definición de R_e. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención pueden usarse para modular las actividades de quinasa. Los tipos de quinasa incluyen, pero sin limitación, AAK1, ABL, ACK, ACTR2, ACTR2B, ADCK3, ADCK4, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1, ALK2, ALK4, AMPKA1, AMPKA2, ARG, AURA, AURB, AURC, AXL, BCR-ABL, BIKE, BLK, BMPR1A, BMX, BRAF, BRSK2, BRK, BTK, CAMK1A, CAMK2A, CAMK2B, CAMK1D, CAMK2D, CAMK1G, CAMK2G, CAMKK1, CAMKK2, CDK1, CDK2, CDK5, CHK2, CK1A2, CK1D, CK1E, CK1G1, CK1G2, CK2A1, CK2A2, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CSK, DAPK2,

DAPK3, DCAMKL3, DDR2, DMPK1, DRAK1, DRAK2, DYRK1, DYRK2, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, ERK1, ERK2, FAK, FER, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT4, FMS, FRK, FYN, FUSED, GAK, GCN2, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GSK3A, GSK3B, HCK, HPK1, HER2/ERBB2, HER4/ERBB4, HH498, IGF1R, IKKα, IKKβ, INSR, IRR, IRAK4, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, KHS2, KIT, LCK, LIMK1, LIMK2, LKB1, LOK, LTK, LYN, MAP3K4, MAP3K5, MAPK1, MAPKAP-K2, MARK1, MARK2, MARK4, MEK1, MER, MET, MKK4, MKK6, MLK3, MNK2, MPSK1, MRCKA, MSK1, MSK2, MST1, MST2, MST3, MST4, MUSK, MYT1, NDR2, NEK2, NEK6, NEK7, NEK9,NLK, P38A, P38B, P38G, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PCTAIRE1, PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PHKG1, PHKG2, PIM1, PIM2, PKA, PKACA, PKACB, PKCA, PKCD, PKCH, PKCI, PKCT, PKCZ, PKD2, PKG1, PKG2, PKN2, PLK1, PLK3, PLK4, PRKX, PYK2, QIK, RAF1, RET, RIPK2, ROCK-I, ROCK-II, RON, ROS, RSK1, RSK2, RSK4, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, SLK, SKMLCK, SRC, SRPK1, STK33, SYK, TESK1, TGFBR1, TIE2, TLK1, TLK2, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TTK, TXK, TYK2, TYRO3, ULK3, WNK3, YANK2, YANK3, YES, YSK1, ZAP70, ZC1/HGK, ZC2/TNIK y mutantes de los mismos.

Los solicitantes han descubierto que los compuestos de las Fórmulas (I)-(X) tienen utilidad particular para tratar afecciones proliferativas asociadas con la modulación de actividad de quinasa, y particularmente la inhibición de actividades de serina/treonina quinasa. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar trastornos proliferativos asociados con actividad de quinasa anormal. Como se usan en este documento, los términos

"tratar" y "tratamiento" abarcan una o ambas medidas de respuesta y profilaxis, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o patología y/o para aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

Por consiguiente, un aspecto de la invención es el uso de un compuesto de las Fórmulas (I)-(X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para use en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un procedimiento para producir un efecto anti-proliferativo 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)-(X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha indicado anteriormente en este documento.

El tratamiento anti-proliferativo indicado anteriormente en este documento se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, adicionalmente a un compuesto de la invención, una o más sustancias diferentes y/o tratamientos. Tal tratamiento se puede conseguir por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles junto con agentes y tratamientos anticancerosos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Los compuestos de las Fórmulas (I)-(X) se pueden usar secuencialmente con agentes y tratamientos anti-cancerosos o citotóxicos conocidos, incluyendo radiación cuando es inapropiada una

formulación de combinación.

El término agente "anticanceroso" incluye cualquier agente conocido que es útil para el tratamiento de cáncer incluyendo los siguientes: 17α-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, ZOLADEX®; inhibidores de metaloproteinasa de matriz; inhibidores de VEGF, tales como anticuerpos anti-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 anti-HER2 (HERCEPTIN®); inhibidores de EGFR incluyendo 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 quinasa MEK-1, inhibidores de quinasa MAPK, inhibidores de quinasa PI3; inhibidores de PDGF, tales como imatinib; agentes anti-angiogénicos y anti-vasculares que, mediante la interrupción del flujo de sangre a tumores sólidos, vuelven inactivas a las células cancerosas privándolas de nutrición; castración, que vuelve a los carcinomas dependientes de andrógeno no proliferativos; inhibidores de tirosina quinasas no receptoras y receptoras; inhibidores de señalización de integrina; agentes que actúan sobre tubulina tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel,

docetaxel, 7-O-metiltiometilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-*N*-*terc*-butiloxicarbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-*N*-debenzoil-4-O-metoxicarbonil-paclitaxel, C-4 metil carbonato 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 oxabiciclo [14,1,0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabiciclo[14,1,0]-heptadecano-5,9-diona y derivados de los mismos; otros inhibidores de CDK, inhibidores anti-proliferativos de ciclo celular, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I, camptotecina, topotecan, SN-38; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos anti-hormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de glutamina, por ejemplo, DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR y factores de crecimiento hematopoyético.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona , melfalan, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleuquinas.

En el campo de oncología médica es habitual la práctica del uso de una

combinación de formas diferentes de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica el otro componente o componentes de tal tratamiento adicionalmente al tratamiento antiproliferativo indicado en este documento pueden ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) agentes antiangiogénicos que trabajan mediante mecanismos diferentes de los que se han indicado anteriormente en este documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de función de integrina αvβ3, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol y exemestana), anti-hormonas, anti-progestágenos, anti-andrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), Agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de testosterona 5α-dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de farnesiltransferasa, agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasa tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor del factor de crecimiento tales como AVASTIN® (bevacizumab) y ERBITUX® (cetuximab); inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa); y

(iii) fármacos anti-proliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como anti-metabolitos (por ejemplo, anti-folatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos anti-tumorales de intercalación (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa; agentes anti-mitóticos (por ejemplo, alcaloides de vinca como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como TAXOL® (paclitaxel), Taxotere (docetaxel) y agentes de microtúbulos nuevos tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina; inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan e irinotecan); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de respuesta biológica e inhibidores de proteasoma tales como VELCADE® (bortezomib).

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de las Fórmulas (I)-(X) de la invención son de interés por sus efectos anti-proliferativos. Se espera que tales compuestos de la invención sean útiles en una amplia variedad de patologías incluyendo cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

Más específicamente, los compuestos de Fórmulas (I)-(X) son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo (pero sin limitación) los siguientes:

– carcinoma, incluyendo el de la próstata, adenocarcinoma ductal pancreático, mamario, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas y de tiroides;

– tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma; y

– otros tumores, incluyendo melanoma y mieloma múltiple.

Debido al papel clave de las quinasas en la regulación de 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 proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomérulonefritis, restenosis posterior a angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los compuestos de Fórmula (I)-(X) son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una frecuencia alta de actividad de serina/treonina quinasa, tales como tumores de próstata, colon, cerebro, tiroides y pancreático. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sarcomas y sarcomas pediátricos. Mediante la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de esta invención, se reduce el desarrollo de tumores en un huésped mamífero.

Los compuestos de Fórmula (I)-(X) también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tales como leucemia mielógena aguda) que pueden estar asociados con rutas de transducción de señal que funcionan a través de quinasas tales como DYRK1a, CDK y GSK3β.

Las composiciones inventivas 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 apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen en la técnica de formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I)-(X) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio aceptado generalmente en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores dentro del ámbito de los especialistas en la técnica. Los mismos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración pretendida de la composición; y, la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes adicionalmente al agente activo, incluyéndose tales ingredientes adicionales en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los especialistas en la técnica. Las descripciones de vehículos

farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed. (1985), que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o suaves o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. La preparación inyectable estéril también puede ser una

microemulsión de aceite-en-agua inyectable estéril donde el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede disolver en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina. Después la solución de aceite de introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección en embolada local. Como alternativa, puede ser provechoso administrar la solución o microemulsión en una manera tal como para mantener una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener una concentración constante de este tipo, se puede utilizar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de un dispositivo de este tipo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS® Modelo 5400.

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

Los compuestos de Fórmulas (I)-(X) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección que se tiene que tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o cantidad de fármaco que se tiene que administrar. En general, la administración tópica es preferida para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático preferido para afecciones cancerosas o pre-cancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar

por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas estériles inyectables); por vía nasal tal como por pulverización 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 unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada se puede conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación prolongada, 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 impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de viscosidad y agentes edulcorantes o saporíferos tales como los que se conocen en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, difosfato de calcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, diluyentes

y lubricantes tales como los que se conocen en la técnica. Los compuestos inventivos también se pueden administrar por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, por compresión o secados por congelación. Las composiciones ilustrativas pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de peso molecular alto tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa 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). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para facilidad de preparación y uso.

Las composiciones ilustrativas para administración con atomizador nasal o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión tales como los que se conocen en la técnica.

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

incluyendo ácido oleico.

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

Cuando se administra un compuesto de acuerdo con esta invención en un sujeto humano, la dosis diaria normalmente la determinará el médico tratante con la dosis variando generalmente de acuerdo con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente. Las 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 y 250-1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que se pueden administrar en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se apreciará que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular se pueden variar y dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y hora de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando se usa el término "paciente" en este documento, este

término tiene por objeto incluir todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamíferos, que están afectados por mediación de los niveles de la enzima proteína quinasa.

Si se formula como una dosis fija, un producto de combinación puede utilizar, por ejemplo, una dosis del compuesto de Fórmulas (I)-(X) dentro del intervalo de dosis descrito anteriormente y la dosis de otro agente/tratamiento anti-canceroso dentro del intervalo de dosis aprobado para tal agente/tratamiento anti-canceroso conocido. Si un producto de combinación es inapropiado, los compuestos de Fórmulas (I)-(X) y el otro agente/tratamiento anti-canceroso se pueden administrar, por ejemplo, simultáneamente o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, la presente invención no está limitada a ninguna secuencia de administración particular. Por ejemplo, los compuestos de Fórmulas (I)-(X) se pueden administrar antes de, o después de, la administración del agente o tratamiento anti-canceroso conocido.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

A. Ensayo de Quinasa CK2

La eficacia de compuestos de la presente invención como inhibidores de proteína quinasas se puede ensayar fácilmente mediante ensayos conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, se pueden conducir ensayos de proteína quinasa *in vitro* con una proteína quinasa purificada pertinente y un sustrato sintético apropiado para determinar la actividad inhibidora de los compuestos. Se realizaron ensayos para determinar la inhibición de CK2 por los presentes compuestos en placas de 384 pocillos con mezclas de reacción que contenían sustrato peptídico 10 μM (RRRADDSDDDDD-NH2), [γ-^{33}P]ATP

(10 μCi) a 25 μM (CK2A1) o 5 μM (CK2A2), Hepes 20 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol 0,25 mM, Brij-35 al 0,015% y CK2A1 recombinante (10 nM, Invitrogen) o CK2A2 (5 nM, Upstate Biotechnology). Las mezclas de reacción se incubaron a 30°C durante 1 hora y los productos de reacción se capturaron mediante unión a placas de filtro de fosfocelulosa (P81). La incorporación de fosfato radiactivo en el sustrato peptídico se determinó mediante recuento de centelleo líquido. La potencia de los compuestos para La actividad inhibidora de los presentes compuestos también puede medirse por ensayos de quinasa de holoenzima CK2 recombinante. Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μl preparado a partir de adiciones de 15 μl de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado FL-RRRADDSDDDDD-NH2 y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 100 mM, Brij35 al 0,015% y DTT 0,25 mM). La reacción se inició por la combinación de holoenzima CK2 α/β o CK2 α'/β expresada en bacterias, con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con reacciones de control sin enzima para el 100% de inhibición y reacciones con vehículo sólo para el 0% de inhibición. La concentración final de reactivos en el ensayo de CK2 α/β fue ATP 25 μM, FL-RRRADDSDDDDD-NH2 1,5 μM, holoenzima CK2 α/β 50 pM y DMSO al 1,6%. La concentración final de reactivos en el ensayo de CK2 α'/β fue ATP 10 μM, FL-RRRADDSDDDDD-NH2

1,5 μM, holoenzima CK2 α'/β 100 pM y DMSO al 1,6%. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad quinasa (CI_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron en once concentraciones. Los valores de CI_{50} se obtienen por análisis de regresión no lineal.

B. Ensayo de Inhibición de Proliferación celular

Los compuestos se evaluaron para determinar su capacidad de inhibir la proliferación celular, usando un ensayo que mide la actividad metabólica mitocondrial, que está relacionada directamente con números celulares. Se sembraron en placas células a 2000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante 24 h en RPMI-1640 complementado con suero fetal bovino al 2%, antes de que se añadieran los compuestos de ensayo. Los compuestos se diluyeron en medio de cultivo de forma que la concentración final de dimetilsulfóxido no pasara nunca del 1%. A continuación de la adición de compuestos, las células se cultivaron durante 72 h adicionales antes de determinar la viabilidad celular mediante la medición de la conversión de colorante bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) usando el kit CellTiter96 (Promega) o midiendo la conversión de colorante [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximatoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) usando el CELLTITER 96® AQueous (Promega).

Se observó que los siguientes compuestos tenían la CI_{50} descrita en la Tabla 1 cuando se midió en los ensayos descritos anteriormente.

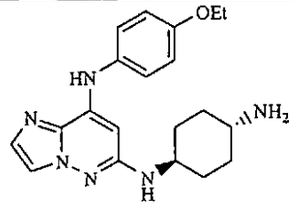
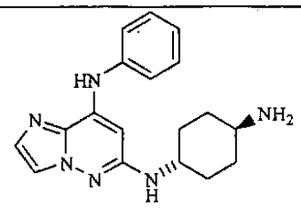
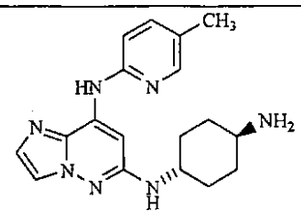
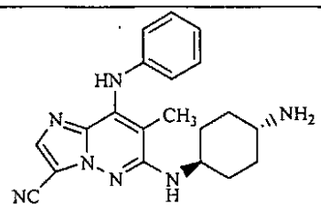
TABLA 1

Ejemplo Nº	CK2A1 (CK2α/β) (CI_{50}, μM)	CK2A2 (CK2α'/β) (CI_{50}, μM)	HCT116 (CI_{50}, μM)
1	0,0060	0,0075	0,030
31	0,1429	0,0257	0,460
37	0,0110	0,0045	0,163
44	1,3110	0,0351	>1,00
46	0,0043	0,0024	0,150
47	0,0074	0,0052	0,041
48	0,4167	0,1058	0,460
56	0,1548	0,0359	0,482
57	0,3097	0,0582	0,521
58	0,0122	0,0022	0,098
64	0,0120	0,0010	0,048
66	6,0640	0,7784	>2,50
71	0,2612	0,0156	0,945
73	4,6040	0,7379	2,243
80	4,6580	1,4930	>1,00
81	0,5125	0,1149	>1,00
82	0,4792	0,1258	0,127
89	6,6690	0,9400	>1,00
93	0,7120	0,0684	>1,00
95	0,0065	0,0030	0,022
111	0,1164	0,0240	0,034

Ejemplo Nº	CK2A1 (CK2α/β) (CI_{50}, μM)	CK2A2 (CK2α'/β) (CI_{50}, μM)	HCT116 (CI_{50}, μM)
160	0,0197	0,0046	0,045
167	0,1031	0,0125	>1,00
168	0,0119	0,0049	0,128
196	0,0122	0,0034	0,065
214	0,5957	0,1189	>10,00
224	0,7938	0,1261	>10,00
225	0,0082	0,0011	0,035
228	0,0090	0,0017	0,327
233	0,0071	0,0023	0,128
235	0,0250	0,0064	0,433
244	0,1023	0,0228	1,111

Los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibidora de CK2 potenciada sobre los compuestos descritos en la Publicación de Estados Unidos Nº 2008/0045536. Comparando los datos de la Tabla 1 y Tabla 2, los compuestos de la invención en este documento, por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) (incluyendo las Fórmulas (II), (III), (IV), (V), (V), (VII), (VIII), (IX) y (X)), son sorprendentemente provechosos para su actividad de inhibición de la enzima CK2 y/u otras propiedades de accesibilidad farmacológica.

TABLA 2

Ejemplo Nº en US 2008/0045536	Estructura	CK2A1 CI_{50} (μM)	CK2A2 CI_{50} (μM)
I(1) Página 27		>50	10,35
I(7) Página 29		>50	>50
II (16) Página 46		>50	31,77
XXV(1) Página 70		2,69	8,09

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

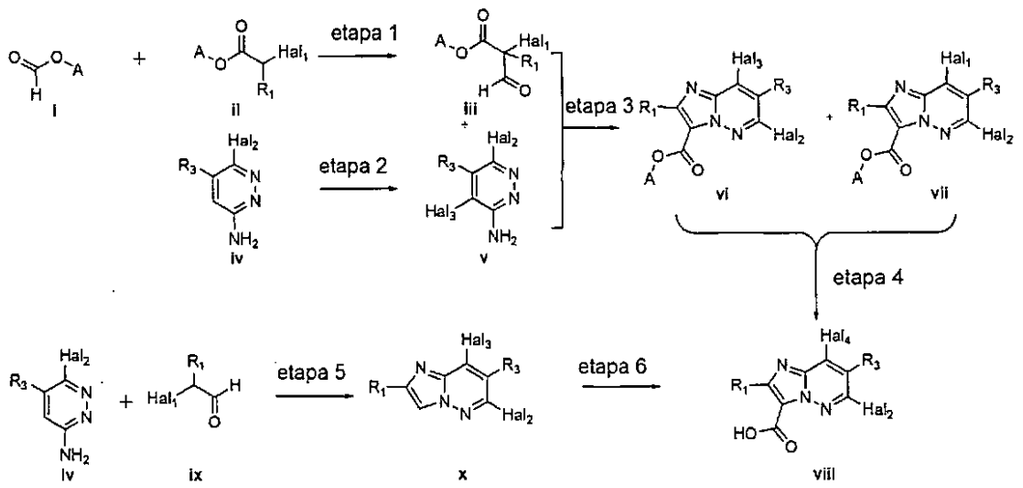
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos tales como los ilustrados en los siguientes ejemplos. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un especialista en la técnica. Los materiales de

partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un especialista en la técnica. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un especialista en la técnica puede usar para fabricar los compuestos descritos en este documento. Diferentes procedimientos pueden ser evidentes para los especialistas en la técnica. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar el compuesto o compuestos deseados. Todos lo documentos citados en este documento se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

En general, el tiempo usado para completar un procedimiento de reacción se determinará por la persona que realice el procedimiento, preferiblemente con la ayuda de la información obtenida mediante el control de la reacción por procedimientos tales como HPLC o TLC. No es necesario que una reacción llegue a completarse para que sea útil para esta invención. Los procedimientos para la preparación de diversos heterociclos usados para esta invención pueden encontrarse en los libros de referencia orgánica convencionales, por ejemplo, Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Heterociclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterociclic Compounds*, First Edition, Pergamon Press, New York (1984) y Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Heterociclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterociclic Compounds*, Pergamon Press, New York (1996).

A menos que se especifique otra cosa, los diversos sustituyentes de los compuestos se definen de la misma manera que el compuesto de la Fórmula (I) de la invención.

Esquema 1



Etapa 1

La primera etapa del Esquema **1** se realiza tratando un α-haloéster apropiadamente sustituido (**ii**, A = alquilo C_{1-4} inferior, Hal_1-Hal_5 = Cl, Br, I, F) con un éster de formiato (**i**) tal como formiato de etilo en presencia de una base tal como etóxido sódico en un disolvente adecuado tal como etanol para producir un compuesto de Fórmula **iii**.

Etapa 2

La halogenación de una piridazina-3-amina adecuadamente sustituida (**iv**) tal como 6-cloropiridazina-3-amina usando un reactivo tal como bromo en un disolvente apropiado tal como etanol o metanol proporciona compuestos de Fórmula **v**.

Etapa 3

La reacción de los compuestos **iii** y **v** a temperatura elevada, por ejemplo por encima de 80ºC, en un disolvente apropiado tal como etanol, da

como resultado la formación de una mezcla de ésteres **vi** y **vii** (Hal_4 = Hal_1 o Hal_3) que puede usarse en etapas posteriores sin separación.

Etapa 4

La hidrólisis catalizada con un ácido de **vi/vii** usando, por ejemplo, HCl acuoso en un disolvente tal como metanol a temperatura elevada produce compuestos de Fórmula **viii**.

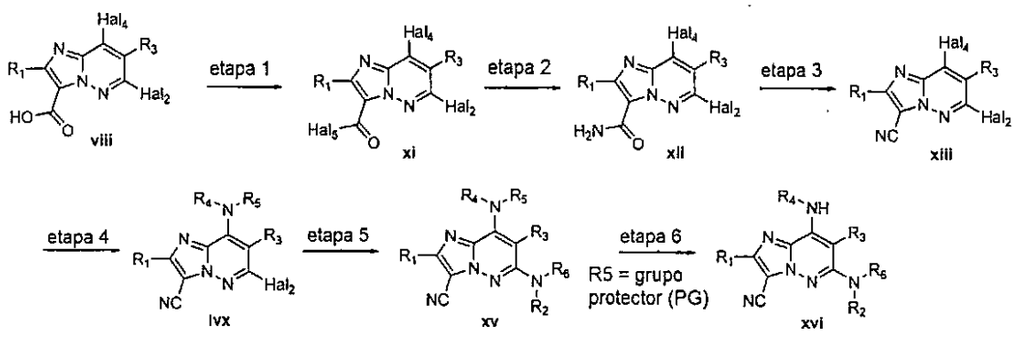
Etapa 5

Como alternativa, los compuestos de Fórmula **iv** pueden hacerse reaccionar con un α-haloaldehído a temperatura elevada, por ejemplo por encima de 80°C, en un disolvente apropiado tal como etanol para producir compuestos de Fórmula **x**.

Etapa 6

El tratamiento de compuestos con Fórmula general **x** con una base tal como diisopropilamida de litio en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, seguido de inactivación con dióxido de carbono también puede producir compuestos de Fórmula general **viii**.

Esquema 2



Etapa 1

Pueden realizarse otras modificaciones de acuerdo con el Esquema 2. La activación del ácido carboxílico del compuesto **viii**, por ejemplo, a través de la formación del cloruro de ácido con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano produce compuestos de Fórmula **xi**.

Etapa 2

La reacción de **xi** con amoniaco o un equivalente adecuado en un disolvente tal como 1, 4-dioxano o THF produce amidas de Fórmula **xii**. Como alternativa, las etapas 1-2 pueden realizarse en una sola etapa mediante el uso de un reactivo de acoplamiento tal como BOP o DCC en presencia de amoniaco o un equivalente adecuado en un disolvente apropiado tal como DMF.

Etapa 3

La deshidratación de compuestos de Fórmula **xii** puede realizarse por reacción con un reactivo de deshidratación adecuado tal como $POCl_3$ en un disolvente apropiado tal como cloroformo para producir compuestos de Fórmula **xiii**.

Etapa 4

El tratamiento del compuesto **xiii** con una amina (R_4R_5NH) tal como N-(4-metoxibencil)ciclopropanamina o N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o *terc*-butóxido sódico en un disolvente aprótico tal como THF o DMF produce compuestos de Fórmula **ivx**.

Etapa 5

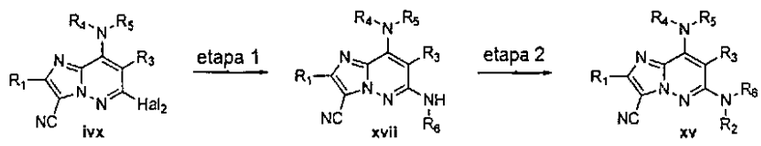
Los compuestos de Fórmula **xv** pueden formarse a través del desplazamiento directo de Hal_2 con una amina adecuada a temperatura

elevada, por ejemplo por encima de 100°C, en un disolvente apropiado tal como NMP. Como alternativa, puede usarse el tratamiento de **ivx** con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$, en presencia de un ligando, tal como 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (Guari, Y. et al., *Chem. Eur. J.*, 7:475-482 (2001)) y una base, tal como carbonato de cesio y un aditivo, tal como yoduro de cobre (I), con una amina apropiadamente sustituida con un disolvente adecuado tal como NMP para producir compuestos de Fórmula general **xv**. Como alternativa, puede usarse el tratamiento de **ivx** con un catalizador de paladio, tal como dímero de cloruro de alil paladio (II), en presencia de un ligando, tal como (1-metil-2,2-difenilciclopropil)fosfina de di-*terc*-butilo (Suzuki, K. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 350:652 (2008)) y una base, tal como *t*-butóxido sódico, con una amina apropiadamente sustituida con un disolvente adecuado tal como tolueno para producir compuestos de Fórmula general **xv**.

Etapa 6

En los casos en los que R_5 es un grupo protector de amina, tal como p-metoxibencilo, la retirada del grupo protector puede realizarse por procedimientos conocidos. Por ejemplo, el tratamiento con ácido trifluoroacético con o sin un disolvente apropiado, tal como diclorometano en presencia de una trampa de cationes tal como trietilsilano produce compuestos de Fórmula **xvi.**

Esquema 3



Etapa 1

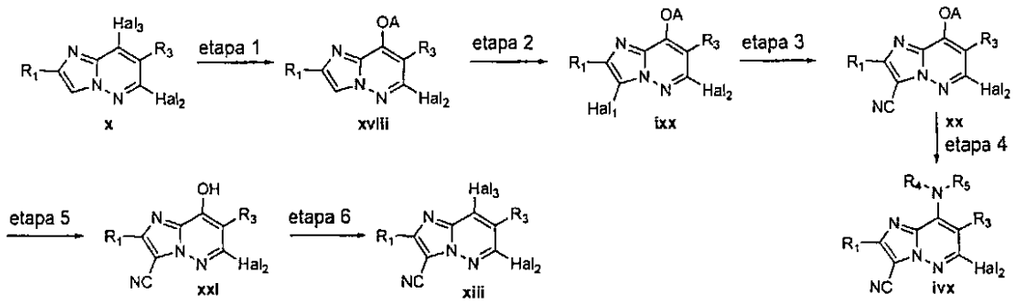
Como alternativa, los compuestos de Fórmula **xv** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3. El tratamiento de compuestos de Fórmula **ivx** con una amina (R_6NH_2) a temperaturas elevadas, por ejemplo por encima de 100°C, en un disolvente apropiado tal como DMF o DMA puede producir compuestos de Fórmula **xvii**. Como alternativa, puede usarse el tratamiento de **ivx** con un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$, en presencia de un ligando, tal como 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (Guari, Y. et al., *Chem. Eur. J.*, 7:475-482 (2001)) y una base, tal como carbonato de cesio y un aditivo, tal como yoduro de cobre (I) con una amina apropiadamente sustituida con un disolvente adecuado tal como NMP para producir compuestos de Fórmula general **xvii**. Como alternativa, puede usarse el tratamiento de **ivx** con un catalizador de paladio, tal como dímero de cloruro de alil paladio (II), en presencia de un ligando, tal como (1-metil-2,2-difenilciclopropil)fosfina de di-*terc*-butilo (Suzuki, K. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 350:652 (2008)) y una base, tal como *t*-butóxido sódico, con una amina apropiadamente sustituida con un disolvente adecuado tal como tolueno para producir compuestos de Fórmula general **xvii**.

Etapa 2

Los compuestos de Fórmula **xvii** pueden modificarse después adicionalmente a través de reacciones conocidas por un especialista en la técnica para producir compuestos de Fórmula **xv**. Dichas reacciones pueden incluir tratamiento de **xvii** con un haluro de arilo en presencia de un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ con un ligando apropiado, tal como Xantphos y una base, tal como carbonato de cesio o t-butóxido sódico, y un aditivo, tal

como yoduro de cobre (I).

Esquema 4



Etapa 1

En el Esquema 4 se muestra una ruta alternativa para los intermedios de Fórmula general **ivx**. Los compuestos de Fórmula **x** pueden tratarse con un alcohol o fenol (A = alquilo C_{1-4} o Ph) en presencia de una base, tal como K_2CO_3 o NaH, en un disolvente apropiado, tal como THF para producir compuestos de Fórmula **xviii**.

Etapa 2

El tratamiento de **xviii** con un reactivo de halogenación adecuado tal como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida en un disolvente apropiado tal como cloroformo produce compuestos de Fórmula **ixx**.

Etapa 3

Puede introducirse un grupo ciano directamente por desplazamiento de Hal_1 con un reactivo tal como cianuro sódico en un disolvente apropiado tal como DMSO o como alternativa, mediante acoplamiento mediado con paladio con un reactivo tal como $Zn(CN)_2$ en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ en un disolvente tal como tolueno o DMF para producir compuestos de Fórmula **xx**.

Etapa 4

El desplazamiento directo del grupo alcoxi (-OA) del compuesto **xx** con una amina (R_4R_5NH) a temperaturas elevadas, por ejemplo por encima de 100°C, con o sin un disolvente apropiado tal como DMF o DMA puede producir compuestos de Fórmula **ivx**.

Etapa 5

Como alternativa, el tratamiento de **xx** con un ácido, tal como HCl acuoso, produce compuestos de Fórmula **xxi**.

Etapa 6

Los compuestos de Fórmula **xxi** pueden convertirse en compuestos de Fórmula **xiii** por tratamiento con un reactivo de halogenación tal como $POBr_3$ o $POCl_3$, puro o en un disolvente apropiado tal como tolueno.

Se anticipa que, cuando sea posible, los productos de los esquemas de reacción descritos anteriormente pueden elaborarse adicionalmente por un especialista en la técnica. Por ejemplo, en los casos en los que R_2 contiene grupos funcionales adecuados, tales como grupos amino o carboxi, pueden realizarse modificaciones adicionales de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica (Véase, por ejemplo, March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4ª Ed.; John Wiley y Sons: Nueva York, 1992).

EJEMPLOS

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos Ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración. A partir del análisis anterior y de estos Ejemplos, un especialista en la técnica

puede determinar las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar varios cambios y modificaciones a la invención para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la presente invención no se limita por los ejemplos ilustrativos indicados a continuación en este documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas.

Por facilidad de referencia, en este documento se usan las siguientes abreviaturas:

BOC = *terc*-butoxicarbonilo

p.e. = punto de ebullición

BOP = Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DCC = Diciclohexil carbodiimida

DCM = Diclorometano

DIPEA o DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMA = Acetamida de dimetilo

DME = 1,2-dimetoxietano

DMF = dimetil formamida

EDCI = Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

Et = etilo

Et_2O = éter dietílico

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

g = gramo(s)

h = h(s) = hora(s)

H = hidrógeno

l = litro

mCPBA – ácido *meta* cloro perbenzoico

Me = metilo

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

min(s) = minuto(s)

NMP = 1-metil-2-pirrolidinona

$Pd_2(dba)_3$ = Pd_2dba_3 = Tris(dibencilineneacetona)dipaladio (0)

Pd/C = paladio sobre carbón

Tr = Tiempo de retención

THF = tetrahidrofurano

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

Xantphos = 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno

mg = miligramo(s)

ml = mililitro

µl = microlitro

mmol = milimol

µmol = micromol

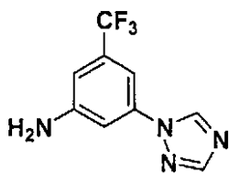
mol = mol

PSI = libras/pulgada^2

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

INTERMEDIO 1

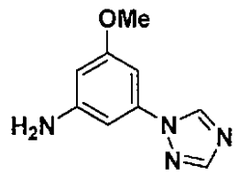
3-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



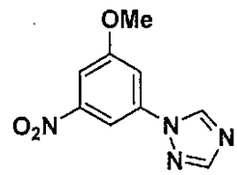
Se calentaron 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (3,5 g, 14,6 mmol), yoduro de cobre (I) (1,39 g, 7,3 mmol), carbonato potásico (6,0 g, 43,7 mmol) y 1H-1,2,4-triazol (3,0 g, 43,7 mmol) en NMP (10 ml) a 195ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con acetato de etilo y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente por etapas, de hexanos a acetato de etilo al 75%/hexanos). Las fracciones se concentraron, se disolvieron en éter dietílico (150 ml), se lavaron con agua (4 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron, produciendo el Intermedio 1 (1,95 g, rendimiento del 58,6%) en forma de un sólido de color castaño. HPLC: Tr = 1,193 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 229,01 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (1 H, s), 7,34 (1 H, s), 6,47 (2 H, d, J = 2,29), 6,14 (1 H, s). El Intermedio 1 se usó en la síntesis de los Ejemplos 13, 104, 165, 169 y 175.

INTERMEDIO 2

3-Metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina

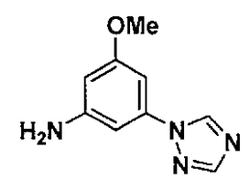


Intermedio 2A: Preparación de 1-(3-metoxi-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,4-triazol.



Se calentaron 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenceno (500 mg, 2,16 mmol), yoduro de cobre (I) (205 mg, 1,08 mmol), carbonato potásico (893 mg, 6,5 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol (446 mg, 6,5 mmol) en NMP (2 ml) a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, obteniendo el Intermedio 2 (251 mg, rendimiento del 52,9%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 1,235 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 221,0 $[M+H]^+$.

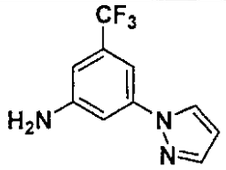
Preparación de 3-metoxi-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina

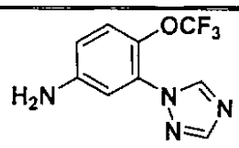
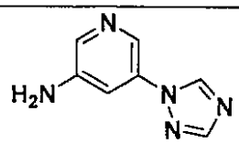
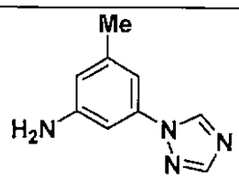
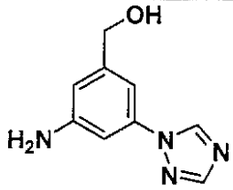
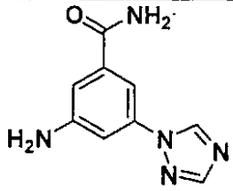
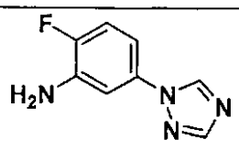


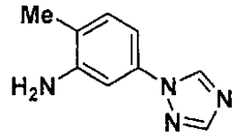
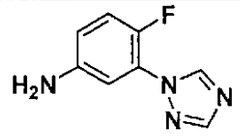
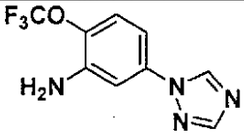
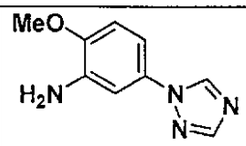
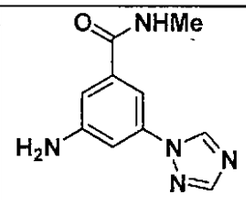
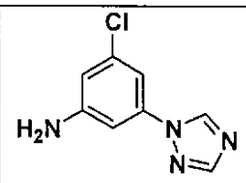
Una solución del Intermedio 2A (197 mg, 0,895 mmol) en acetato de etilo (30 m) se pasó a través de un cartucho de Pd al 10%/C de un hidrogenador H-Cube (ThalesNano, 20 bar de hidrógeno a 25°C). Después de un segundo paso, la mezcla de reacción se concentró, dando el Intermedio 2 (131 mg, rendimiento del 77%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 0,298 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 191,09 $[M+H]^+$. El Intermedio 2 se usó en la síntesis del Ejemplo 2.

Los siguientes intermedios de la Tabla 3 se prepararon usando los procedimientos que se han descrito en la preparación del Intermedio 1 y el Intermedio 2.

TABLA 3

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	[M+H]	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
3		103	3-(1H-Pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina	228,17	1,38[a]

Intermedio N°	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	[M+H]	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
4		137	3-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)anilina	245,02	1,01[a]
5		145	5-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)piridin-3-amina	162,09	0,17[a]
6		155	3-Metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	175,20	0,63[a]
7		159	3-Amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanol	191,17	0,27[a]
8		192	3-Amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	203,9	0,41[a]
9		170	2-Fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	179,25	0,78[a]

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	[M+H]	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
10		162	2-Metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	175,14	1,01[c]
11		163	4-Fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	179,07	0,21[a]
12		167	5-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-2-(trifluorometoxi)anilina	245,11	2,5[c]
13		160	2-Metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	191,14	0,66[b]
14		194	3-Amino-N-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	218,17	0,15[a]
15		156	3-Cloro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	195,12	1,03[a]

* Condiciones de HPLC

[a] PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, B de 0 a 100 en 2

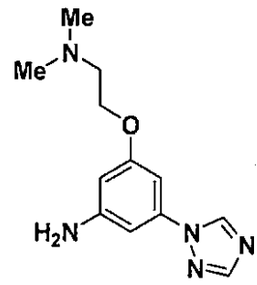
min con 1 min de tiempo de retención, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1%; Disolvente B: agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1%

[b] columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, control a 220 nm.

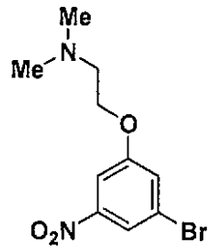
[g] Waters Sunfire C18 de 4,6 x 150 mm 5 micrómetros. 1 ml/min, Agua-Metanol al 0-100%, H_3PO_4 al 0,2%, gradiente durante 4 min.

INTERMEDIO 16

3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina



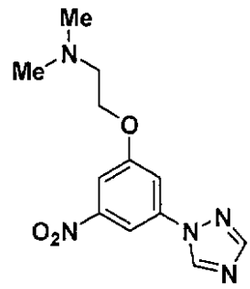
Intermedio 16A: Preparación de 2-(3-bromo-5-nitrofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina



Se calentaron 1-bromo-3,5-dinitrobenceno (1 g, 4,1 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (0,54 g, 6,1 mmol), hidróxido potásico (0,45 g, 8,1 mmol) y agua (0,5 ml) en DMF (5 ml) a 80ºC. Después de 20 horas, la mezcla de

reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente por etapas, acetato de etilo al 2% en hexanos a acetato de etilo), dando 2-(3-bromo-5-nitrofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina (669 mg, rendimiento del 57,2%) en forma de un aceite de color pardo. HPLC: Tr = 1,04 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 290,93 $[M+H]^+$.

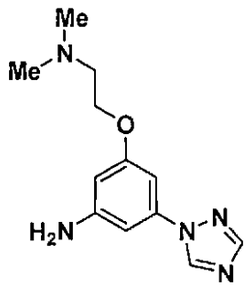
Intermedio 16B: Preparación de *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)etanamina



Se calentaron el Intermedio 16A (200 mg, 0,69 mmol), yoduro de cobre (I) (65,9 mg, 0,35 mmol), carbonato potásico (287 mg, 2,1 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol (143 mg, 2,075 mmol) en NMP (2 ml) a 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, obteniendo el Intermedio 16B (109 mg, rendimiento del 56,8%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 0,74 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30

mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 278,08 $[M+H]^+$.

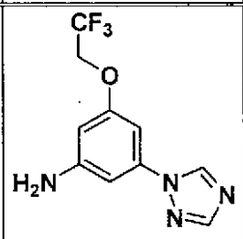
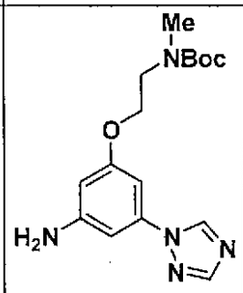
Preparación de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina



Se agitaron el Intermedio 16 B (97 mg, 0,35 mmol) y Pd al 10%/C (22,3 mg, 0,21 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró, dando el Intermedio 16 (81 mg, rendimiento del 94%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 0,26 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 248,15 $[M+H]^+$. El Intermedio 16 se usó en la síntesis de los Ejemplos 146 y 147.

Los siguientes intermedios de la Tabla 4 se prepararon usando los procedimientos que se han descrito en la preparación del Intermedio 16.

TABLA 4

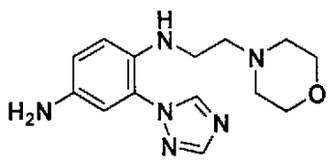
Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	[M+H]	HPLC Tiempo de Retención (min)*
17		157	3-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina	259,15	1,10 [a]
18		174	2-(3-amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenoxi)etil(metil) carbamato de *terc*-butilo	334,15	1,35 [a]

* = Condiciones de HPLC

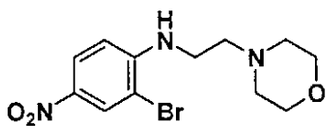
a = PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, B de 0 a 100 en 2 min con 1 min de tiempo de retención, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1%; Disolvente B: agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1%.

INTERMEDIO 19

N^1-(2-Morfolinoetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benceno-1,4-diamina

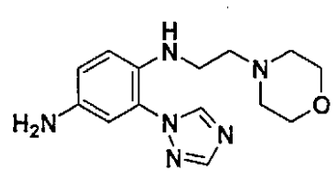


Intermedio 19A: Preparación de 2-bromo-*N*-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina



Se agitaron 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,0 g, 4,5 mmol), 2-morfolinoetanamina (0,77 g, 5,9 mmol) y carbonato potásico (1,571 g, 11,4 mmol) en DMSO (5 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se trituró con agua y se recogió 2-bromo-N-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina (1,1 g, rendimiento del 72,8%) por filtración. HPLC: Tr = 0,61 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 332,06 $[M+H]^+$.

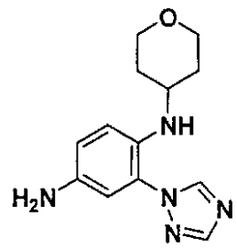
Preparación de N^1-(2-morfolinoetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benceno-1,4-diamina



El Intermedio 19 se preparó a partir del Intermedio 19A siguiendo el procedimiento del Intermedio 2. HPLC: Tr = 0,10 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 289,12 $[M+H]^+$. El Intermedio 19 se usó en la síntesis del Ejemplo 148.

INTERMEDIO 20

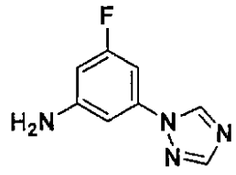
N^1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benceno-1,4-diamina



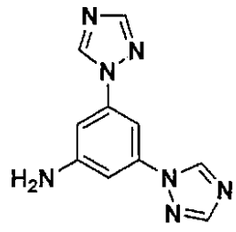
El Intermedio 20 se preparó a partir de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno siguiendo el procedimiento del Intermedio 16. HPLC: Tr = 0,63 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 260,08 $[M+H]^+$. El Intermedio 20 se usó en la síntesis del Ejemplo 158.

INTERMEDIO 21

3-Fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina y 3,5-di(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



y



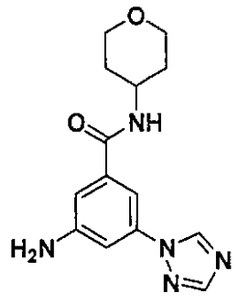
Se agitaron 1,3-difluoro-5-nitrobenceno (1 g, 6,29 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (0,43 g, 6,29 mmol) y carbonato potásico (2,17 g, 15,7 mmol) en DMSO (5 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se trituró con agua y el sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió en metanol (40 ml) y se trató con Pd al 10%/C (100 mg, 0,94 mmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró,

dando el Intermedio 21 en forma de una mezcla de 3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina y 3,5-di(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (825 mg, rendimiento del 65%).

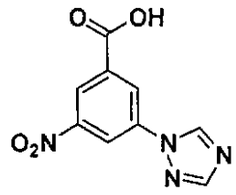
HPLC: Tr = 0,78 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 179,07 $[M+H]^+$. HPLC: Tr = 0,82 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 228,10 $[M+H]^+$. El Intermedio 21 se usó en la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 172, 173 y 207.

INTERMEDIO 22

3-Amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



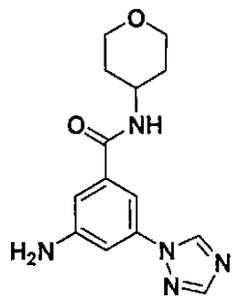
Intermedio 22A: Preparación de ácido 3-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico



Se preparó ácido 3-nitro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoico a partir de

ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico siguiendo el procedimiento del Intermedio 2A. HPLC: Tr = 1,12 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 235,07 $[M+H]^+$.

Preparación de 3-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida

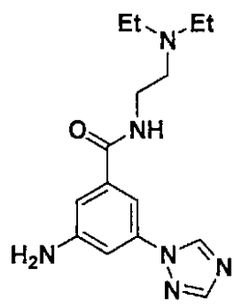


A una solución del Intermedio 22A (400 mg, 1,71 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (207 mg, 2,05 mmol) y TEA (0,36 ml, 2,56 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió BOP (1133 mg, 2,56 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró y se purificó con HPLC de fase inversa. Las fracciones se concentraron, se disolvieron en metanol (30 ml), se trataron con Pd al 10%/C (27,3 mg, 0,26 mmol) y se agitaron en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró, dando el Intermedio 22 (276 mg, rendimiento del 56,2%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 0,75 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z =

288,09 $[M+H]^+$. El Intermedio 22 se usó en la síntesis del Ejemplo 171.

INTERMEDIO 23

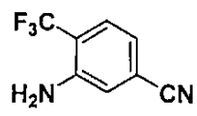
3-Amino-N-(2-(dietilamino)etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



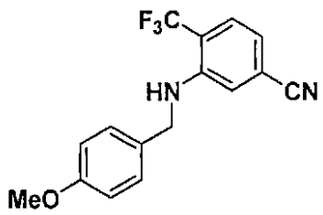
El Intermedio 23 se preparó a partir del Intermedio 22A y N^1,N^1-dietiletano-1,2-diamina siguiendo el procedimiento del Intermedio 22. HPLC: Tr = 0,65 min (PHENOMENEX® S5 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 303,15 $[M+H]^+$. El Intermedio 23 se usó en la síntesis del Ejemplo 183.

INTERMEDIO 24

3-Amino-4-(trifluorometil)benzonitrilo

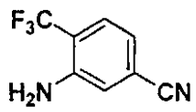


Intermedio 24A: Preparación de 3-(4-metoxibencilamino)-4-(trifluorometil)benzonitrilo



Se calentaron 3-fluoro-4(trifluorometil)benzonitrilo (1 g, 5,29 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (0,73 g, 5,29 mmol) y carbonato potásico (1,46 g, 10,6 mmol) en DMSO (2 ml) a 75°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se trituró con agua y el producto sólido se recogió por filtración, aislando 24A (1,14 g, rendimiento del 70,6%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 2,64 min (PHENOMENEX® S5 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 329,09 $[M+H]^+$.

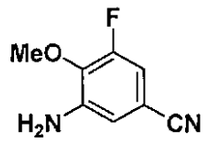
Preparación de 3-amino-4-(trifluorometil)benzonitrilo



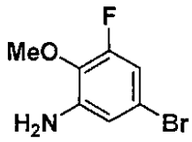
Una solución de 3-(4-metoxibencilamino)-4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 1,63 mmol) y trietilsilano (0,2 ml) en dicloroetano (2 ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, obteniendo el Intermedio 24 (284 mg, rendimiento del 93% rendimiento del) en forma de un sólido de color naranja. HPLC: Tr = 1,24 min (PHENOMENEX® S5 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 187,1 $[M+H]^+$. El Intermedio 24 se usó en la síntesis de los Ejemplos 229, 230 y 241.

INTERMEDIO 25

3-Amino-5-fluoro-4-metoxibenzonitrilo

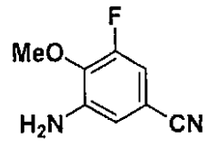


Intermedio 25A: Preparación de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina



Se calentaron 5-bromo-1-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenceno (1,0 g, 4,0 mmol), cinc (2,62 g, 40,0 mmol) y cloruro de amonio (2,14 g, 40,0 mmol) en EtOH (20 ml) y agua (12 ml) a 80°C durante 10 minutos y después se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y agua (60 ml) y se filtró a través de CELITE®. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró, produciendo el Intermedio 25A (723 mg, rendimiento del 82%) en forma de un sólido de color gris. HPLC: Tr = 1,3 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 222,0 $[M+H]^+$.

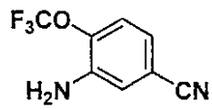
Preparación de 3-amino-5-fluoro-4-metoxibenzonitrilo



Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina (500 mg, 2,27 mmol), ferrocianuro potásico (II) hidrato (240 mg, 0,57 mmol), carbonato sódico (241 mg, 2,27 mmol) y acetato de paladio (II) (25,5 mg, 0,11 mmol) en DMA (2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con agua (20 ml), NH_4OH al 5% (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, aislando el Intermedio 25 (213 mg, rendimiento del 56,4%). HPLC: Tr = 0,73 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 167,2 $[M+H]^+$. El Intermedio 25 se usó en la síntesis de los Ejemplos 234 y 239.

INTERMEDIO 26

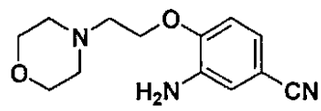
3-Amino-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo



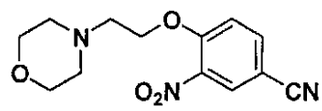
Se preparó 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo a partir de 4-bromo-2-nitro-1-(trifluorometoxi)benceno siguiendo el procedimiento del Intermedio 25. HPLC: Tr = 1,29 min (PHENOMENEX® S5 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 203,1 $[M+H]^+$. El Intermedio 26 se usó en la síntesis del Ejemplo 237.

INTERMEDIO 27

3-Amino-4-(2-morfolinoetoxi)benzonitrilo

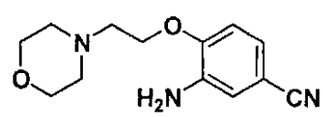


Intermedio 27A: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)-3-nitrobenzonitrilo



Se calentaron 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (0,5 g, 3,0 mmol), 2-morfolinoetanol (0,37 ml, 3,0 mmol) y carbonato potásico (0,42 g, 3,0 mmol) en DMSO (2 ml) a 50ºC durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (3 x 2 ml), produciendo el Intermedio 27A (422 mg, rendimiento del 50,6%) en forma de un sólido de color castaño. HPLC: Tr = 0,78 min (PHENOMENEX® S5 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 278,16 $[M+H]^+$.

Preparación de 3-amino-4-(2-morfolinoetoxi)benzonitrilo

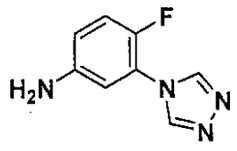


A 4-(2-morfolinoetoxi)-3-nitrobenzonitrilo (422 mg, 1,52 mmol) suspendido en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10%/C (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo). Después de 30

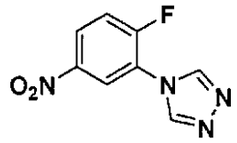
min, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró, dando el Intermedio 27 (322 mg, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color castaño. HPLC: Tr = 0,5 min (PHENOMENEX® S5 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 248,18 $[M+H]^+$. El Intermedio 27 se usó en la síntesis del Ejemplo 238.

INTERMEDIO 28

4-Fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina



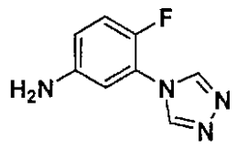
Intermedio 28A: Preparación de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazolo



Una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (415 mg, 2,7 mmol) en piridina (15 ml) se trató con N'-formilformohidrazida (703 mg, 7,98 mmol) y después se añadió gota a gota TMS-Cl (5,10 ml, 39,9 mmol). Después de la adición, se añadió Et_3N (2,60 ml, 18,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrío a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El sólido resultante se suspendió en H_2O (25 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml) y los productos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por

cromatografía ultrarrápida (SiO_2, hexanos al 100% en EtOAc, columna de 40 g, gradiente de 40 min), produciendo el Intermedio 28A (210 mg, al 37,9%). HPLC: Tr = 1,497 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 209,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,05 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,72 (1 H, dd, *J* = 6,55, 2,77 Hz), 8,39-8,45 (1 H, m), 7,85 (1 H, t, *J* = 9,57 Hz).

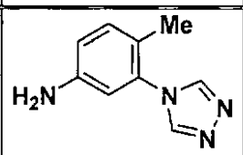
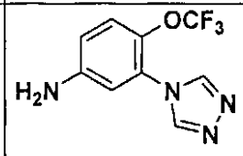
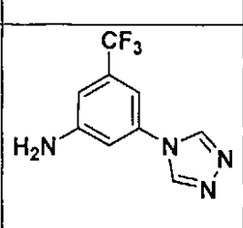
Preparación de 4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina



Una solución de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol (210 mg, 1,009 mmol) en MeOH (4 ml) se trató con Pd al 10%/C (20 mg, 0,19 mmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad, produciendo el Intermedio 28 (155 mg, al 86%). HPLC: Tr = 0,343 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 179,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,85 (1 H, s), 8,85 (1 H, s), 7,15 (1 H, dd, *J* = 10,45, 8,94 Hz), 6,68 (1 H, dd, *J* = 6,55, 2,77 Hz), 6,61-6,66 (1 H, m), 5,35 (2 H, s). El Intermedio 28 se usó en la síntesis de los Ejemplos 46 y 114.

Los siguientes intermedios de la Tabla 5 se prepararon usando los procedimientos que se han descrito en la preparación del Intermedio 28.

TABLA 5

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	[M+H]	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
29		106	4-Metil-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	175,1	0,28[a]
30		17, 52, 111	3-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)anilina	245,1	2,20[a]
31		169, 236	3-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina	229	1,28[b]

* = Condiciones de HPLC

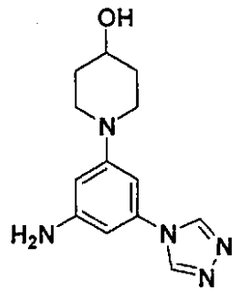
a = YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm

b = columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220

nm.

INTERMEDIO 32

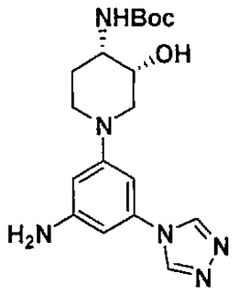
1-(3-Amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)piperidin-4-ol



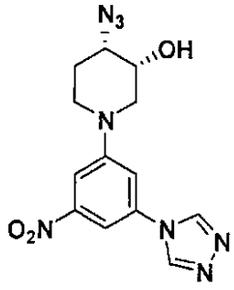
Una mezcla de 4-(3-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol (200 mg, 0,96 mmol) y piperidin-4-ol (486 mg, 4,80 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 100ºC durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc cinco veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron, dando un sólido de color naranja. El sólido se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió Pd al 10%/C (55 mg). La mezcla se desgasificó y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, dando el Intermedio 32 (233 mg, al 84%) en forma de un sólido de color pardo. HPLC: Tr = 0,227 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 260 $[M+H]^+$. El Intermedio 32 se usó en la síntesis del Ejemplo 141.

INTERMEDIO 33

(3R,4S)-1-(3-Amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-3-hidroxipiperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

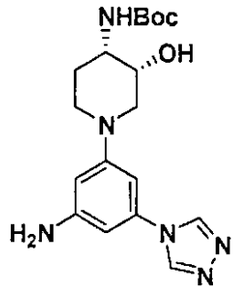


Intermedio 33A. Preparación de (3R,4S)-4-azido-1-(3-nitro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)piperidin-3-ol



Una mezcla de 4-(3-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol (200 mg, 0,96 mmol), 4-azidopiperidin-3-ol (164 mg, 1,15 mmol) y K_2CO_3 (199 mg, 1,44 mmol) en DMSO se calentó a 100ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0-12%/DCM), dando el Intermedio 33A (135 mg, al 43%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 1,722 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Preparación de (3R,4S)-1-(3-amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-3-hidroxipiperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

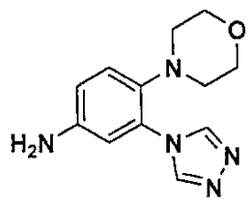


A una solución del Intermedio 33A (135 mg, 0,41 mmol) en THF (5 ml) se le añadió trimetilfosfina (solución 1,0 M en tolueno, 3 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se añadieron MeOH (2 ml) y NaOH 1 N (2 ml) y se agitaron durante 30 min más. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (tres veces). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (30 ml) con TEA (0,171 ml, 1,23 mmol) y Boc_2O (0,190 ml, 0,82 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, (SiO_2, columna de 12 g, MeOH/DCM = 0-8%), dando un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió Pd al 10%/C (50 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, dando el Intermedio 33A (84 mg, al 19%). HPLC: Tr = 1,573 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 375 $[M+H]^+$. El Intermedio 33 se usó en

la síntesis del Ejemplo 142.

INTERMEDIO 34

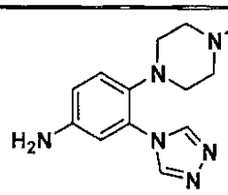
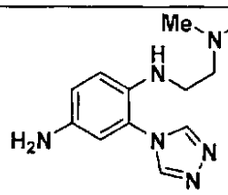
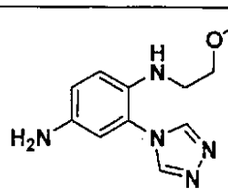
4-Morfolino-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina

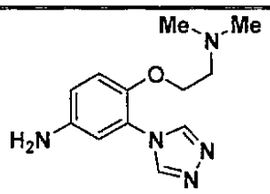
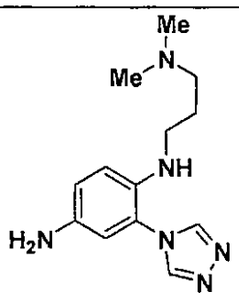
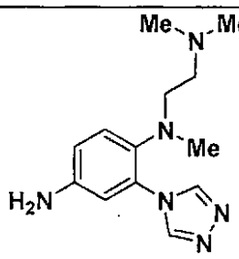


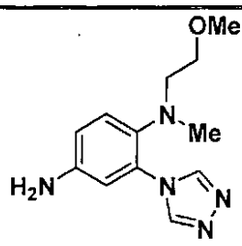
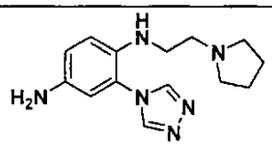
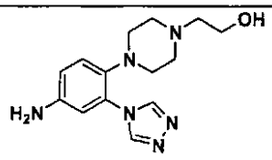
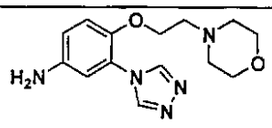
A una solución que contenía 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol (0,500 g, 2,402 mmol) y morfolina (0,251 g, 2,88 mmol) en DMSO (6 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (0,498 g, 3,60 mmol). La mezcla de color pardo oscuro se agitó durante 30 min. La solución después se diluyó con agua y se formó un precipitado. La filtración de la suspensión produjo un sólido de color pardo. Después, el sólido se suspendió en MeOH (15 ml) y se añadió Pd al 10%/C (0,051 g, 0,480 mmol). Se introdujo una atmósfera de H_2 (globo) y la suspensión de color negro se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se secó durante una noche, produciendo el Intermedio 34 (0,250 g, rendimiento del 42,4%) en forma de un sólido de color naranja. HPLC: Tr = 0,327 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 246,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,79 (2 H, s), 7,06 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 6,64 (1 H, dd, J = 8,56, 2,52 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 5,25 (2 H, s a), 3,43-3,54 (4 H, m), 2,51-2,57 (4 H, m). El Intermedio 34 se usó en la síntesis de los Ejemplos 116, 118 y 119.

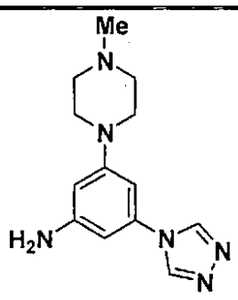
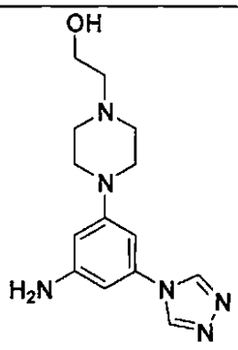
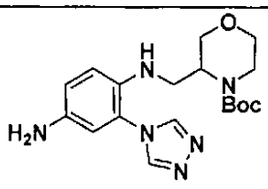
Los siguientes intermedios de la Tabla 6 se prepararon usando los procedimientos que se han descrito en la preparación del Intermedio 34.

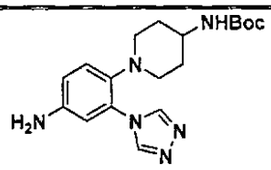
TABLA 6

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	M+H	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
35		121	4-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	259,2	0,160 [a]
36		4, 122, 166	N1-(2-(Dimetilamino)etil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benceno-1,4-diamina	247,2	0,152 [a]
37		123	N1-(2-Metoxietil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benceno-1,4-diamina	234,1	0,173[a]

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	M+H	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
38		127	4-(2-(Dimetilamino)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	248,1	0,27 [b]
39		129	N1-(3-(Dimetilamino)propil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benceno-1,4-diamina	261,2	0,158 [a]
40		132	N1-(2-(Dimetilamino)etil)-N1-metil-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benceno-1,4-diamina	261,2	0,175 [a]

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	M+H	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
41		135	N1-(2-Metoxietil)-N1-metil-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benceno-1,4-diamina	248,2	0,663 [a]
42		139	N1-(2-(Pirrolidin-1-il) etil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benceno-1,4-diamina	273,1	0,158 [a]
43		149	2-(4-(4-Amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)piperazin-1-il)etanol	289,1	0,157 [a]
44		150	4-(2-Morfolino-etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	290,1	0,163 [a]

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	M+H	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
45		130, 152	3-(4-Metilpiperazin-1-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	259	0,233 [b]
46		133	2-(4-(3-Amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)piperazin-1-il)etanol	289	0,215 [b]
47		151	3-((4-amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo	375,2	3,260 [a]

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	M+H	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
48		144	1-(4-amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo	259,1	2,527 [a]

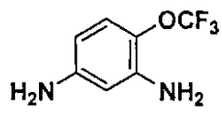
* Condiciones de HPLC

[a] YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm

[b] columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm.

INTERMEDIO 49

4-(Trifluorometoxi)benceno-1,3-diamina

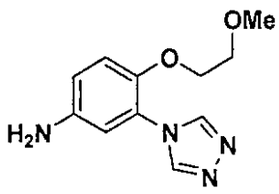


Una mezcla de 3-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (500 mg, 2,25 mmol) y Pd al 10%/C (240 mg, 0,225 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se desgasificó con nitrógeno. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una

noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, dando el Intermedio 49 (433 mg, al 100%) en forma de un sólido de color pardo. HPLC: Tr = 0,707 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 193,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,69 (1 H, dd, J = 8,56, 1,26 Hz), 5,95 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 5,75 (1 H, dd, J = 8,69, 2,64 Hz), 4,91 (2 H, s), 4,89 (2 H, s). El Intermedio 49 se usó en la síntesis de los Ejemplos 90 y 91.

INTERMEDIO 50

4-(2-Metoxietoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina

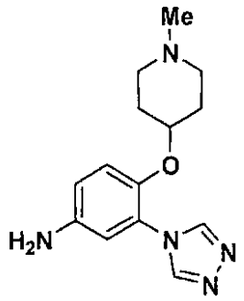


A una solución que contenía 2-metoxietanol (0,136 ml, 1,730 mmol) en DMF anhidra (15 ml) a 0°C se le añadió NaH (0,063 g, 1,585 mmol) en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Se añadió una solución de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol (0,300 g, 1,441 mmol) en DMF (2,0 ml) mediante una jeringa. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua. Se recogió un precipitado de color pardo por filtración y se lavó con agua. El sólido se suspendió en MeOH (10 ml), se trató con Pd/C (0,031 g, 0,29 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. La suspensión oscura se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad, dando el Intermedio 50 (0,073 g, rendimiento del 21,4%) en forma de un aceite de

color pardo. HPLC: Tr = 0,187 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 235,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,75 (2 H, s), 7,01 (1 H, d, *J* = 9,57 Hz), 6,59-6,66 (2 H, m), 5,04 (2 H, s), 3,98-4,06 (2 H, m), 3,50-3,57 (2 H, m), 3,22 (3 H, s). El Intermedio 50 se usó en la síntesis del Ejemplo 126.

INTERMEDIO 51

4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina

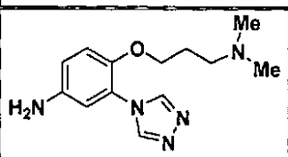
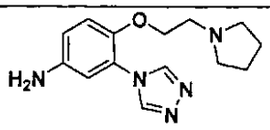


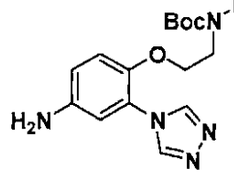
A una solución de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol (0,150 g, 0,721 mmol) en DMF anhidra (0,721 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de cesio (0,49 g, 1,5 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ol (0,108 g, 0,94 mmol). La solución resultante se calentó a 75°C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió y se diluyó con agua. La solución se extrajo tres veces con 20 ml de DCM y los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el sólido se suspendió en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió Pd al 10%/C (0,015 g, 0,144 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. La suspensión de color oscuro se agitó durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado

se concentró, dando el Intermedio 51 (0,064 g, 0,222 mmol, rendimiento del 30,9%) en forma de un sólido de color beige. HPLC: Tr = 0,160 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 274,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,70 (2 H, s), 7,01 (1 H, d, *J* = 8,81 Hz), 6,57-6,66 (2 H, m), 5,04-5,12 (2 H, m), 4,04 (1 H, s a), 2,20-2,36 (2 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,66-1,78 (2 H, m), 1,39-1,50 (2 H, m). El Intermedio 51 se usó en la síntesis del Ejemplo 128.

Los siguientes intermedios de la Tabla 7 se prepararon usando los procedimientos que se han descrito en la preparación del Intermedio 50 y del Intermedio 51.

TABLA 7

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	M+H	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
52		140	4-(3-(Dimetilamino) propoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	262,1	0,173 [a]
53		143	4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	274,1	0,162 [a]

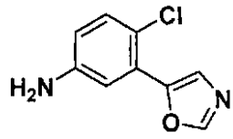
54		153	2-(4-amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenoxi)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo	334,1	2,158 [a]

* Condiciones de HPLC

[a] YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm.

INTERMEDIO 55

4-Cloro-3-(oxazol-5-il)anilina

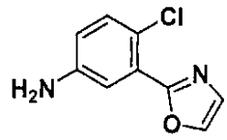


A una solución de 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (2,5 g, 13,5 mmol) en DME (27 ml) a temperatura ambiente se le añadieron isocianuro de tosilmetilo (2,76 g, 14,15 mmol) y carbonato potásico (3,72 g, 26,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió y se vertió en EtOAc. La suspensión resultante se lavó con H_2O (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El intermedio en bruto se disolvió en DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó a 60 ml/min con un gradiente de 25 min de hexanos al 100% a EtOAc al 40%/hexanos (controlado a 254 nm). Las fracciones apropiadas se concentraron y el sólido resultante se disolvió en THF (40 ml). Después, se añadieron ácido acético (54,0 ml, 943 mmol) y polvo de hierro (1,88 g, 33,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante una noche a 50ºC. La mezcla

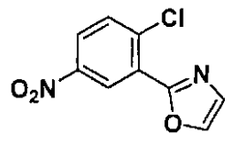
de reacción se enfrió, se vertió en 500 ml de carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó a 60 ml/min con un gradiente de 25 min del 100% en hexanos al 50% en EtOAc/hexanos (controlado a 254 nm). Las fracciones apropiadas se concentraron, produciendo el Intermedio 55 (0,40 g, rendimiento del 15%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 1,837 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 195,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,18 (1 H, d, *J* = 8,56 Hz), 7,01 (1 H, d, *J* = 2,77 Hz), 6,58 (1 H, dd, *J* = 8,56, 2,77 Hz), 5,49 (2 H, s). El Intermedio 55 se usó en la síntesis del Ejemplo 79.

INTERMEDIO 56

4-Cloro-3-(oxazol-2-il)anilina



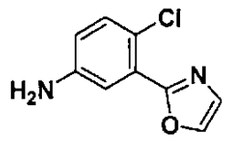
Intermedio 56A: Preparación de 2-(2-Cloro-5-nitrofenil)oxazolo



A una suspensión turbia de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico (1,0 g, 4,96

mmol) y DMF (0,019 ml, 0,25 mmol) en DCM (12,4 ml) a 0ºC se le añadió una solución de cloruro de oxalilo 2 M en DCM (2,98 ml, 5,95 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar el HCl y el cloruro de oxalilo. El residuo se disolvió en tetrametilenosulfona (12,4 ml), a la que se añadieron carbonato potásico (1,37 g, 9,92 mmol) y 1H-1,2,3-triazol (0,29 ml, 4,96 mmol). La mezcla se calentó a 150ºC en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración produjeron un aceite de color pardo oscuro que se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó a 65 ml/min con un gradiente de 25 min en EtOAc del 100% al 50%/hexanos (controlado a 254 nm). La concentración de las fracciones apropiadas produjo el Intermedio 56A (0,431 g, rendimiento del 39%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 3,246 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 225,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,71 (1 H, d, *J* = 2,77 Hz), 8,42 (1 H, s), 8,33 (1 H, dd, *J* = 8,81, 2,77 Hz), 7,95 (1 H, d, *J* = 8,81 Hz), 7,56 (1 H, s).

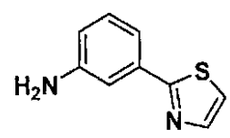
Preparación de 4-cloro-3-(oxazol-2-il)anilina



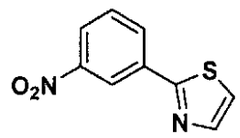
A una solución del Intermedio 56A (0,431 g, 1,92 mmol) y ácido acético (7,69 ml, 134 mmol) en THF (19,2 ml) se le añadió polvo de hierro (0,268 g, 4,80 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 300 ml de Na_2CO_3 acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El aceite de color pardo oscuro se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó a 40 ml/min con un gradiente de 25 min del 100% en hexanos al 70% en EtOAc/hexanos. La concentración de las fracciones apropiadas produjo el Intermedio 56 (0,301 g, rendimiento del 80%) en forma de un aceite de color naranja. HPLC: Tr = 1,923 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 195,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,24 (1 H, s), 7,38 (1 H, s), 7,19 (1 H, d, J = 8,56 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 2,77 Hz), 6,67 (1 H, dd, J = 8,56, 2,77 Hz), 5,53 (2 H, s). El Intermedio 56 se usó en la síntesis del Ejemplo 81.

INTERMEDIO 57

3-(Tiazol-2-il)anilina

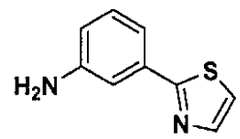


Intermedio 57A: Preparación de 2-(3-Nitrofenil)tiazol



Una suspensión de color amarillo de 3-nitrobenzotioamida (2,0 g, 10,98 mmol), 2-cloroacetaldehído (al 45% en H_2O) (2,01 g, 11,53 mmol) y ácido acético (7,32 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo y se volvió alcalina usando 30 ml de una solución de NaOH 12 N. Después, se añadió acetato de etilo y la emulsión resultante se filtró a través de CELITE®. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración a presión reducida produjeron el Intermedio 57A (2,107 g, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color pardo. HPLC: Tr = 3,331 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 207,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 (1 H, t, J = 1,89 Hz), 8,34-8,41 (1 H, m), 8,28-8,34 (1 H, m), 8,00-8,05 (1 H, m), 7,94 (1 H, d, J = 3,27 Hz), 7,80 (1 H, t, J = 8,06 Hz).

Preparación de 3-(tiazol-2-il)anilina

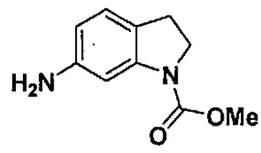


A una suspensión del Intermedio 57A (500 mg, 2,425 mmol) en etanol absoluto (12 ml) a temperatura ambiente se le añadió níquel Raney (60 mg, 2,425 mmol). Después, se introdujo una atmósfera de hidrógeno y la mezcla se

agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de CELITE®, se concentró a presión reducida y se secó al vacío, produciendo el Intermedio 57 (0,32 g, rendimiento del 73,0%) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC: Tr = 1,433 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 177,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (1 H, d, *J* = 3,02 Hz), 7,70 (1 H, t, *J* = 3,40 Hz), 7,17 (1 H, t, *J* = 1,89 Hz), 7,02-7,15 (2 H, m), 6,60-6,67 (1 H, m), 5,34 (2 H, s). El Intermedio 57 se usó en la síntesis del Ejemplo 107.

INTERMEDIO 58

6-Aminoindolina-1-carboxilato de metilo

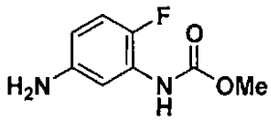


Una suspensión de 6-nitroindolina-1-carboxilato de metilo (187 mg, 0,84 mmol) en MeOH (15 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con Pd al 10%/C (20 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Después, la suspensión se purgó con nitrógeno, se filtró y se concentró a sequedad, produciendo el Intermedio 58 (93 mg, al 57,5%). HPLC: Tr = 1,54 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 193,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,08 (1 H, s), 6,80 (1 H, d, J = 7,81 Hz), 6,15 (1 H, dd, J = 7,93, 2,14 Hz), 4,97 (2 H, s), 3,81-3,91 (2 H, m), 3,70 (3 H, s), 2,88 (2 H, t, J =

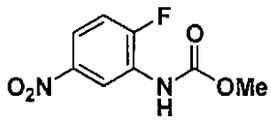
8,44 Hz). El Intermedio 58 se usó en la síntesis del Ejemplo 43.

INTERMEDIO 59

5-Amino-2-fluorofenilcarbamato de metilo

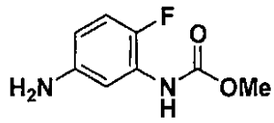


Intermedio 59A: Preparación de 2-fluoro-5-nitrofenilcarbamato de metilo



Una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (500 mg, 3,20 mmol) en THF (20 ml) se trató con DIEA (0,84 ml, 4,8 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (0,25 ml, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, del 20% en acetato de etilo/hexanos al 50% en acetato de etilo/hexanos, columna de 40 g, gradiente de 30 min), produciendo el Intermedio 59A (450 mg, al 65,6%). HPLC: Tr = 2,868 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,94 (1 H, s), 8,72 (1 H, dd, *J* = 6,80, 2,77 Hz), 7,87-8,09 (1 H, m), 7,52 (1 H, t), 3,72 (3 H, s).

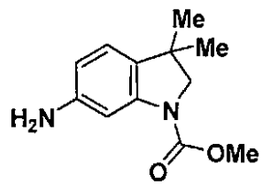
Preparación de 5-amino-2-fluorofenilcarbamato de metilo



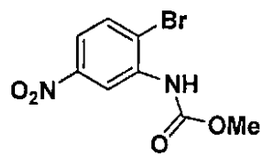
Una solución del Intermedio 59A (450 mg, 2,10 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con Pd al 10%/C (40 mg, 0,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró en un sólido de color blanco, produciendo el Intermedio 59 (375 mg, al 97%). HPLC: Tr = 0,403 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 185,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,97 (1 H, s), 6,76-6,86 (2 H, m), 6,20-6,29 (1 H, m), 4,94 (2 H, s), 3,62 (3 H, s). El Intermedio 59 se usó en la síntesis de los Ejemplos 8, 68 y 39.

INTERMEDIO 60

6-Amino-3,3-dimetilindolina-1-carboxilato de metilo



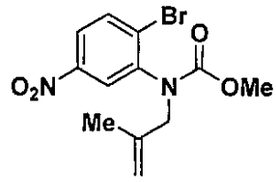
Intermedio 60A: Preparación de 2-bromo-5-nitrofenilcarbamato de metilo



Una solución de 2-bromo-5-nitroanilina (500 mg, 2,30 mmol) en THF (40

ml) se trató con piridina (0,19 ml, 2,3 mmol) y cloroformiato de metilo (0,27 ml, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió más cantidad de cloroformiato de metilo (0,27 ml, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, después se recogió en EtOAc (30 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, del 0% en acetato de etilo/hexanos al 30% en acetato de etilo/hexanos, columna de 40 g, gradiente de 30 min), produciendo el Intermedio 60A (390 mg, al 61,5%). HPLC: Tr = 3,215 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 274,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,39 (1 H, s), 8,44 (1 H, d, *J* = 2,52 Hz), 7,92-7,96 (1 H, m), 7,88-7,92 (1 H, m), 3,71 (3 H, s).

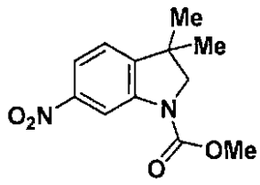
Intermedio 60B: Preparación de 2-bromo-5-nitrofenil(2-metilalil)carbamato de metilo



Una solución del Intermedio 60B (250 mg, 0,91 mmol) en DMF (25 ml) se trató con hidruro sódico (43,6 mg, 1,1 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió de nuevo a 0°C. La mezcla se trató con 3-bromo-2-metilpropeno (0,092 ml, 0,91 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se

vertió en EtOAc (50 ml) y se lavó con LiCl ac. al 10% (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, hexanos al 30% en acetato de etilo/hexanos, columna de 40 g, gradiente de 30 min), produciendo el Intermedio 60A (248 mg, al 83%). HPLC: Tr = 3,835 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 331,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,14 (1 H, d, *J* = 2,52 Hz), 8,06-8,11 (1 H, m), 8,00-8,05 (1 H, m), 4,70-4,88 (1 H, m), 4,41 (1 H, d, *J* = 15,36 Hz), 3,88 (1 H, d, *J* = 15,36 Hz), 3,57 (3 H, s), 1,75 (3 H, s).

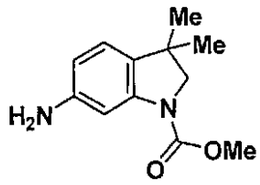
Intermedio 60C: Preparación de 3,3-dimetil-6-nitroindolina-1-carboxilato de metilo



Una solución del Intermedio 60B (248 mg, 0,75 mmol) en DMF desgasificado (3 ml) se trató con acetato de paladio (II) (16,9 mg, 0,075 mmol), formiato sódico (64,6 mg, 0,95 mmol), acetato sódico (161 mg, 1,96 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (0,146 ml, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a 90°C durante una hora, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con EtOAc (25 ml). La solución se lavó con LiCl ac. al 10% (3 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una

pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, del 0% en acetato de etilo/hexanos al 30% en acetato de etilo/hexanos, columna de 40 g, gradiente de 30 min), produciendo 60C (196,1 mg, al 99%). HPLC: Tr = 3,831 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 251,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,43 (1 H, s), 7,90 (1 H, dd, *J* = 8,31, 2,27 Hz), 7,52 (1 H, d, *J* = 8,31 Hz), 3,82 (2 H, s), 3,78 (3 H, s), 1,32 (6 H, s).

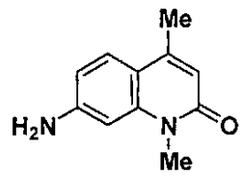
Preparación de 6-amino-3,3-dimetilindolina-1-carboxilato de metilo



Una suspensión del Intermedio 60C (196 mg, 0,783 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con Pd al 10%/C (20 mg, 0,19 mmol), se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas, después se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, hexanos al 40% en acetato de etilo/hexanos, columna de 40 g, gradiente de 30 min), produciendo el Intermedio 60 (112 mg, al 64,9%). HPLC: Tr = 2,308 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 221,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,01 (1 H, s), 6,81 (1 H, d, *J* = 8,06 Hz), 6,17 (1 H, dd, *J* = 7,93, 2,14 Hz), 4,98 (2 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,61 (2 H, s), 1,18 (6 H, s). El Intermedio 60 se usó en la síntesis del Ejemplo 45.

INTERMEDIO 61

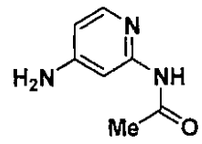
7-Amino-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona



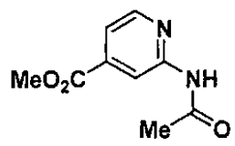
Una solución de 7-amino-4-metilquinolin-2(1H)-ona (530 mg, 3,04 mmol) en DMF (40 ml) se trató con hidruro sódico (146 mg, 3,65 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,23 ml, 3,65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de LiCl ac. al 10%, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, MeOH al 0-10%/CH_2Cl_2, columna de 24 g, gradiente de 30 min), produciendo el Intermedio 61 (124 mg, al 21,7%). HPLC: Tr = 1,93 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 189,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,42 (1 H, d, J = 9,03 Hz), 6,53 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 6,52 (1 H, s), 6,09 (1 H, d, J = 1,00 Hz), 5,87 (2 H, s), 3,45 (3 H, s), 2,30 (3 H, d, J = 0,75 Hz). El Intermedio 61 se usó en la síntesis del Ejemplo 164.

INTERMEDIO 62

N-(4-Aminopiridin-2-il)acetamida

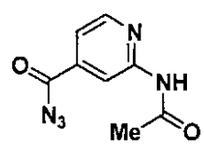


Intermedio 62A: Preparación de 2-acetamidoisonicotinato de metilo



A una solución de 2-aminoisonicotinato de metilo (0,5 g, 3,29 mmol) en AcOH (6,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió anhídrido acético (0,37 ml, 3,94 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml, donde el producto se separó por precipitación de la solución añadiendo lentamente agua (~6 ml). Después, la suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó al vacío durante una noche, produciendo el Intermedio 62A (0,491 g, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 1,927 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 195,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,76 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J = 5,04 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 5,04, 1,51 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,11 (3 H, s).

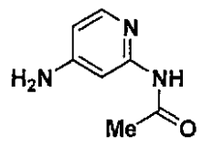
Intermedio 62B: Preparación de azida de 2-acetamidoisonicotinoilo



A una suspensión del Intermedio 62A (0,250 g, 1,29 mmol) en MeOH (2

ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrazina anhidra (0,048 ml, 1,55 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se enfrió y se filtró lavando el sólido con MeOH. El sólido se secó al vacío y se usó inmediatamente. La hidrazida de acilo se suspendió en HCl 2 N (5 ml) y se enfrió a 0°C, después de lo cual se añadió lentamente en porciones nitrito sódico (0,533 g, 7,72 mmol) con agitación vigorosa. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. Después, la reacción se interrumpió añadiendo cuidadosamente bicarbonato sódico sólido a pH 6, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío durante una noche, proporcionando el Intermedio 62B (0,182 g, rendimiento del 68%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 2,345 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,82 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 8,52 (1 H, d, *J* = 5,29 Hz), 7,51 (1 H, dd, *J* = 5,16, 1,64 Hz), 2,11 (3 H, s).

Preparación de N-(4-Aminopiridin-2-il)acetamida

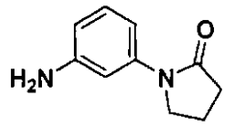


Una suspensión de azida de 2-acetamidoisonicotinoilo (0,180 g, 0,877 mmol) en AcOH (2 ml) y agua (2 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla se enfrió y se destiló azeotrópicamente varias veces con tolueno para retirar el agua y AcOH. El sólido de color blanco resultante se secó al vacío durante una noche, proporcionando el Intermedio 62 (0,178 g, rendimiento del 134% - tolueno residual, ácido acético por RMN) en forma de un sólido de color

castaño claro. HPLC: Tr = 0,183 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 152,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,94 (1 H, s), 7,69 (1 H, d, *J* = 5,79 Hz), 7,28 (1 H, s), 6,18 (1 H, dd, *J* = 5,67, 2,14 Hz), 6,03 (2 H, s), 1,90 (3 H, s). El Intermedio 62 se usó en la síntesis del Ejemplo 69.

INTERMEDIO 63

1-(3-Aminofenil)pirrolidin-2-ona

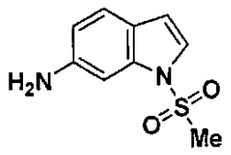


Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con carbonato de cesio (1,38 g, 4,2 mmol), bromuro de cobre (I) (0,029 g, 0,20 mmol) y 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,064 ml, 0,40 mmol). La mezcla se bombeó/purgó con argón tres veces y después se añadió DMSO (1,0 ml). La mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, se añadió una solución de 1-yodo-3-nitrobenceno (0,5 g, 2,0 mmol) y pirrolidin-2-ona (0,20 g, 2,4 mmol) en DMSO (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La suspensión de color azul se filtró a través de CELITE® y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se filtró y se concentró. El sólido se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó a 40 ml/min con un gradiente de 20 min de EtOAc del 100% al 30%/DCM, controlado a 254 nm. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentraron, proporcionando 0,22 g de producto en forma de

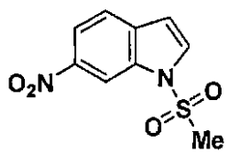
un sólido de color amarillo claro. El material se disolvió en EtOAc y se cargó con Pd al 10%/C (0,043 g, 0,402 mmol) y se introdujo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente. La suspensión de color oscuro se agitó durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, produciendo el Intermedio 63 (0,190 g, rendimiento del 53%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. HPLC: Tr = 0,543 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 177,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,89-7,00 (2 H, m), 6,70 (1 H, dd, *J* = 8,06, 1,26 Hz), 6,31 (1 H, dd, *J* = 8,06, 1,26 Hz), 5,08 (2 H, s), 3,72 (2 H, t, *J* = 6,92 Hz), 2,39-2,47 (2 H, m), 1,95-2,07 (2 H, m). El Intermedio 63 se usó en la síntesis del Ejemplo 73.

INTERMEDIO 64

1-(Metilsulfonil)-1H-indol-6-amina



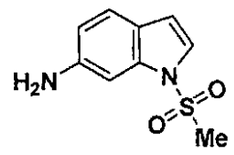
Intermedio 64A: Preparación de 1-(metilsulfonil)-6-nitro-1H-indolo



A una solución de 6-nitro-1H-indol (0,250 g, 1,54 mmol) en THF seco (15,4 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota

bis(trimetilsilil)amida sódica (1,850 ml, 1,850 mmol) mediante una jeringa. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a -78°C, seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,85 mmol) mediante una jeringa. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la suspensión se filtró, el sólido resultante se recogió en 10 ml de MeOH acuoso y se calentó a reflujo. La mezcla caliente se filtró, produciendo un sólido de color amarillo claro que se secó al vacío, proporcionando el Intermedio 64A (0,208 g, rendimiento del 56%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 3,160 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 241,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,70 (1 H, d, *J* = 2,01 Hz), 8,18 (1 H, dd, *J* = 8,81, 2,01 Hz), 7,98 (1 H, d, *J* = 3,78 Hz), 7,92 (1 H, d, *J* = 8,81 Hz), 7,05 (1 H, d, *J* = 3,78 Hz), 3,55-3,66 (3 H, m).

Preparación de 1-(Metilsulfonil)-1H-indol-6-amina

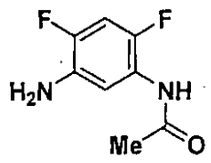


Una suspensión del Intermedio 64A (0,100 g, 0,42 mmol) y óxido de platino (IV) (4,73 mg, 0,021 mmol) en MeOH (4,16 ml) se hidrogenó a 275,79 kPa (40 PSI) en un recipiente de hidrogenación a presión a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró, se concentró al vacío y se secó, dando el Intermedio 64 (0,095 g, rendimiento del 103%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 1,167 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50

mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 211,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,27 (1 H, d, *J* = 8,31 Hz), 7,16 (1 H, d, *J* = 3,53 Hz), 7,03 (1 H, s), 6,54-6,63 (2 H, m), 5,26 (2 H, s), 3,24 (3 H, s). El Intermedio 64 se usó en la síntesis del Ejemplo 64.

INTERMEDIO 65

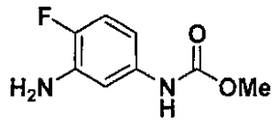
N-(5-Amino-2,4-difluorofenil)acetamida



Se introdujo hidrógeno mediante un globo a una suspensión de N-(2,4-difluoro-5-nitrofenil)acetamida (0,300 g, 1,39 mmol) y Pd al 10%/C (0,052 g, 0,49 mmol) en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 1,5 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, dando el Intermedio 65 (0,240 g, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC: Tr = 0,442 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 187,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,45 (1 H, s), 7,23 (1 H, dd, *J* = 9,44, 8,44 Hz), 7,04 (1 H, t, *J* = 10,83 Hz), 5,02 (2 H, s), 1,96-2,07 (3 H, m). El Intermedio 65 se usó en la síntesis del Ejemplo 76.

INTERMEDIO 66

3-Amino-4-fluorofenilcarbamato de metilo

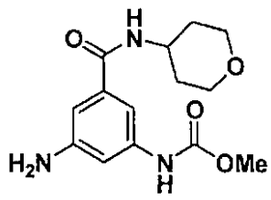


A una solución de 4-fluoro-3-nitroanilina (0,500 g, 3,20 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron DIEA (0,839 ml, 4,80 mmol) y cloroformiato de metilo (0,248 ml, 3,20 mmol). La solución de color pardo se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración produjeron un sólido de color castaño claro que se recogió en EtOAc (30 ml), se trató con Pd al 10%/C (0,102 g, 0,961 mmol) y se introdujo hidrógeno (globo). La suspensión resultante de color oscuro se agitó vigorosamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró y se sometió a las mismas condiciones de reacción. Después de 1,5 horas, la suspensión se filtró y el filtrado de color pardo se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar el MeOH residual. El residuo en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó a 30 ml/min con un gradiente de 20 min en EtOAc del 100% al 30%/DCM (controlado a 254 nm). Las fracciones apropiadas se concentraron, produciendo el Intermedio 66 (0,44 g, rendimiento del 74%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 185,1 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 0,837 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,02 (1 H, s), 6,87 (1 H, dd, J = 10,58, 8,81 Hz), 6,47-6,53 (1 H, m), 6,41-6,47 (1 H, m), 3,67-3,81 (3 H, m). El Intermedio 66 se usó en la

síntesis del Ejemplo 78.

INTERMEDIO 67

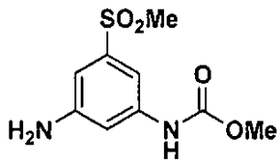
3-Amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenilcarbamato de metilo



A una solución de BOP (0,911 g, 2,06 mmol) y ácido 3-amino-5-nitrobenzoico (0,25 g, 1,37 mmol) en DMF (6,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,17 g, 1,65 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró. El producto de acoplamiento en bruto se suspendió en DCM (6,50 ml) y se trató con piridina (0,22 ml, 2,75 mmol) y cloroformiato de metilo (0,128 ml, 1,647 mmol). El sólido se aisló por filtración y se secó durante una noche. A una suspensión de 3-nitro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenilcarbamato de metilo (0,140 g, 0,433 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió Pd al 10%/C (9 mg, 0,085 mmol). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, dando el Intermedio 67 (0,134 g, rendimiento del 104%) en forma de un sólido de color gris claro. HPLC: Tr = 1,583 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 294,1 $[M+H]^+$. El Intermedio 67 se usó en la síntesis del Ejemplo 177.

INTERMEDIO 68

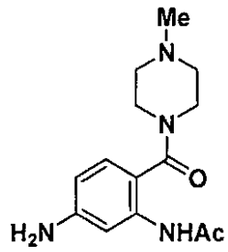
3-Amino-5-(metilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



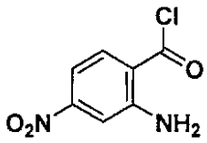
A una suspensión de 3-(metilsulfonil)-5-nitroanilina (0,026 g, 0,120 mmol) y piridina (0,016 ml, 0,192 mmol) en DCM (3,00 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloroformiato de metilo (0,010 ml, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó una vez con 5 ml de DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración produjeron un sólido de color amarillo oscuro. El sólido en bruto se disolvió en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente y se añadió Pd al 10%/C (2,56 mg, 0,024 mmol). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno (globo) y la suspensión se agitó durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y se secó, produciendo el Intermedio 68 (0,025 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color verde claro. HPLC: Tr = 1,370 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 245,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,73 (1 H, s), 7,14 (1 H, t, J = 1,76 Hz), 6,98 (1 H, t, J = 1,88 Hz), 6,70 (1 H, t, J = 1,88 Hz), 5,70 (2 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,06 (3 H, s). El Intermedio 68 se usó en la síntesis del Ejemplo 182.

INTERMEDIO 69

(2,4-Diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

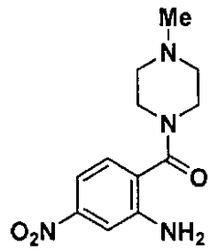


Intermedio 69A: Preparación de cloruro de 2-amino-4-nitrobenzoílo



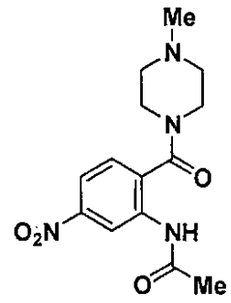
Se calentó a reflujo ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (15 g, 82 mmol) con dicloruro de azufre (40 ml, 82 mmol) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, dando el Intermedio 69A (19,7 g, al 119%) en forma de un aceite de color pardo. HPLC: Tr = 2,323 (como éster metílico) min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm.). EM (EN): m/z = 197 (como éster metílico) $[M+H]^+$.

Intermedio 69B: Preparación de (2-amino-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



A una solución de 1-metilpiperazina (2,5 g, 24,96 mmol) en DCM (30 ml) a 0ºC se le añadió lentamente una solución del Intermedio 69A (1,13 g, 5,63 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, (SiO_2, 24 g, MeOH al 0-10%/DCM), dando el Intermedio 69B (0,77 g, al 52%) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC: Tr = 0,360 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 265 $[M+H]^+$.

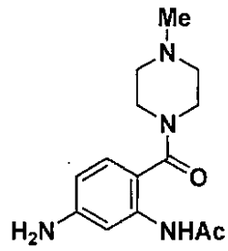
Intermedio 69C: Preparación de 2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-5-nitrofenilcarbamato de metilo



A una solución del Intermedio 69B (540 mg, 2,04 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (0,570 ml, 4,09 mmol), anhídrido acético (0,289 ml, 3,06

mmol) y DMAP (2 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida, (SiO_2, 24 g, MeOH al 0-10%/DCM), dando el Intermedio 69C (600 mg, al 96%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 0,517 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 307 $[M+H]^+$.

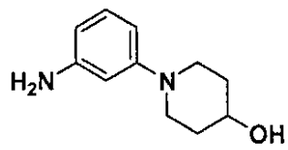
Preparación de N-(5-amino-2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)acetamida



A una solución del Intermedio 69C (600 mg, 1,96 mmol) en EtOAc (25 ml) y MeOH (5,0 ml) se le añadió Pd al 10%/C (208 mg, 0,196 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, dando el Intermedio 69 (505 mg, al 93%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 0,243 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 277 $[M+H]^+$. El Intermedio 69 se usó en la síntesis del Ejemplo 93 y el Ejemplo 89.

INTERMEDIO 70

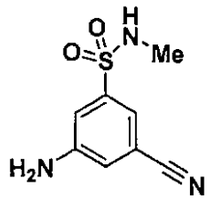
1-(3-Aminofenil)piperidin-4-ol



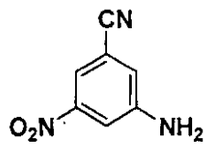
Una solución de 1-fluoro-3-nitrobenceno (200 mg, 1,42 mmol) y piperidin-4-ol (430 mg, 4,25 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 80°C durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (dos veces) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-100%/DCM), dando un aceite. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió Pd al 10%/C. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, dando el Intermedio 70 (400 mg, al 146%) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC: Tr = 0,228 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 193 $[M+H]^+$. El Intermedio 70 se usó en la síntesis del Ejemplo 154.

INTERMEDIO 71

3-Amino-5-ciano-N-metilbencenosulfonamida

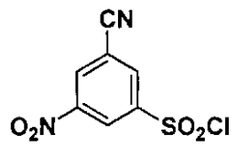


Intermedio 71A: Preparación de 3-amino-5-nitrobenzonitrilo



A una suspensión de 3,5-dinitrobenzonitrilo (4,5 g, 23,30 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió HCl concentrado (15 ml) seguido de polvo de hierro (3,90 g, 69,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se trató con agua y el producto sólido resultante se recogió por filtración, dando el Intermedio 71A (2,3 g, al 61%). HPLC: Tr = 1,245 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (1 H, s), 7,64 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 6,33 (2 H, s).

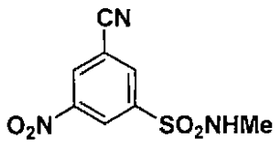
Intermedio 71B: Preparación de cloruro de 3-ciano-5-nitrobenceno-1-sulfonilo



A una solución de ácido acético (7,5 ml) y ácido clorhídrico al 37% (1,5 ml) se le añadió el Intermedio 71A (1,49 g, 9,13 mmol). La suspensión se enfrió a -5°C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,882 g, 12,79 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. Una mezcla de cloruro de cobre (II) (0,31 g, 2,28 mmol) en ácido acético (15 ml) se saturó con dióxido de azufre por burbujeo durante 40 min. La mezcla de reacción que contenía la sal diazonio se vertió lentamente en la mezcla de cloruro de cobre (II)-SO_2. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, se diluyó con hielo-agua y se extrajo con DCM (tres veces). Las capas

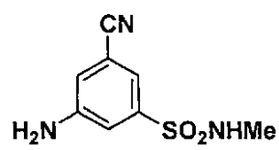
orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, dando el Intermedio 71B (1,9 g, al 84%) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC: Tr = 1,622 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm).

Intermedio 71C: Preparación de 3-ciano-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida



A una solución del Intermedio 71B (150 mg, 0,61 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron metilamina (solución 2,0 M en THF, 1,5 ml, 3,0 mmol) y TEA (0,424 ml, 3,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cromatografía ultrarrápida, 12 g, EtOAC/hexano = 0-100%), dando el Intermedio 71C (45 mg, al 31%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 1,112 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,90 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 4,76 (1 H, s a), 2,81 (3 H, d, J = 4,95 Hz).

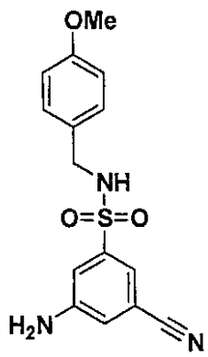
Preparación de 3-amino-5-ciano-N-metilbencenosulfonamida



El Intermedio 71 se preparó a partir del Intermedio 71C siguiendo las condiciones de hidrogenación empleadas en la preparación del Intermedio 70. HPLC: Tr = 0,84 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 212 $[M+H]^+$. El Intermedio 71 se usó en la síntesis del Ejemplo 178.

INTERMEDIO 72

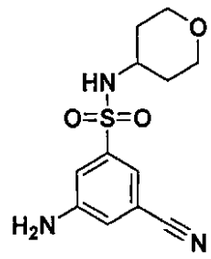
3-Amino-5-ciano-N-(4-metoxibencil)bencenosulfonamida



El Intermedio 72 se preparó a partir del Intermedio 71B y (4-metoxifenil)metanamina siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del Intermedio 71. HPLC: Tr = 1,932 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,13 (1 H, s a), 7,22 (1 H, s), 7,08-7,16 (3 H, m), 7,01 (1 H, s), 6,83 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 6,12 (2 H, s), 3,93 (2 H, s), 3,72 (3 H, s). El Intermedio 72 se usó en la síntesis del Ejemplo 187.

INTERMEDIO 73

3-Amino-5-ciano-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida

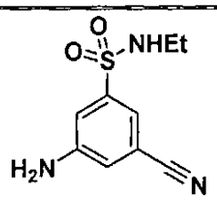
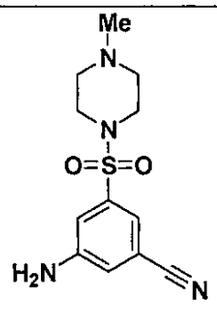


El Intermedio 73 se preparó a partir del Intermedio 71B y tetrahidro-2H-piran-4-amina siguiendo un procedimiento empleado para la preparación del Intermedio 71. HPLC: Tr = 1,180 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86 (1 H, s a), 7,26 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,03 (1 H, s), 6,15 (2 H, s), 3,73 (2 H, d, *J* = 11,55 Hz), 3,06-3,28 (3 H, m), 1,53 (2 H, d, *J* = 10,45 Hz), 1,25-1,42 (2 H, m). El Intermedio 73 se usó en la síntesis del Ejemplo 185.

Los siguientes intermedios de la Tabla 8 se prepararon usando los procedimientos que se han descrito para la preparación del Intermedio 71.

TABLA 8

Intermedio Nº	Estructura	Usado para el Ejemplo	Nombre	M+H	Tiempo de Retención de HPLC (min)*

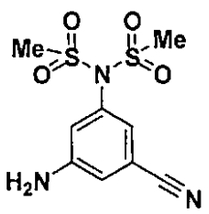
74		180	3-Amino-5-ciano-N-etilbencenosulfonamida	226	1,1 [a]
75		186	3-Amino-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo	281	0,83 [a]

* Condiciones de HPLC

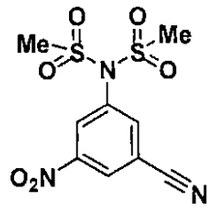
[a] columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm.

INTERMEDIO 76

N-(3-Amino-5-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida

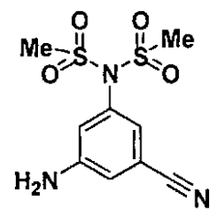


Intermedio 76A: Preparación de N-(3-ciano-5-nitrofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida



A una suspensión de 3-amino-5-nitrobenzonitrilo (161 mg, 0,987 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TEA (0,55 ml, 3,95 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,165 ml, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, después se diluyó con DCM, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El sólido en bruto se trituró con DCM y se aisló por filtración, dando el Intermedio 76A (242 mg, al 76%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 1,198 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,65 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 3,48 (6 H, s).

Intermedio 76: Preparación de N-(3-Amino-5-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida

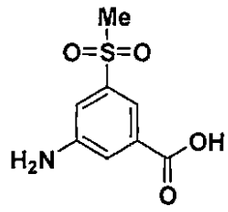


Una suspensión del Intermedio 76A (240 mg, 0,752 mmol) y Pd al 10%/C (105 mg, 0,099 mmol) en MeOH (30 ml) y EtOAc (15 ml) se desgasificó y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1,5 horas.

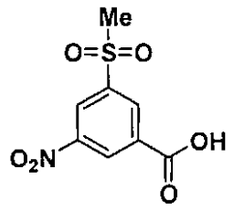
El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, dando el Intermedio 76 (215 mg, al 99%). HPLC: Tr = 0,847 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,93 (1 H, s), 8,82 (1 H, d, *J* = 1,76 Hz), 7,43 (1 H, t, *J* = 1,63 Hz), 7,23 (1 H, s), 7,14 (1 H, t, *J* = 2,01 Hz), 3,55 (6 H, s). El Intermedio 76 se usó en la síntesis del Ejemplo 179.

INTERMEDIO 77

Ácido 3-amino-5-(metilsulfonil)benzoico



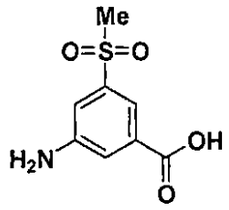
Intermedio 77A: Preparación de ácido 3-(metilsulfonil)-5-nitrobenzoico



Una mezcla de 3-(metilsulfonil)benzonitrilo (1,2 g, 6,62 mmol) en ácido sulfúrico al 30% (H_2SO_4 fumante, 6 ml) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota ácido HNO_3 fumante (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó, dando el Intermedio 77A

(832 mg, al 51%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 1,088 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14,24 (1 H, s a), 8,85 (1 H, s), 8,82 (1 H, s), 8,84 (1 H, d, *J* = 11,55 Hz), 8,73 (1 H, s), 3,41 (3 H, s).

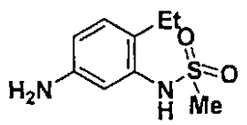
Intermedio 77: Preparación de ácido 3-amino-5-(metilsulfonil)benzoico



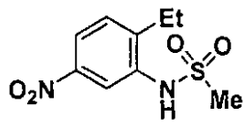
El Intermedio 77 se preparó a partir del Intermedio 77A siguiendo las condiciones de hidrogenación empleadas en la preparación del Intermedio 70. HPLC: Tr = 0,465 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 216 $[M+H]^+$. El Intermedio 77 se usó en la síntesis del Ejemplo 188.

INTERMEDIO 78

N-(5-Amino-2-etilfenil)metanosulfonamida

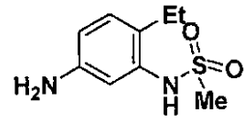


Intermedio 78A: Preparación de N-(2-etil-5-nitrofenil)metanosulfonamida



A una solución de 2-etil-5-nitroanilina (200 mg, 1,20 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron piridina (0,195 ml, 2,41 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera y se secó, dando el Intermedio 78A (290 mg, al 99%) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,35 (1 H, d, *J* = 2,26 Hz), 8,04 (1 H, dd, *J* = 8,53, 2,26 Hz), 7,44 (1 H, d, *J* = 8,53 Hz), 6,59 (1 H, s a), 3,15 (3 H, s), 2,76 (2 H, c, *J* = 7,53 Hz), 1,32 (3 H, t, *J* = 7,53 Hz).

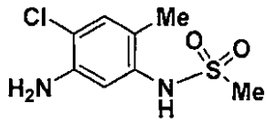
Intermedio 78: Preparación de N-(5-amino-2-etilfenil)metanosulfonamida



El Intermedio 78 se preparó a partir del Intermedio 78A siguiendo las condiciones de hidrogenación empleadas en la preparación del Intermedio 70. HPLC: Tr = 0,230 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 215 $[M+H]^+$. El Intermedio 78 se usó en la síntesis del Ejemplo 235.

INTERMEDIO 79

N-(5-Amino-4-cloro-2-metilfenil)metanosulfonamida

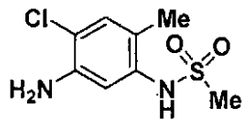


Intermedio 79A: Preparación de N-(4-cloro-2-metil-5-nitrofenil)metanosulfonamida



El Intermedio 79A se preparó a partir de 4-cloro-2-metil-5-nitroanilina siguiendo el procedimiento empleado en la preparación del Intermedio 78A. HPLC: Tr = 1,618 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 265 $[M+H]^+$.

Intermedio 79: Preparación de N-(5-amino-4-cloro-2-metilfenil)metanosulfonamida

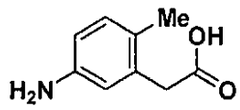


Se calentó a reflujo una mezcla del Intermedio 79A (175 mg, 0,66 mmol), cinc (432 mg, 6,61 mmol), cloruro de amonio (354 mg, 6,61 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5,0 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua, $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando el Intermedio 79 (149 mg, al 96%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 0,453 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol

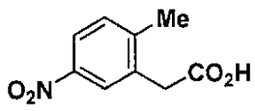
acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 235 $[M+H]^+$. El Intermedio 79 se usó en la síntesis del Ejemplo 243.

INTERMEDIO 80

Ácido 2-(5-amino-2-metilfenil)acético

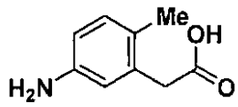


Intermedio 80A: Preparación de ácido 2-(2-metil-5-nitrofenil)acético



Se añadió una solución de ácido 2-*o*-tolilacético (3,54 g, 23,6 mmol) en DCM (12 ml) a una mezcla pre-enfriada de ácido sulfúrico concentrado (10 ml, 188 mmol) y ácido nítrico al 90% (1 ml, 22,4 mmol) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se aclaró con agua y se concentró. El sólido se trituró con éter y se filtró, obteniendo el Intermedio 80A (2,4 g, al 42%) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,62 (1 H, s a), 8,13 (1 H, d, *J* = 2,51 Hz), 8,04 (1 H, dd, *J* = 8,28, 2,51 Hz), 7,47 (1 H, d, *J* = 8,53 Hz), 3,80 (2 H, s), 2,34 (3 H, s).

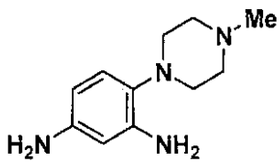
Intermedio 80: Preparación de ácido 2-(5-amino-2-metilfenil)acético



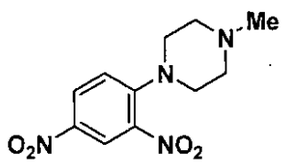
El Intermedio 80 se preparó a partir del Intermedio 80A siguiendo las condiciones de hidrogenación empleadas en la preparación del Intermedio 70. HPLC: Tr = 0,705 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 166 $[M+H]^+$. El Intermedio 80 se usó en la síntesis del Ejemplo 224.

INTERMEDIO 81

4-(4-Metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina



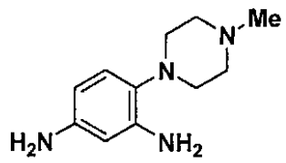
Intermedio 81A: 1-(2,4-Dinitrofenil)-4-metilpiperazina



A 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno (1 g, 5,37 mmol) se le añadió lentamente 1-metilpiperazina (1,615 g, 16,12 mmol). Se añadió $NaHCO_3$ acuoso diluido y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice ISCO (24 g, gradiente por etapas de DCM en MeOH al 10%/DCM), dando el Intermedio 81 (1,4 g, al 98%) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC: Tr = 1,032 min

(columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 267 $[M+H]^+$.

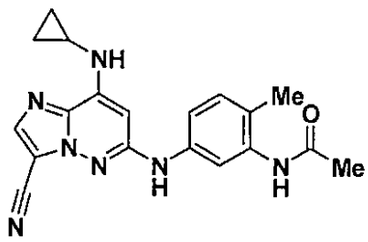
Intermedio 81: 4-(4-Metilpiperazin-1-il)benceno-1,3-diamina



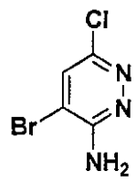
El Compuesto 81 se preparó a partir de 81A de manera similar a la del Intermedio 70. HPLC: Tr = 0,228 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 207 $[M+H]^+$. El Intermedio 81 se usó en la síntesis de los Ejemplos 92 y 94.

EJEMPLO 1

N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



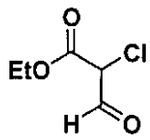
1A: Preparación de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina



1A

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 6-cloropiridazin-3-amina (3,92 g, 30,3 mmol), bicarbonato sódico (5,08 g, 60,5 mmol) y etanol (20 ml). A la solución resultante se le añadió gota a gota bromo (1,559 ml, 30,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 times). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío, dando 1A (4,5 g, rendimiento del 71,3%). HPLC: Tr = 1,25 min (columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). Metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 4 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 207,88 $[M+H]^+$.

1B: Preparación de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo

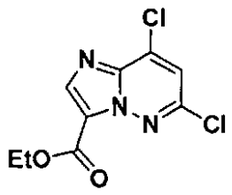


1B

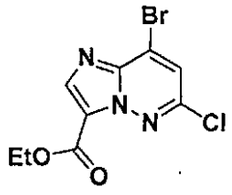
A un matraz se le añadieron sodio (4,45 g, 194 mmol) y etanol (56,5 ml, 968 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que todos los productos metálicos se disolvieron. Se añadió éter dietílico (100 ml) seguido de la adición lenta de formiato de etilo (17,2 ml, 213 mmol) y

cloroacetato de etilo (22,79 ml, 213 mmol) en forma de una solución en éter dietílico (100 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante que se había formado se filtró, se lavó con éter y se disolvió en agua. La capa acuosa se acidificó con HCl (1 N) a pH 4 y el producto se extrajo con éter dietílico (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, dando 1B (4,5 g, rendimiento del 15,4%).

1C: Preparación de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo y 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo



y



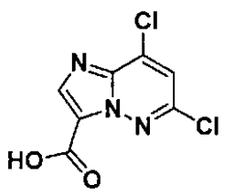
1C-1 **1C-2**

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 1B (4,33 g, 28,8 mmol) y 1A (5 g, 24,0 mmol). La solución se calentó a 90°C durante 16 horas. La solución se inactivó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 10%/DCM; columna de 80 g), dando una mezcla de 1C-1 y 1C-2 (2,1 g, rendimiento del 29%).

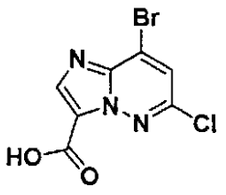
1C-1: HPLC: Tr = 2,54 min (columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 4 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 256,96 $[M+H]^+$.

1C-2: HPLC: Tr = 2,63 min (columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 4 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 303,92 $[M+H]^+$.

1D: Preparación de ácido 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico y ácido 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico



y



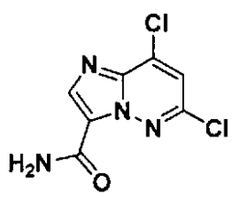
1D-1 **1D-2**

A un vial se le añadió la mezcla de 1C (300 mg, 0,98 mmol) en metanol (10 ml). A esta mezcla se le añadió HCl 6 N (1,64 ml, 9,85 mmol). La solución se calentó a 90°C durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, y el producto se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa combinada se acidificó con HCl (1 N) a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío, dando una mezcla de 1D-1 y 1D-2 (150 mg, al 55%).

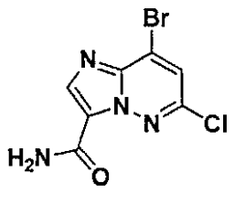
1D-1: HPLC: Tr = 1,67 min (columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 4 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 231,87 $[M+H]^+$.

1D-2: HPLC: Tr = 1,81 min (columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 4 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 275,79 $[M+H]^+$.

1E: Preparación de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida y 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida



y



1E-1 **1E-2**

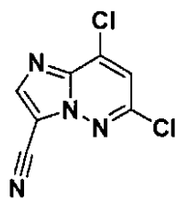
Un matraz de 1 l se cargó con una mezcla de 1D-1 y 1D-2 (10 g, 36,2 mmol) y DCM (100 ml). Se añadió DMF (0,280 ml, 3,62 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (72,3 ml, 145 mmol). La reacción resultante se calentó a 45ºC durante 2 horas y después se concentró a sequedad. El cloruro de ácido en bruto se recogió en 1,4-dioxano (100 ml) y se trató con amonio (amonio 0,5 N en THF) en THF (72,3 ml, 36,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió más cantidad de amonio en THF (72,3 ml, 36,2 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El material en bruto se suspendió en agua (100 ml) y se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida, produciendo una mezcla de 1E-1 y 1E-2 (8,7 g, al 87%).

1E-1: HPLC: Tr = 2,08 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm); EM (EN): m/z = 231 $[M+H]^+$.

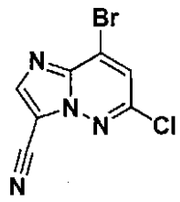
1E-2: HPLC: Tr = 2,20 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado

a 220 nm); EM (EN): m/z = 275 $[M+H]^+$.

1F: Preparación de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo y 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



y



1F-1 **1F-2**

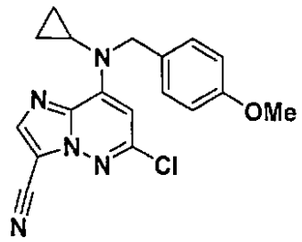
Una suspensión de 1D-1 y 1D-2 (8,7 g, 31,6 mmol) en $CHCl_3$ (500 ml) se trató con $POCl_3$ (35,3 ml, 380 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 días. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado frío (1 l). Se añadió Na_2CO_3 sólido hasta que se consiguió un pH neutro. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (1 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad, produciendo una mezcla de 1F-1 y 1F-2 en forma de un polvo de color amarillo (5,6 g, al 68,9%).

1F-1: HPLC: Tr = 2,53 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm); EM (EN): m/z = 213 $[M+H]^+$.

1F-2: HPLC: Tr = 2,67 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm); EM (EN): m/z = 258,9 $[M+H]^+$.

1G: Preparación de 6-cloro-8-(ciclopropil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-

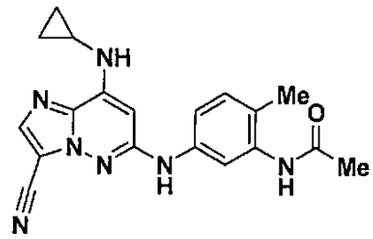
b]piridazina-3-carbonitrilo



1G

A una solución de 1F-1 y 1F-2 y N-(4-metoxibencil)ciclopropanamina (1, 4,13 g, 23,30 mmol) en THF (155 ml) a temperatura ambiente se le añadió DIEA (4,1 ml, 23,3 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido en bruto se secó a presión reducida durante una noche. El sólido en bruto se agitó en MeOH durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con MeOH. El sólido se secó a presión reducida, produciendo 1G (5,17 g, 14,03 mmol, rendimiento del 90%) en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC: Tr = 4,26 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 354,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1: Preparación de N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida

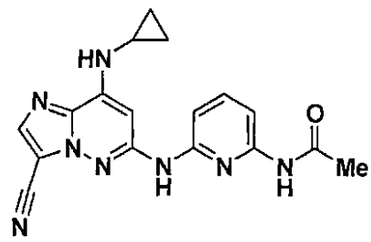


Se puso DMA (1,5 ml) en un vial de 1 dram con un tapón de goma revestido con teflón y el disolvente se desgasificó burbujeando argón a través de él durante 10 minutos. Se añadieron en una porción 1G (0,15 g, 0,42 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (0,104 g, 0,636 mmol), yoduro de cobre (I) (0,040 g, 0,212 mmol), xantphos (0,049 g, 0,085 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,039 g, 0,042 mmol) y la suspensión se bombeó/purgó tres veces con argón. Después, el recipiente se calentó a 125°C durante 45 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración a través de CELITE® y lavándolos con THF. Después, el filtrado se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración produjeron un sólido de color castaño, que se trituró en DCM y se enfrió a 0°C. El precipitado resultante se filtró y se lavó con DCM frío. El filtrado se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, del 0% en EtOAc/DCM al 60% en EtOAc/DCM, columna de 24 g, 30 ml/min, gradiente de 20 min, explorado a 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El material aislado por cromatografía y el sólido se combinaron, se suspendieron en DCM (3 ml) y se trataron con trietilsilano (0,68 ml, 4,24 mmol) y TFA (0,3 ml). Después de 30 minutos, la suspensión se enfrió en un baño de hielo y se filtró. El sólido se suspendió en EtOAc (20 ml) y se agitó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). Después de 30 minutos, el sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y EtOAc y se secó durante una noche al vacío, produciendo el Ejemplo 1 (0,154 g, 0,422 mmol, al 100%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC:

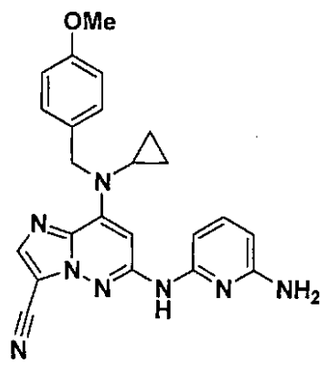
Tr = 3,496 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 362,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,64 (2 H, s), 7,11 (1 H, d, *J* = 8,03 Hz), 6,25 (1 H, s), 2,52-2,55 (1 H, m), 2,15 (3 H, s), 2,06 (3 H, s), 0,75-0,82 (2 H, m), 0,61-0,68 (2 H, m).

EJEMPLO 2

N-(6-(3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)piridin-2-il)acetamida



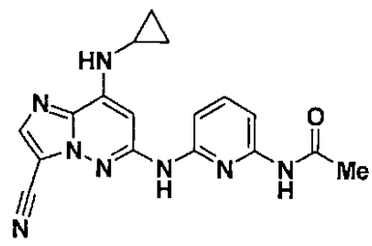
2A: Preparación de 6-(6-aminopiridin-2-ilamino)-8-(ciclopropil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



2A

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con DME (1,5 ml) y se purgó con argón. Después, el recipiente se cargó en una porción con 1G (0,050 g, 0,14 mmol), piridina-2,6-diamina (0,039 g, 0,35 mmol), carbonato de cesio (0,184 g, 0,57 mmol), yoduro de cobre (I) (0,013 g, 0,071 mmol), Xantphos (0,016 g, 0,028 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,013 g, 0,014 mmol). La suspensión resultante se bombeó/purgó con argón tres veces. El tapón se puso en el recipiente y la suspensión se calentó a 125°C durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó a 30 ml/min con un gradiente de 20 min del 100% en DCM al 60% en EtOAc/DCM, controlado a 254 nm, produciendo 2A (0,014 g, rendimiento del 23%) en forma de un sólido de color castaño. HPLC: Tr = 3,62 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 427,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19-8,28 (1 H, m), 7,41 (1 H, s), 7,03-7,12 (3 H, m), 6,96-7,03 (1 H, m), 6,79-6,86 (2 H, m), 6,13 (1 H, s), 5,49 (2 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,49-3,65 (3 H, m), 2,45 (1 H, d, *J* = 3,78 Hz), 0,91-0,98 (2 H, m), 0,74 (2 H, m).

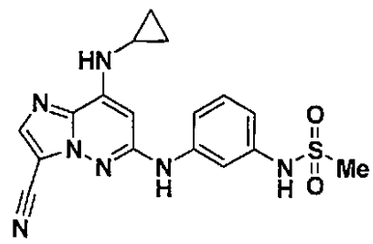
Ejemplo 2: Preparación de N-(6-(3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)piridin-2-il)acetamida



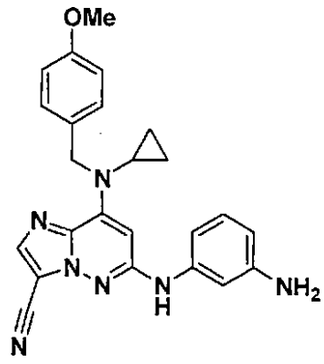
Se suspendió 2A (0,014 g, 0,033 mmol) en ácido acético (3 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido acético (3,72 µl, 0,039 mmol). La solución de color amarillo transparente resultante se calentó a reflujo durante 30 min. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua lentamente hasta que se formó un precipitado. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, después se disolvió en THF y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno para retirar el $AcOH/H_2O$ residual. El intermedio resultante se secó al vacío durante 1 hora, después se disolvió en TFA (0,4 ml) y se añadió inmediatamente trietilsilano (0,021 ml, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron mediante una corriente de nitrógeno y el sólido se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparatoria usando una columna YMC ODS C-18 (30 x 250 mm), B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % de inicio de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 30 min (tiempo de proceso total: 37 min), caudal 25 ml/min, control a 254 nm. Tr = 27,582 min. Las fracciones se concentraron y se liofilizaron durante una noche, produciendo el Ejemplo 2 (0,005 g, rendimiento del 32%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 3,14 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 349,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,00 (1 H, s), 9,65 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 1,51 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 7,81 Hz), 7,58 (2 H, d, J = 8,06 Hz), 6,93 (1 H, s), 2,55-2,64 (1 H, m), 2,10 (3 H, s), 0,74-0,82 (2 H, m), 0,60-0,70 (2 H, m).

EJEMPLO 3

N-(3-(3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)fenil)metanosulfonamida



3A: Preparación de 6-(3-aminofenilamino)-8-(ciclopropil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

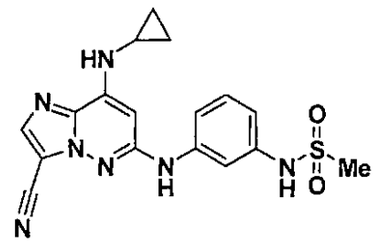


3A

Se cargó un vial de 1 dram con 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano (1,5 ml) y se purgó durante 10 min con argón. Después, el recipiente se cargó en una porción con 1G (0,100 g, 0,28 mmol), benceno-1,3-diamina (0,037 g, 0,34 mmol), carbonato de cesio (0,368 g, 1,13 mmol), yoduro de cobre (I) (0,027 g, 0,14 mmol), Xantphos (0,033 g, 0,057 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,026 g, 0,028 mmol). La suspensión resultante se calentó a 125°C durante una noche. La suspensión se filtró a través de una frita de porosidad media y el sólido se lavó

con THF. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Después, los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparatoria usando una columna YMC ODS C-18 (30 x 250 mm), B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % de inicio de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente 60 min, caudal 25 ml/min, controlado a 220 nm. Tr = 53,697 min. Las fracciones apropiadas se concentraron y se liofilizaron a sequedad, produciendo 3A (11 mg, rendimiento del 9%). HPLC: Tr = 3,68 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 426,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3: Preparación de N-(3-(3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)fenil)metanosulfonamida.

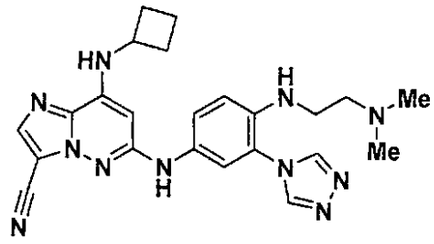


A una solución de 3A (0,011 g, 0,026 mmol) en THF (0,5 ml) a 0°C se le añadieron piridina (6,27 µl, 0,078 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,2 µl, 0,028 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron

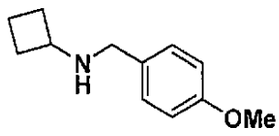
sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en TFA (0,5 ml) y se añadió trietilsilano (0,041 ml, 0,26 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron en una corriente de nitrógeno, el material en bruto se disolvió en DCM/EtOAc (1:1) y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó a 30 ml/min con un gradiente de 15 min del 100% en DCM al 40% en EtOAc/DCM. El Ejemplo 3 se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (5 mg, rendimiento del 52%). HPLC: Tr = 3,52 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 383,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,71 (1 H, s), 9,35 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, *J* = 1,76 Hz), 7,69 (1 H, dd, *J* = 8,18, 1,38 Hz), 7,33 (1 H, t, *J* = 2,01 Hz), 7,24 (1 H, t, *J* = 8,06 Hz), 6,77 (1 H, dd, *J* = 7,55, 1,76 Hz), 6,26 (1 H, s), 3,00 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (1 H, m), 0,75 - 0,83 (2 H, m), 0,62 - 0,68 (2 H, m).

EJEMPLO 4

8-(Ciclobutilamino)-6-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



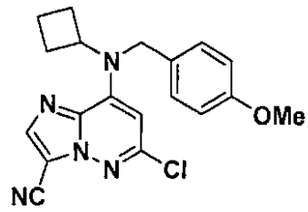
4A: Preparación de *N*-(4-metoxibencil)ciclobutanamina



4A

Se agitaron 4-metoxibenzaldehído (5,63 ml, 46,4 mmol) y ciclobutanamina (3,3 g, 46,4 mmol) en diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente. Después de 45 min, se añadió perclorato de magnesio (0,231 g, 2,320 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se trató con Na_2SO_4 (2 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se disolvió en metanol (40 ml), se enfrió a 0ºC y se añadió $NaBH_4$ (1,6 g, 69,6 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron, aislando 4A (8,5 g, rendimiento del 82%) en forma de un aceite transparente. HPLC: Tr = 0,82 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 192,6 $[M+H]^+$.

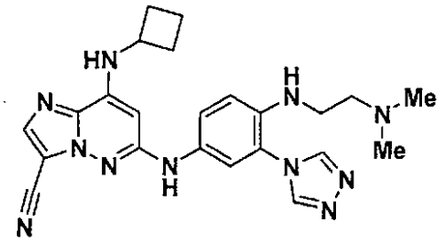
4B: Preparación de 6-cloro-8-(ciclobutil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



4B

Se calentó una mezcla de 1F (500 mg, 1,94 mmol), 4A (464 mg, 2,43 mmol) y DIEA (0,509 ml, 2,91 mmol) en DMF (0,5 ml) a 80°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se trituró con metanol, aislando 4B (582 mg, rendimiento del 77%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 2,02 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 367,98 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: Preparación de 8-(ciclobutilamino)-6-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

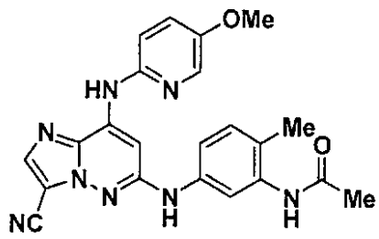


Una suspensión de 4B (79 mg, 0,22 mmol), Intermedio 36 (50 mg, 0,20 mmol) y (1-metil-2,2-difenilciclopropil)fosfina de di-*terc*-butilo (14,3 mg, 0,041 mmol) en tolueno (1 ml) se purgó con nitrógeno y se añadieron dímero de cloruro de alilpaladio (II) (7,4 mg, 0,020 mmol) y *terc*-butóxido sódico (23,4 mg,

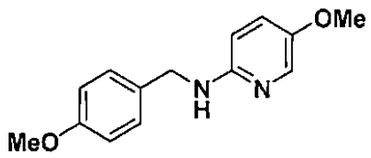
0,244 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró, después se recogió en agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se disolvió en dicloroetano (4 ml) y se trató con trietilsilano (0,5 ml) y TFA (1 ml). Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró, después se purificó usando HPLC de fase inversa y se liofilizó a partir de HCl 1 N, aislando el Ejemplo 4 (8 mg, rendimiento del 7,1%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 1,38 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 458,17 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,77 (2 H, s), 8,26 (1 H, d, *J* = 2,75 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,56 (1 H, dd, *J* = 8,94, 2,52 Hz), 7,10 (1 H, d, *J* = 8,71 Hz), 5,91 (1 H, s), 4,11 (1 H, t, *J* = 7,79 Hz), 3,58 (2 H, t, *J* = 5,96 Hz), 3,41 (2 H, t, *J* = 5,96 Hz), 2,87-3,01 (6 H, m), 2,39-2,65 (2 H, m), 2,02-2,21 (2 H, m), 1,84-2,00 (2 H, m).

EJEMPLO 5

N-(5-(3-Ciano-8-(5-metoxipiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida



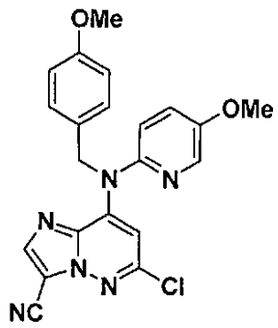
5A: Preparación de 5-metoxi-N-(4-metoxibencil)piridina-2-amina.



5A

Se preparó 5A a partir de 4-metoxibenzaldehído y 5-metoxipiridin-2-amina siguiendo el procedimiento empleado para la recuperación de 4A. HPLC: Tr = 1,30 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min): EM (EN): m/z = 244,9 $[M+H]^+$.

5B: Preparación de 6-cloro-8-((5-metoxipiridin-2-il)(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo.

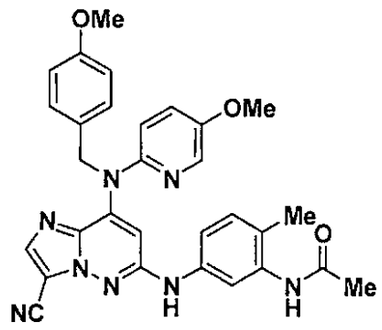


5B

A una mezcla de 1F (100 mg, 0,47 mmol) y 5A (138 mg, 0,56 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió gota a gota KHMDS (1,13 ml, solución 0,5 molar) a 0ºC. Después de 10 minutos, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente = del 0% al 100%, hexanos en

acetato de etilo en 12 min), dando 5B (156 mg, rendimiento del 63,2%). HPLC: Tr = 1,13 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min). EM (EN): m/z = 421,0 $[M+H]^+$.

5C: Preparación de *N*-(5-(3-ciano-8-((5-metoxipiridin-2-il)(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida

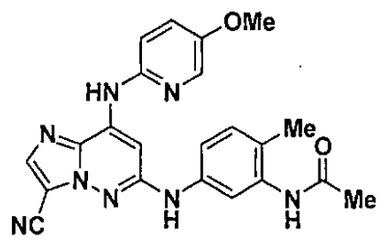


5C

Una mezcla de 5B (60 mg, 0,14 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (46,8 mg, 0,29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,1 mg, 0,014 mmol), Xantphos (18,2 mg, 0,031 mmol), yoduro de cobre (I) (13,6 mg, 0,071 mmol) y Cs_2CO_3 (186 mg, 0,57 mmol) en DMA (1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 125°C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4OH al 15%, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (gradiente = hexanos al 0%-100% en acetato de etilo en 12 min), aislando 5C (47,5 mg, rendimiento del 60,7%). HPLC: Tr = 3,805 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm).

EM (EN): m/z = 549,2 $[M+H]^+$.

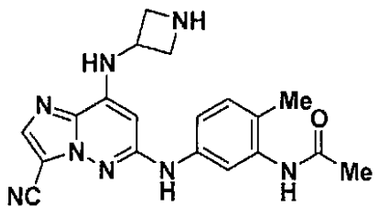
Ejemplo 5: Preparación de N-(5-(3-ciano-8-(5-metoxipiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida



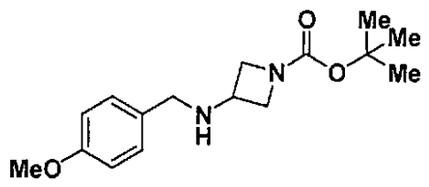
Una solución de 5C (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con trietilsilano (0,03 ml, 0,19 mmol) seguido de TFA (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1,5 horas, se concentró y se purificó con HPLC de fase inversa y se liofilizó con HCl 1,0 N, produciendo el Ejemplo 5 (21,9 mg, rendimiento del 37,1%). EM (EN): m/z = 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,88 (1 H, s), 9,42 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, *J* = 2,38, 1,13 Hz), 7,60-7,69 (2 H, m), 7,44-7,47 (2 H, m), 7,10 (1 H, d, *J* = 8,28 Hz), 3,80 (3 H, s), 2,12 (3 H, s), 2,03 (3 H, s).

EJEMPLO 6

N-(5-((8-(3-Azetidinilamino)-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



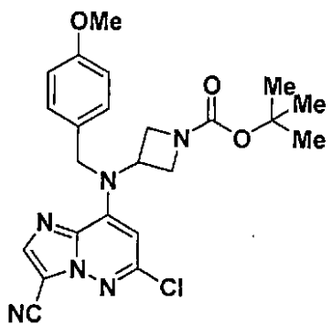
6A: Preparación de 3-(4-metoxibencilamino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.



6A

Se preparó 6A a partir de 4-metoxibenzaldehído y 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de 4A. HPLC: Tr = 3,0 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min). EM (EN): m/z = 293,9 $[M+H]^+$.

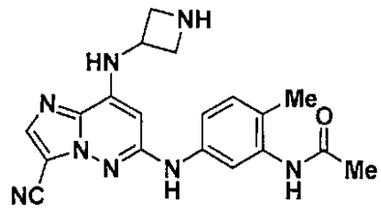
6B: Preparación de 3-((6-cloro-3-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 1F (100 mg, 0,47 mmol) en THF (5 ml) se trató con 6A (274 mg, 0,94 mmol) y DIEA (0,246 ml, 1,41 mmol) y se calentó a 70°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El

residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, columna de sílice (12 g, gradiente = 12 min, del 100% en hexanos al 70% en acetato de etilo/hexanos), proporcionando 6B (142,8 mg, 0,305 mmol, rendimiento del 64,90%) en forma de un sólido de color castaño. HPLC: Tr = 4,55 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 5 min; caudal de 4 ml/min). EM (EN): m/z = 469,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6: Preparación de *N*-(5-(8-(azetidin-3-ilamino-3-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-2- metilfenil)acetamida

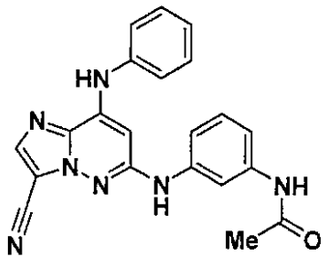


Una mezcla de 6B (50 mg, 0,11 mmol), *N*-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (35,0 mg, 0,213 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,76 mg, 10,7 μmol), xantphos (13,6 mg, 0,023 mmol), yoduro de cobre (I) (10,2 mg, 0,053 mmol) y Cs_2CO_3 (139 mg, 0,43 mmol) en DMA (1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 125°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4OH al 15%, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El aceite resultante se disolvió en DCM (1 ml), se trató con Et_3SiH (0,1 ml) y TFA (0,1 ml) y se calentó a 60°C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó con HCl 1,0 N, aislando el Ejemplo 6 (18,0 mg, al 37,6%). HPLC: Tr = 9,610 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 15 min, controlado a 220 nm). EM (EN):

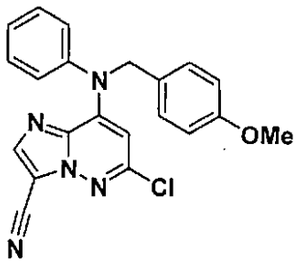
m/z = 377,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,25 (1 H, s), 9,24 (1 H, s), 9,10 (1 H, s a), 8,89 (1 H, s a), 8,17 (1 H, s), 7,57-7,63 (2 H, m), 7,11 (1 H, d), 5,91 (1 H, s), 4,56 (1 H, s a), 4,19-4,27 (2 H, m), 4,09-4,18 (2 H, m), 2,14 (3 H, s), 2,05 (3 H, s).

EJEMPLO 7

N-(3-(3-Ciano-8-(fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)fenil)acetamida



7A: Preparación de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

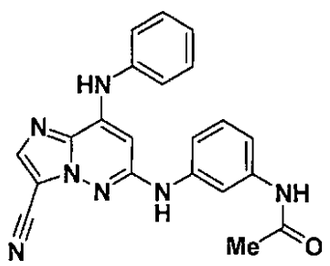


7A

Una solución de 1F (0,200 g, 0,94 mmol) y *N*-(4-metoxibencil)anilina (0,210 g, 0,99 mmol) en THF (9,4 ml) se enfrió a 0°C. Después, se añadió gota a gota *terc*-butóxido potásico (solución 1,0 M, 1,03 ml, 1,03 mmol) mediante una jeringa. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0°C y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se

diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en 24 g de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (SiO_2) que se eluyó a 30 ml/min con un gradiente de 20 min del 100% en hexanos al 15% en EtOAc/hexanos (controlado a 254 nm). La concentración de las fracciones apropiadas produjo 7A (0,13 g, rendimiento del 33%) en forma de un sólido de color pardo claro. HPLC: Tr = 4,5 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 390,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 (1 H, s), 7,45 (2 H, t, J = 7,68 Hz), 7,36 (1 H, t, J = 7,43 Hz), 7,22-7,30 (2 H, m), 7,17 (2 H, d, J = 8,81 Hz), 6,77-6,84 (2 H, m), 5,91 (1 H, s), 5,78 (2 H, s), 3,68 (3 H, s).

Ejemplo 7: Preparación de N-(3-(3-ciano-8-(fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)fenil)acetamida

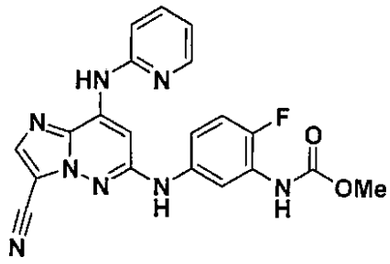


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con DME (1,5 ml) y se purgó con argón durante 10 min. Se añadieron en una porción 7A (0,046 g, 0,31 mmol), carbonato de cesio (0,209 g, 0,641 mmol), yoduro de cobre (I) (0,012 g, 0,064 mmol), Xantphos (0,015 g, 0,026 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,012 g, 0,013 mmol) y el recipiente se bombeó/purgó tres veces con argón. Después, el

recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 125ºC durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó a 30 ml/min con un gradiente de 15 min del 100% en DCM al 50% en EtOAc/DCM (controlado a 254 nm). Las fracciones se concentraron, se disolvieron en TFA (0,4 ml) y se añadió inmediatamente trietilsilano (0,082 ml, 0,513 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se formó un precipitado de color gris y la reacción se filtró, produciendo el Ejemplo 7 (0,047 g, rendimiento del 73%) en forma de un sólido de color gris. HPLC: Tr = 3,928 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4, al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 384,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,88 (1 H, s), 9,49 (1 H, s), 9,28 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, *J* = 6,29 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,40-7,47 (4 H, m), 7,15-7,25 (2 H, m), 6,97 (1 H, s), 6,57 (1 H, s), 2,04 (3 H, s).

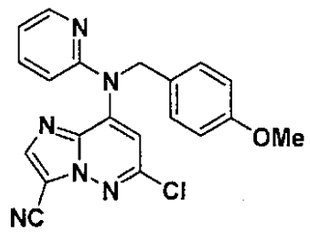
EJEMPLO 8

(5-((3-Ciano-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de metilo



8A: Preparación de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(2-piridinil)amino)imidazo[1,2-

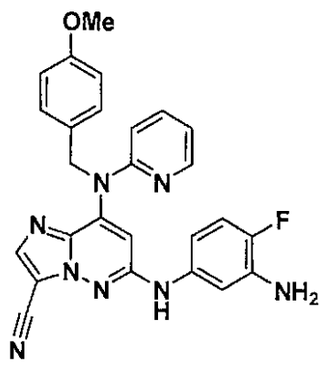
b]piridazina-3-carbonitrilo



8A

Se preparó 8A a partir de una mezcla de 1F y N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de 5B. HPLC: Tr = 3,881 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 391,0 $[M+H]^+$.

8B: Preparación de 6-(3-amino-4-fluorofenilamino)-8-((4-metoxibencil)(piridin-2-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



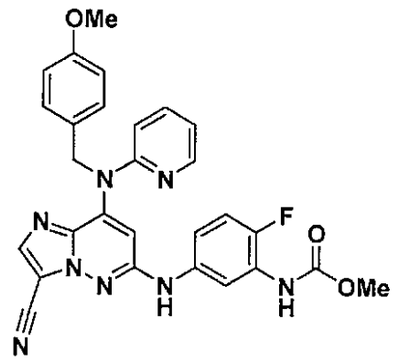
8B

Una solución del Intermedio 59 (70,7 mg, 0,384 mmol) en DME desgasificado (5 ml) se trató con 8A (75 mg, 0,192 mmol), Xantphos (24,4 mg, 0,042 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (11,03 mg, 0,019 mmol), carbonato de cesio (250 mg, 0,768 mmol) y yoduro de cobre (I) (18,3 mg, 0,096

mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 125°C durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, DCM al 50% en acetato de etilo/DCM, columna de 40 g, gradiente de 40 min), produciendo 8B (82 mg, rendimiento del 89%).

HPLC: Tr = 3,71 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm); EM (EN): m/z = 481,1 $[M+H]^+$.

8C: Preparación de 5-(3-ciano-8-((4-metoxibencil)(piridin-2-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-fluorofenilcarbamato de metilo

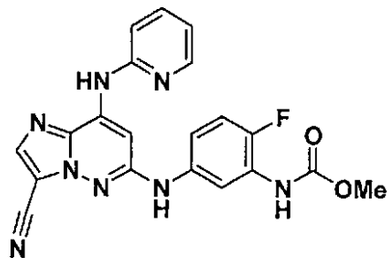


8C

Una solución de 8B (82 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml) se trató con DIEA (0,039 ml, 0,22 mmol), seguido de cloroformiato de metilo (0,048 ml, 0,62 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida

(SiO_2, DCM al 20% en acetato de etilo/DCM, columna de 24 g, gradiente de 40 min), produciendo 8C (15 mg, al 16,3%). HPLC: Tr = 3,98 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 539,2 $[M+H]^+$.

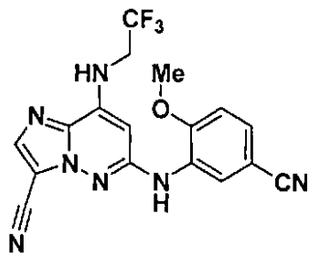
Ejemplo 8: Preparación de 5-(3-ciano-8-(piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-fluorofenilcarbamato de metilo



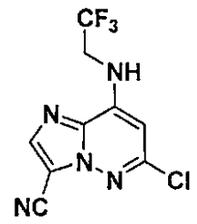
Se calentó una solución de 8C (15 mg, 0,028 mmol) en trietilsilano (0,044 ml, 0,279 mmol) y TFA (0,5 ml, 0,028 mmol) a 45°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto de reacción en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 μm de 30 x 250 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, 25 ml/min, gradiente de 40 min, controlado a 254 nm), produciendo el Ejemplo 8 (3,2 mg, al 20,3%).HPLC: Tr = 4,04 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm); EM (EN): m/z = 419,1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

6-((5-Ciano-2-metoxifenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



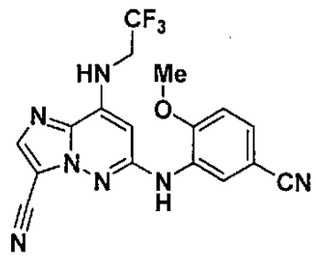
9A: Preparación de 6-cloro-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



9A

Se preparó 9A a partir de una mezcla de 1F y 2,2,2-trifluoroetanamina siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de 4A. HPLC: Tr = 0,88 min (BEH C18 de 2,1 x 50 mm, 1,7 µ, de 0 a 100 B en 1 min con 0,5 min de tiempo de retención, caudal = 1 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: agua al 100%/TFA al 0,1%; Disolvente B: ACNI al 100%/TFA al 0,1%). EM (EN): m/z = 276,1 $[M+H]^+$.

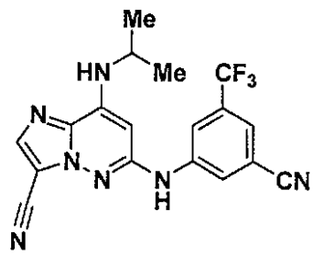
Ejemplo 9: Preparación de 6-((5-ciano-2-metoxifenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



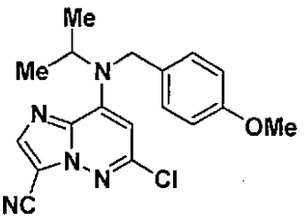
Una mezcla de 9A (100 mg, 0,36 mmol), 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (108 mg, 0,73 mmol) y (1-metil-2,2-difenilciclopropil)fosfina de di-*terc*-butilo (25,6 mg, 0,073 mmol) en tolueno (1 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadieron dímero de cloruro de alilpaladio (II) (13,3 mg, 0,036 mmol) y *terc*-butóxido sódico (41,8 mg, 0,435 mmol), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en DMSO/metanol y se purificó por HPLC de fase inversa (PHENOMENEX® Luna Axia 5 micras de 30 x 250 mm) de B al 20% (Disolvente B = MeOH al 90%-H_2O al 10%-TFA al 0,1%) a B al 100% en (Disolvente A = MeOH al 10%-H_2O al 90%-TFA al 0,1%) en 15 min), obteniendo el Ejemplo 9 (9,9 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 5,4%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 0,95 min (BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 µ, B del 0 al 100 en 1 min con 0,5 min de tiempo de retención, caudal = 1 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: agua al 100%/TFA al 0,1%; Disolvente B: ACNI al 100%/TFA al 0,1%). EM (EN): m/z = 388,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (1 H, d, *J* = 1,94 Hz), 8,67 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,03-8,12 (1 H, m), 7,41-7,55 (1 H, m), 7,24 (1 H, d, *J* = 8,32 Hz), 6,75 (1 H, s), 4,06-4,17 (2 H, m), 4,00 (3 H, s).

EJEMPLO 10

6-(3-Ciano-5-(trifluorometil)fenilamino)-8-(isopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



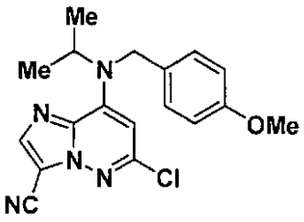
10A: Preparación de 6-cloro-8-(isopropil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



10A

Se preparó 10A a partir de una mezcla de 1F y N-(4-metoxibencil)propan-2-amina siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de 1G. HPLC: Tr = 4,27 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 356,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: Preparación de 6-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenilamino)-8-(isopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

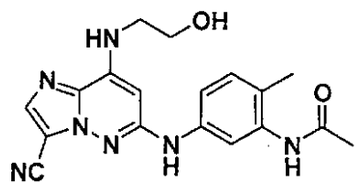


Se puso una solución de 3-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (0,078 g, 0,42 mmol) en DMA (1 ml) en un vial de 1 dram con un tapón de goma revestido de teflón y el disolvente se purgó con argón. Se añadieron en una porción 10A (0,100 g, 0,281 mmol), carbonato de cesio (0,366 g, 1,124 mmol), yoduro de cobre (I) (0,027 g, 0,141 mmol), Xantphos (0,033 g, 0,056 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,026 g, 0,028 mmol) y la suspensión se bombeó/purgó tres veces con argón. Después, el recipiente se calentó a 125°C durante 45 min. Los sólidos se retiraron por filtración a través de CELITE® y se lavaron con THF. El filtrado de color pardo oscuro se concentró a presión reducida y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, en hexanos al 40% en EtOAc/hexanos, columna de 12 g, 30 ml/min, gradiente de 20 min, controlado a 254 nm). Las fracciones se concentraron, se disolvieron en DCM (1 ml) y se trataron con trietilsilano (0,45 ml, 2,8 mmol) y TFA (0,3 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 min, los volátiles se retiraron por una corriente de nitrógeno. El residuo se trituró con MeOH, formando un precipitado de color blanco. El sólido se aisló por filtración, se lavó con MeOH y se suspendió en 1:1 de HCl 1 N/MeCN y se liofilizó, produciendo el Ejemplo 10, (0,081 g, rendimiento del 68,3%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC:

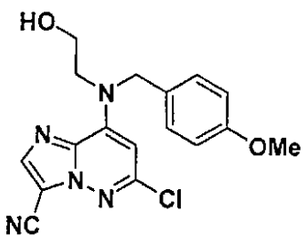
Tr = 4,35 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 386,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,98 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,48 (1 H, d, *J* = 8,03 Hz), 5,94 (1 H, s), 2,52-2,55 (1 H, m), 1,28 (6 H, d, *J* = 6,27 Hz).

EJEMPLO 11

N-(5-(3-Ciano-8-(2-hidroxietilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida



11A: Preparación de 6-cloro-8-((2-hidroxietil)(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo

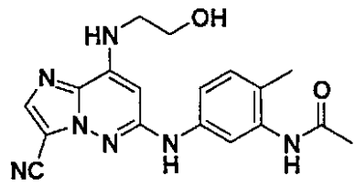


11A

Se preparó 11A a partir de 2-((4-metoxibencil)amino)etanol y una mezcla de 1F siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de 4A. HPLC: Tr = 3,64 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN):

m/z = 358,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11: Preparación de *N*-(5-(3-ciano-8-(2-hidroxietilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida

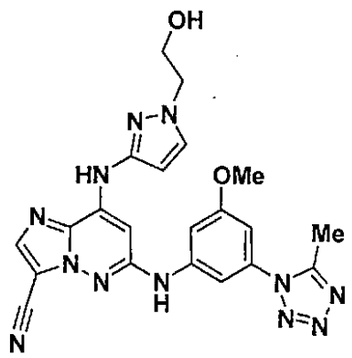


Una mezcla de 11A (50 mg, 0,14 mmol), *N*-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (45,9 mg, 0,28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,80 mg, 0,014 mmol), Xantphos (17,79 mg, 0,031 mmol), yoduro de cobre (I) (13,31 mg, 0,070 mmol) y carbonato de cesio (182 mg, 0,56 mmol) en DMA (1,0 ml) se purgó con nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se agitó a 125°C en un vial cerrado herméticamente durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con NH_4OH al 20%, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter y se aisló por filtración. El sólido obtenido se suspendió en DCM (2 ml), se trató con trietilsilano (0,1 ml, 0,63 mmol) y TFA (0,1 ml, 1,3 mmol) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó con HCl 1,0 N, produciendo el Ejemplo 11 (15,0 mg, rendimiento del 26,7%). HPLC: Tr = 11,424 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 15 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 366,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 7,62 (2 H, s), 7,26 - 7,37 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, *J* = 8,03 Hz), 5,99 (1 H, s), 4,92 (1 H, t, *J* = 5,40 Hz), 3,65 (2 H, c, *J* =

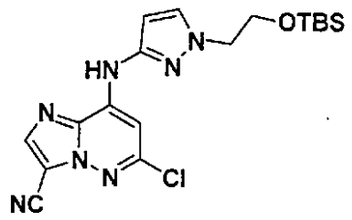
5,77 Hz), 3,22 - 3,42 (2 H, m), 2,15 (3 H, s), 2,01 - 2,13 (3 H, m).

EJEMPLO 12

8-((1-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



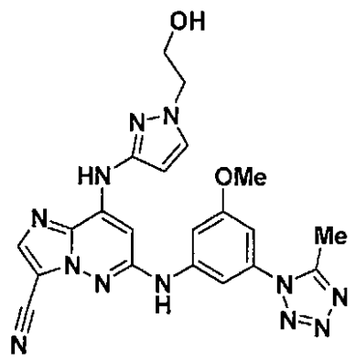
12A: Preparación de 8-((1-(2-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



12A

Se preparó 12A a partir de una mezcla de 1F y 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-1*H*-pirazol-3-amina siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de 4A. HPLC: Tr = 4,26 min (columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 4 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 418,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: Preparación de 8-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

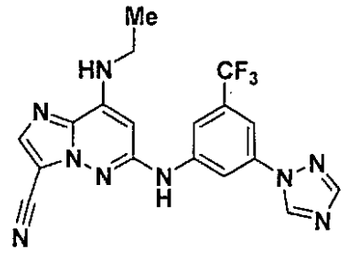


Una suspensión de 12A (39 mg, 0,093 mmol), 3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)anilina (28,7 mg, 0,14 mmol) y di-*terc*-butil(1-metil-2,2-difenilciclopropil)fosfina (6,58 mg, 0,019 mmol) en tolueno (0,75 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadieron dímero de cloruro de alilpaladio (II) (3,41 mg, 9,3 µmol) y *terc*-butóxido sódico (10,76 mg, 0,11 mmol), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua (50 ml), se extrajo con isopropanol al 10%/diclorometano (3 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente por etapas, acetato de etilo del 20 al 50%/hexanos para dar acetato de etilo puro). Las fracciones se concentraron, se disolvieron en diclorometano (2 ml) y se trataron con TFA (2 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró, se purificó usando HPLC de fase inversa, y se liofilizó con HCl 1,0 N, aislando el Ejemplo 12, (2,1 mg, rendimiento del 3,84%) en forma de un sólido de color castaño. HPLC: Tr = 1,65 min

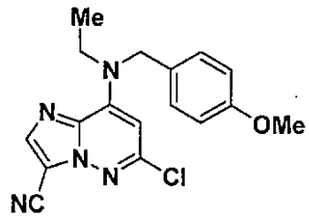
(PHENOMENEX® Luna 5 micras C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 473,06 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_3) δ ppm 8,03 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, *J* = 1,83 Hz), 7,51 (1 H, s), 7,47 (1 H, s), 6,68-6,89 (1 H, m), 6,13 (1 H, d, *J* = 2,29 Hz), 4,23 (2 H, t, *J* = 5,27 Hz), 3,97 (2 H, t, *J* = 5,27 Hz), 3,94 (3 H, s), 2,69 (3 H, s).

EJEMPLO 13

8-(Etilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



13A: Preparación de 6-cloro-8-(etil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo

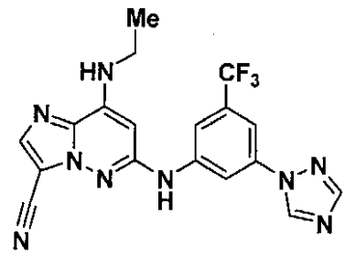


13A

Se preparó 13A a partir de *N*-(4-metoxibencil)etanamina y una mezcla de 1F siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de 4A. HPLC: Tr = 1,88 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm,

metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 341,9 $[M+H]^+$.

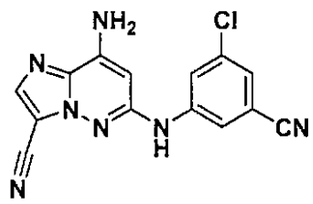
Ejemplo 13: Preparación de 8-(etilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



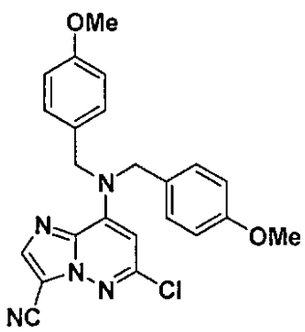
Una mezcla de 13A (100 mg, 0,29 mmol), Intermedio 1 (100 mg, 0,44 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26,8 mg, 0,029 mmol), carbonato de cesio (381 mg, 1,17 mmol), yoduro de cobre (I) (27,9 mg, 0,15 mmol) y Xantphos (33,9 mg, 0,059 mmol) en DMA (2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 125°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y se lavó con metanol al 30%/cloroformo. El filtrado se concentró y se disolvió en dicloroetano (4 ml) y se trató con trietilsilano (0,3 ml) y TFA (1 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DMSO (1 ml) y metanol (1 ml), se purificó usando HPLC de fase inversa y se liofilizó con HCl 1,0 N, aislando el Ejemplo 13, en forma de un sólido de color castaño (20 mg, rendimiento del 15,2%). HPLC: Tr = 1,9 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 414,98 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,26 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 7,41-7,87 (4 H, m), 7,14 (1 H, s), 5,27 (1 H, s), 2,87-3,50 (2 H, m), 2,57-2,79 (1 H, m), 0,58 (3 H, t, *J* = 7,10 Hz).

EJEMPLO 14

8-Amino-6-((3-cloro-5-cianofenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



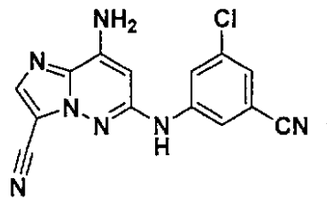
14A: Preparación de 8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



14A

Se preparó 14A a partir de una mezcla de 1F y N-(4-metoxibencil)-1-(4-metoxifenil)metanamina siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de 4A. HPLC: Tr = 1,13 min (BEH C18 de 2,1 x 50 mm, 1,7 µ, B del 0 al 100 en 1 min con 0,5 min de tiempo de retención, caudal = 1 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: agua al 100%/TFA al 0,1%; Disolvente B: ACNI al 100%/TFA al 0,1%). EM (EN): m/z = 434,2 $[M+H]^+$.

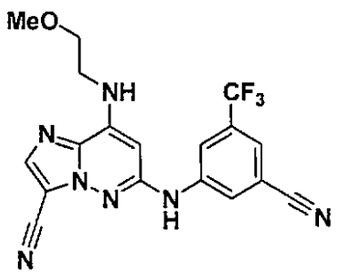
Ejemplo 14: Preparación de 8-amino-6-((3-cloro-5-cianofenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



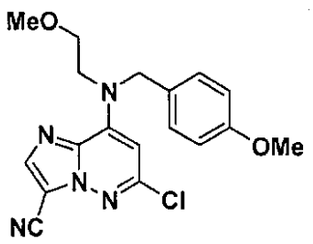
Una mezcla de 14A (100 mg, 0,23 mmol), carbonato de cesio (225 mg, 0,69 mmol), yoduro de cobre (I) (21,95 mg, 0,12 mmol), 3-amino-5-clorobenzonitrilo (38,7 mg, 0,25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,10 mg, 0,023 mmol) y Xantphos (29,3 mg, 0,051 mmol) en DMA (2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 125°C. Después de 13 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de un tapón de gel de sílice (20 g) y se lavó con MeOH al 10% en DCM. El filtrado se concentró, se trituró con agua y el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida, se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con trietilsilano (0,64 ml) y TFA (1,3 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en MeOH/DMSO y se purificó por HPLC (PHENOMENEX® Luna Axia 5 micrómetros de 30 x 100 mm) de B al 30% (Disolvente B = MeOH al 90%-H_2O al 10%-TFA al 0,1%) a B al 100% en A (Disolvente A = MeOH al 10%-H_2O al 90%-TFA al 0,1%) en 15 min), aislando el Ejemplo 14 (9 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 12,61%) en forma de un sólido de color pardo claro. HPLC: Tr = 0,88 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 2 min, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm). EM (EN): m/z = 310,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,71 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,14 (1 H, t, *J* = 2,01 Hz), 7,97-8,07 (1 H, m), 7,46-7,57 (1 H, m), 7,28 (2 H, s a), 6,04 (1 H, s).

EJEMPLO 15

6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



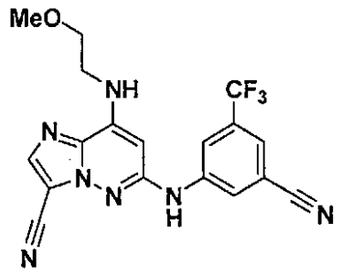
15A: Preparación de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



15A

Se preparó 15A a partir de 2-metoxi-*N*-(4-metoxibencil)etanamina y 1F siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de 1G. HPLC: Tr = 3,20 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 372,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15: Preparación de 6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

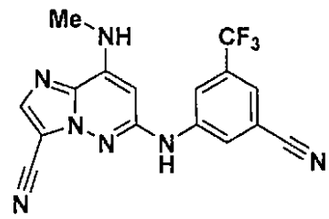


Se puso una solución de 3-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (0,075 g, 0,40 mmol) en DMA (1 ml) en un vial de 1 dram con un tapón de goma revestido con teflón y el disolvente se purgó con argón. Se añadieron en una porción 15A (0,100 g, 0,269 mmol), carbonato de cesio (0,351 g, 1,076 mmol), yoduro de cobre (I) (0,026 g, 0,134 mmol), Xantphos (0,031 g, 0,054 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,025 g, 0,027 mmol) y la suspensión se bombeó/purgó tres veces con argón. El recipiente se calentó a 125°C durante 45 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración a través de CELITE® y se lavaron con THF. El filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, en hexanos al 40% en EtOAc/hexanos, columna de 12 g, 30 ml/min, gradiente de 20 min, controlado a 254 nm). Las fracciones se concentraron, se disolvieron en DCM (1 ml) y se trataron con trietilsilano (0,430 ml, 2,7 mmol) y TFA (0,3 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, los volátiles se retiraron mediante una corriente de nitrógeno y el residuo se trituró con MeOH. El sólido se aisló por filtración, se suspendió en 1:1 HCl 1 N/MeCN y se liofilizó durante una noche,

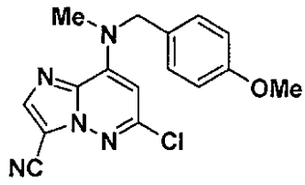
proporcionando el Ejemplo 15, (0,080 g, 0,181 mmol, rendimiento del 67,3%) en forma de un sólido de color gris. HPLC: Tr = 4,160 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 402,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,98 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 5,99 (1 H, s), 3,54-3,62 (2 H, m), 3,40-3,52 (2 H, m), 3,30 (3 H, s).

EJEMPLO 16

6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



16A: Preparación de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo

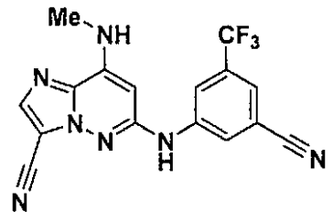


16A

Se preparó 16A a partir de 1F y 1-(4-metoxifenil)-*N*-metilmetanamina siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de 1G. HPLC: Tr = 3,12 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol

acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 328,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16: Preparación de 6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

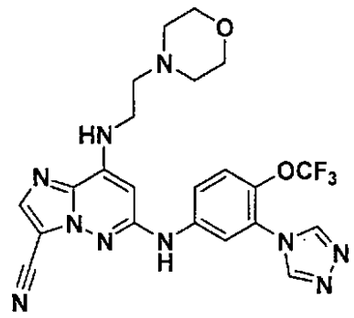


Una mezcla de 16A (80 mg, 0,24 mmol), 3-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (68,1 mg, 0,37 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22,35 mg, 0,024 mmol), xantphos (28,2 mg, 0,049 mmol), yoduro de cobre (I) (23,2 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (318 mg, 0,976 mmol) en DMA (0,8 ml) se purgó con N_2 y después se calentó a 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (5 ml). La mezcla se cargó sobre un lecho corto de gel de sílice y eluyendo con MeOH al 10%/DCM. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (XTERRA® C-8 de 20 x 100 mm, acetonitrilo acuoso al 40-90% que contenía TFA al 0,1%, gradiente de 15 min, controlado a 254 nm). La fracción deseada se concentró. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con Et_3SiH (200 µl) y TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se trituró con DMF y metanol, se filtró y se lavó con un disolvente mezclado de DCM y amonio 2 N en MeOH. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró, produciendo el Ejemplo 16 (47 mg, al 53%).

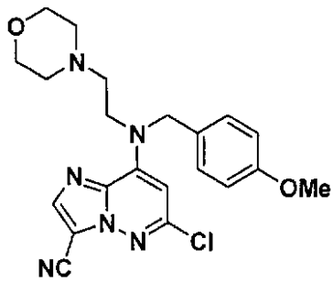
HPLC: Tr = 3,268 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 358 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 17

8-((2-(4-Morfolinil)etil)amino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



17A: Preparación de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(2-(4-morfolinil)etil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo

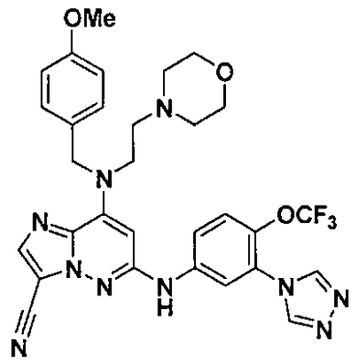


17A

Se preparó 17A a partir de 1F y N-(4-metoxibencil)-2-(4-morfolinil)etanamina siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de 1G. HPLC: Tr = 2,95 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-

90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 427,1 $[M+H]^+$.

17B: Preparación de 6-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenilamino)-8-((4-metoxibencil)(2-morfolinoetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

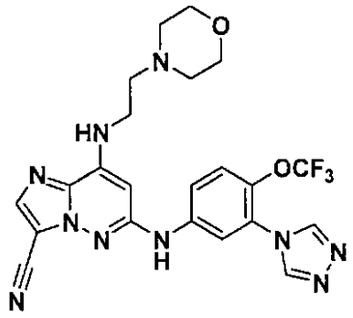


17B

Una solución de 17A (56 mg, 0,131 mmol) en DMA (2 ml) se trató con el Intermedio 30 (64,1 mg, 0,26 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,0 mg, 0,013 mmol), yoduro de cobre (I) (12,49 mg, 0,066 mmol), xantphos (15,2 mg, 0,026 mmol) y carbonato de cesio (214 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, se calentó a 125ºC durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución de LiCl al 10% (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, DCM al 10% en MeOH/DCM, columna de 24 g, gradiente de 30 min), produciendo 17B (73 mg, rendimiento del 88%). HPLC: Tr = 3,441 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm).

EM (EN): m/z = 635,2 $[M+H]^+$.

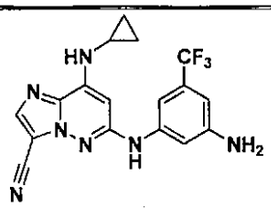
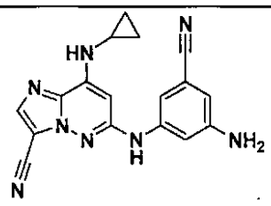
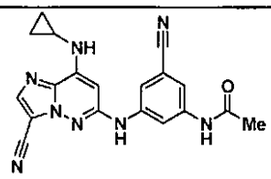
Ejemplo 17: Preparación de 8-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-6-((3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

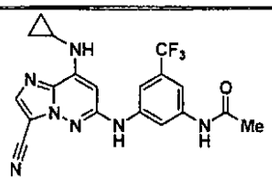
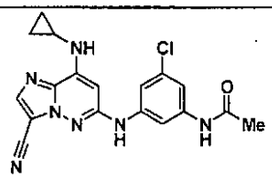
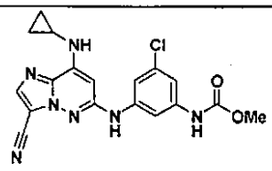
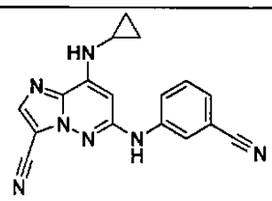


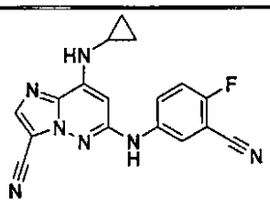
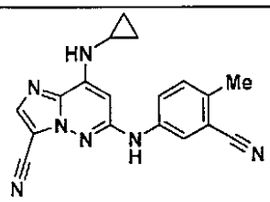
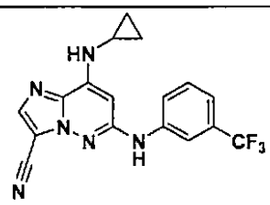
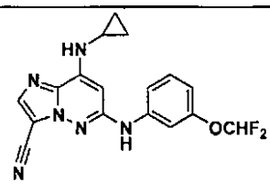
Una suspensión de 17B (73 mg, 0,12 mmol) en DCM (3 ml) se trató con trietilsilano (0,092 ml, 0,58 mmol), seguido de TFA (0,1 ml, 1,298 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El producto de reacción en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y DMF, se purificó por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 μm de 30 x 250 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, 25 ml/min, gradiente de 30 min, controlado a 254 nm) y se liofilizó con 1:1 de HCl 1 N:ACN, produciendo el Ejemplo 17 (8 mg, al 11,3%). HPLC: Tr = 2,995 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 515,2 $[M+H]^+$.

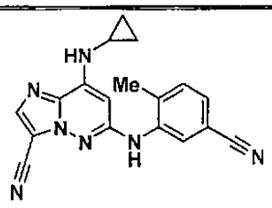
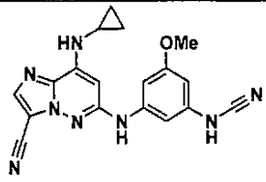
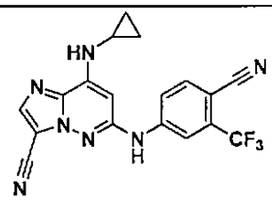
Los compuestos que se indican a continuación se prepararon mediante el procedimiento sintético similar al usado para los Ejemplos 1 a 17.

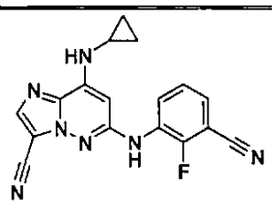
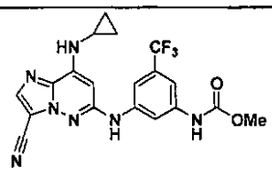
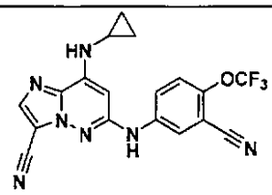
TABLA 9

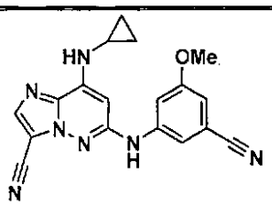
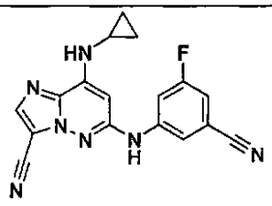
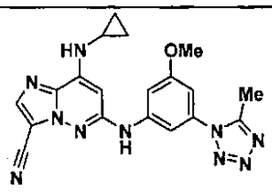
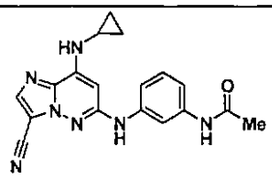
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
18		6-((3-Amino-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	374,1	1,57 [c]
19		6-((3-Amino-5-cianofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	331,1	1,48 [c]
20		N-(3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida	373,1	1,64 [c]

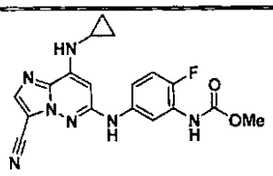
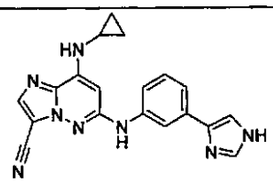
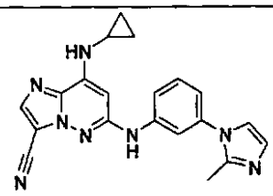
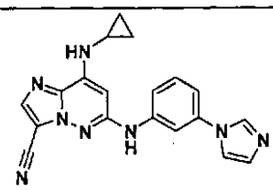
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
21		N-(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida	416,1	1,8 [c]
22		N-(3-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida	382,1	1,72 [c]
23		(3-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)carbamato de metilo	398,1	1,79 [c]
24		6-((3-cianofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	316,1	1,74 [c]

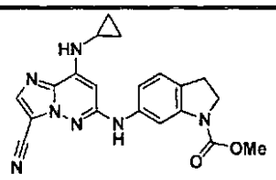
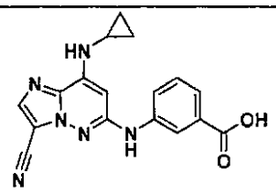
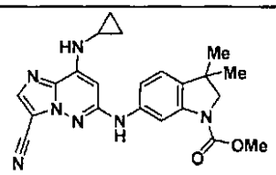
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
25		6-((3-ciano-4-fluorofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	334,1	1,81 c
26		6-((3-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	330,2	1,83 c
27		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	359,1	1,93 c
28		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	357,1	1,83 c

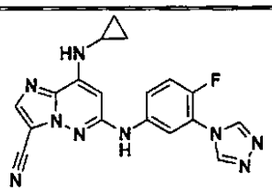
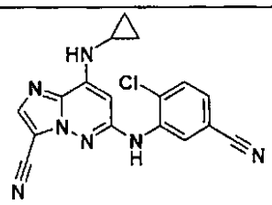
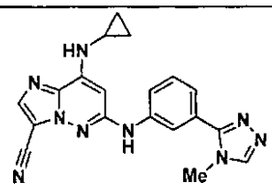
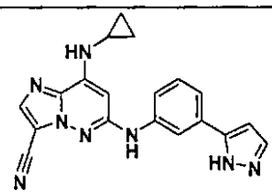
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
29		6-((5-ciano-2-metilfenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	330,2	1,69 [c]
30		(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-metoxifenil) cianamida	361,2	1,7 [c]
31		6-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	384,2	1,86 [c]

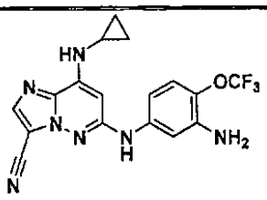
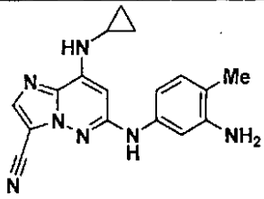
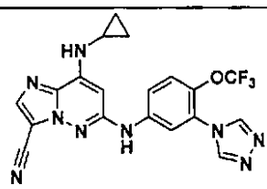
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
32		6-((3-ciano-2-fluorofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	334,1	1,76 [c]
33		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de metilo	432,1	1,76 [c]
34		6-((3-ciano-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	400,1	1,97 [c]

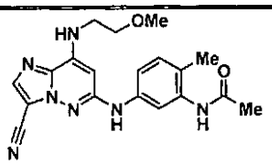
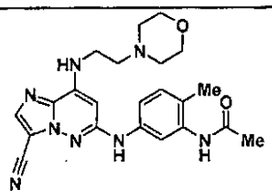
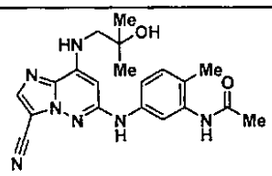
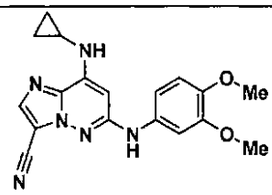
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
35		6-((3-ciano-5-metoxifenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	346,2	1,93 [c]
36		6-((3-ciano-5-fluorofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	334,1	1,86 [c]
37		8-(ciclopropilamino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	403,2	1,5 [c]
38		N-(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida	348,0	3,62 [a]

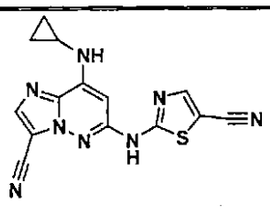
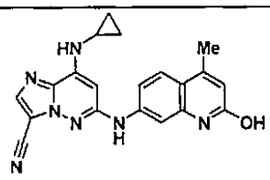
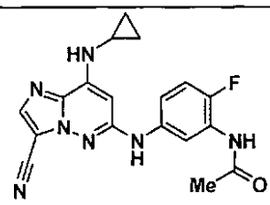
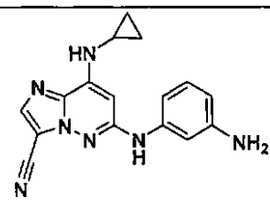
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
39		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-fluorofenil) carbamato de metilo	382,1	3,856 [a]
40		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1H-imidazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	357,1	3,313 [a]
41		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	371,1	3,116 [a]
42		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	357,1	3,186 [a]

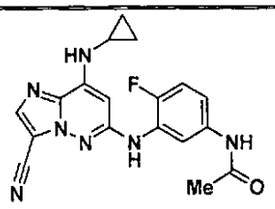
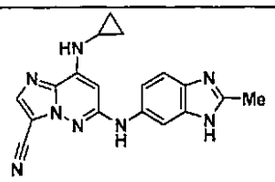
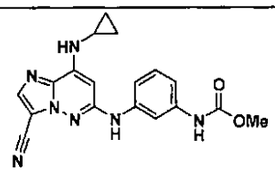
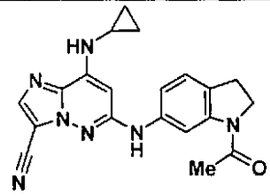
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
43		6-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-1-indolinacarboxilato de metilo	390,1	4,185 [a]
44		Ácido 3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)benzoico	335,2	3,816 [a]
45		6-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-3,3-dimetil-1-indolinacarboxilato de metilo	418,1	4,41 [a]

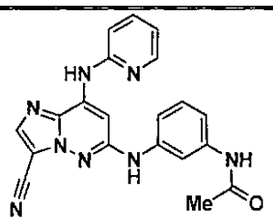
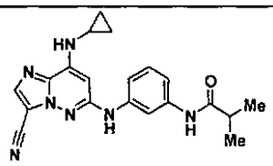
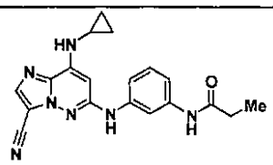
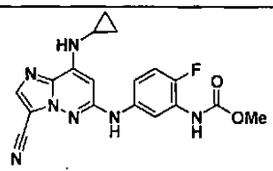
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
46		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	376,1	3,715 [a]
47		6-((2-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	350,1	3,996 [a]
48		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	372,1	3,341 [a]
49		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1H-pirazol-5-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	357,2	3,286 [a]

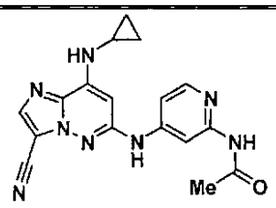
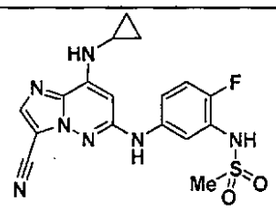
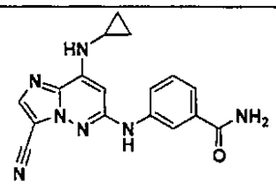
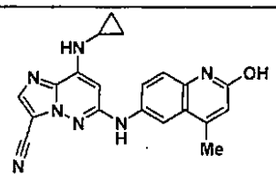
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
50		6-((3-Amino-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	390,1	3,973 [a]
51		6-((3-Amino-4-metilfenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	320,2	2,988 [a]
52		8-(Cicloropilamino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	442,1	3,915 [a]

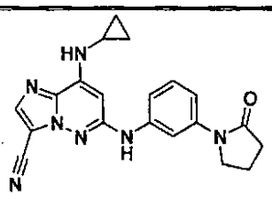
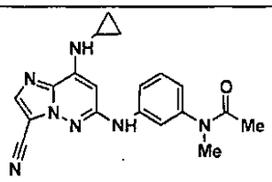
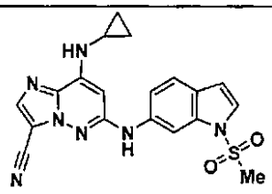
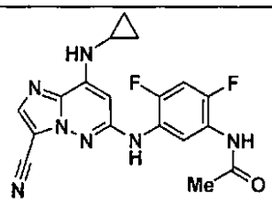
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
53		N-(5-((3-Ciano-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida	380	12,43 [b]
54		N-(5-((3-Ciano-8-((2-(4-morfolinil)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida	435,1	9,673 [d]
55		N-(5-((3-Ciano-8-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida	394,1	3,263 [a]
56		8-(Ciclopropilamino)-6-((3,4-dimetoxifenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	351,2	1,69 [c]

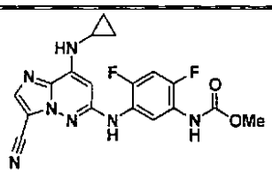
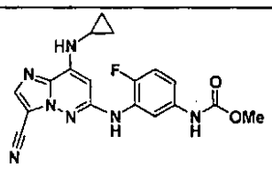
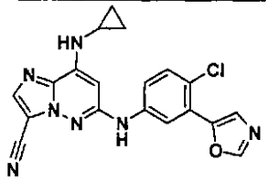
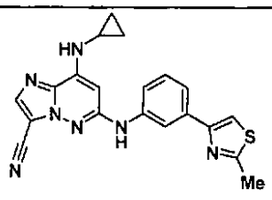
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
57		6-((5-Ciano-1,3-tiazol-2-il)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	323,1	1,67 [c]
58		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	372,0	3,961 [a]
59		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-fluorofenilo acetamida	366,0	3,595 [a]
60		6-((3-Aminofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	306,1	2,82 [a]

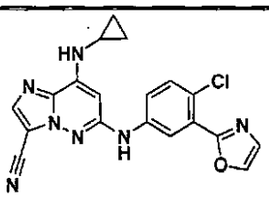
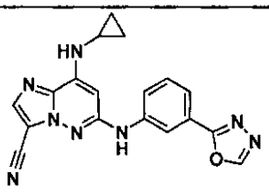
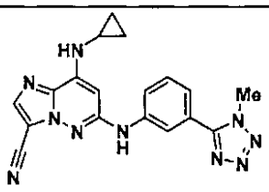
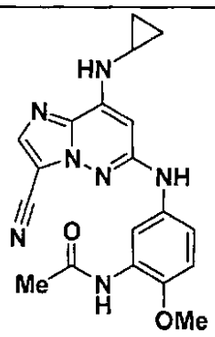
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
61		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-fluorofenil) acetamida	366,0	3,483 [a]
62		8-(Ciclopropilamino)-6-((2-metil-1H-bencimidazol-5-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	345,0	3,131 [a]
63		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)carbamato de metilo	364,1	3,788 [a]
64		6-((1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	374,1	3,931 [a]

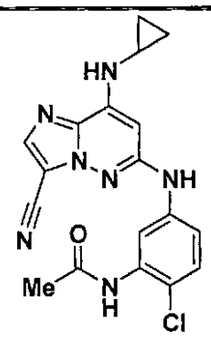
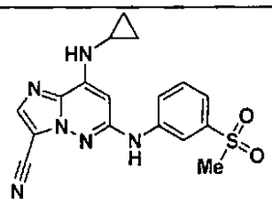
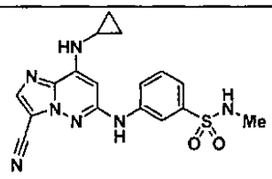
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
65		N-(3-((3-Ciano-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida	385,0	3,761 [a]
66		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)-2-metilpropanamida	376,1	3,863 [a]
67		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)propanamida	362,1	3,769 [a]
68		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-fluorofenil) carbamato de metilo	382,0	3,841 [a]

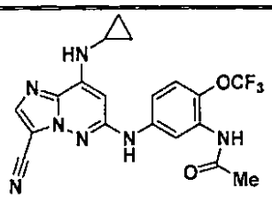
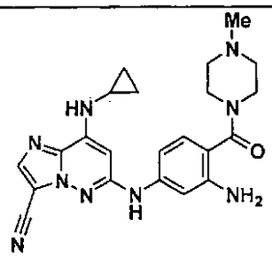
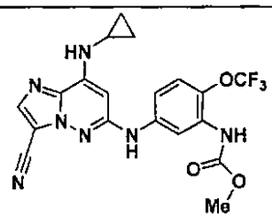
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
69		N-(4-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-piridinil) acetamida	349,1	2,965 [a]
70		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-fluorofenil) metanosulfonamida	402,0	3,56 [a]
71		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino) benzamida	334,1	3,496 [a]
72		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	372,1	4,093 [a]

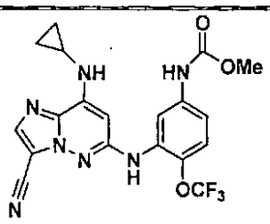
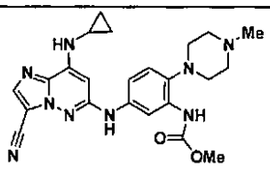
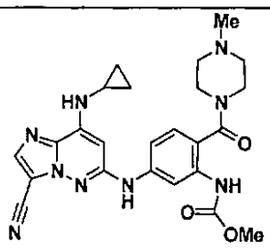
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
73		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(2-oxo-1-pirrolidinil) fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	374,1	3,978 [a]
74		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)-N-metilacetamida	362,1	3,858 [a]
75		8-(Ciclopropilamino)-6-((1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	408,1	3,956 [a]
76		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil) acetamida	384,1	3,481 [a]

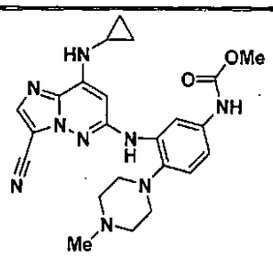
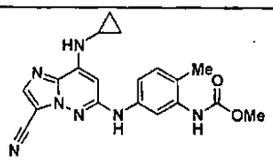
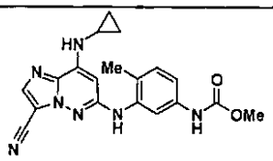
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
77		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil) carbamato de metilo	462	2,395 [a]
78		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-fluorofenil) carbamato de metilo	382,1	3,673 [a]
79		6-((4-Cloro-3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	392,1	4,368 [a]
80		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	388,1	4,271 [a]

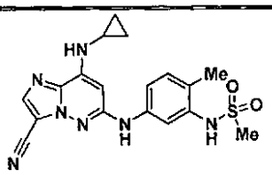
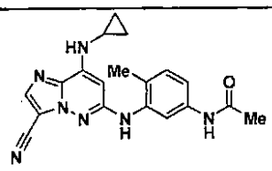
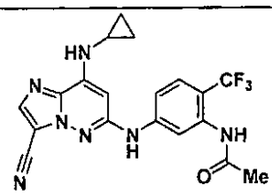
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
81		6-((4-Cloro-3-(1,3-oxazol-2-il)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	392,1	4,201 [a]
82		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	359,2	3,4 [a]
83		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	373,2	3,688 [a]
84		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metoxifenil) acetamida	378	2,492 [b]

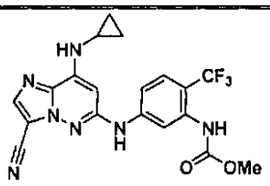
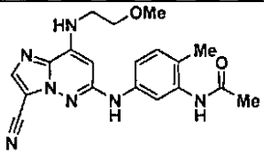
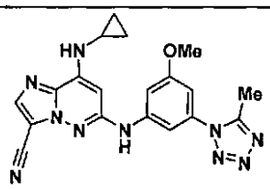
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
85		N-(2-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida	382	2,643 [b]
86		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(metilsulfonil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	401	2,675 [b]
87		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-metilbencenosulfonamida	384	2,405 [b]

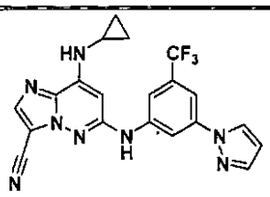
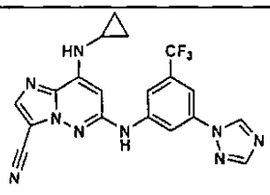
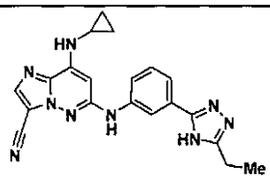
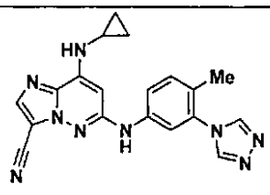
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
88		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-(trifluorometoxi) fenil)acetamida	432	3,098 [b]
89		6-((3-Amino-4-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	432,1	2,008 [b]
90		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-(trifluorometoxi) fenil)carbamato de metilo	448	3,298 [b]

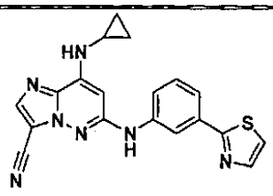
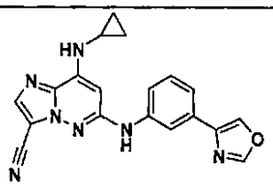
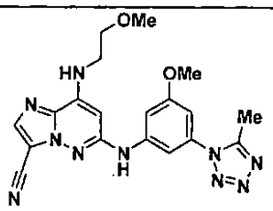
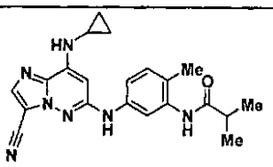
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
91		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-(trifluorometoxi) fenil)carbamato de metilo	448	3,136 [b]
92		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-(4-metil-1-piperazinil)fenil) carbamato de metilo	462	2,395 [b]
93		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)fenil)carbamato de metilo	490	2,272 [b]

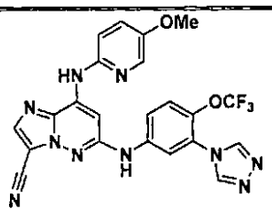
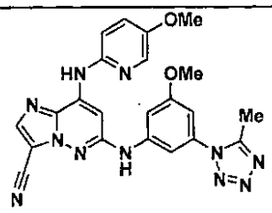
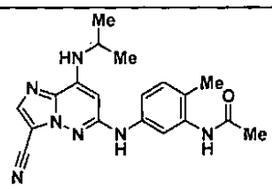
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
94		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil) carbamato de metilo	462	2,283 [b]
95		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil) carbamato de metilo	378	2,916 [b]
96		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-metilfenil) carbamato de metilo	378	2,891 [b]

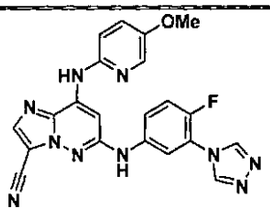
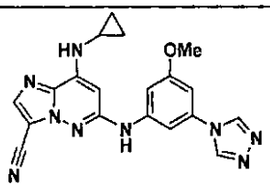
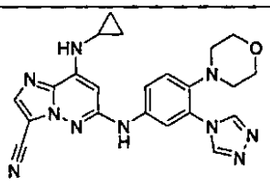
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
97		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil) metanosulfonamida	398	2,838 [b]
98		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-metilfenil)acetamida	362,20	2,66 [c]
99		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	416,10	2,94 [c]

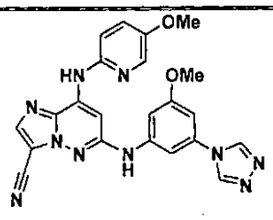
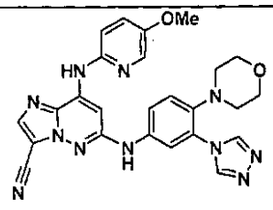
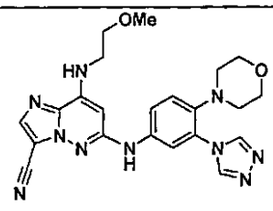
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
100		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-(trifluorometil)fenil)carbamato de metilo	432,10	3,22 [c]
101		N-(5-((3-Ciano-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida	380,00	12,434 [d]
102		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	403,17	1,5 [c]

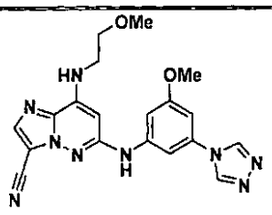
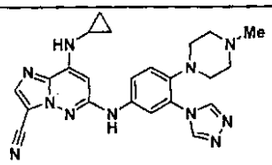
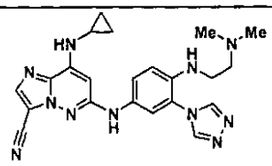
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
103		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	425,12	2,045 [c]
104		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	426,11	1,958 [c]
105		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(3-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	386,10	3,370 [a]
106		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	372,10	3,606 [a]

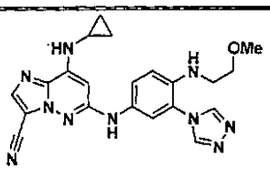
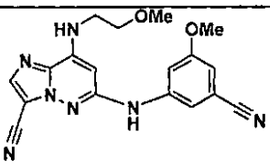
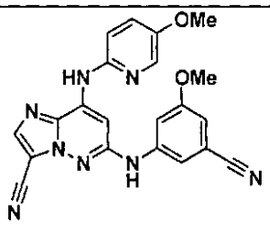
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
107		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1,3-tiazol-2-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	374,10	4,216 [a]
108		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1,3-oxazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	358,10	4,115 [a]
109		8-((2-Metoxietil)amino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	421,20	1,675 [c]
110		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanamida	390,30	3,753 [a]

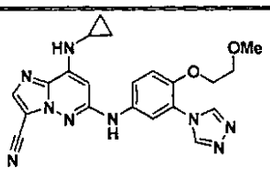
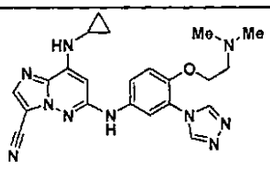
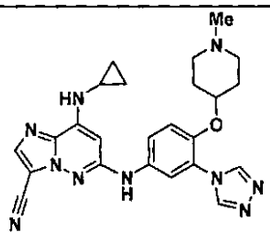
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
111		8-((5-Metoxi-2-piridinil)amino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	509,10	4,160 [a]
112		6-((3-Metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)-8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	470,06	1,918 [c]
113		N-(5-((3-Ciano-8-(isopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida	364,20	3,556 [a]

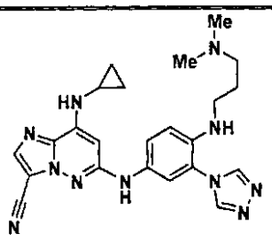
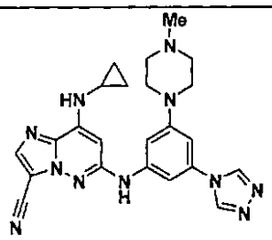
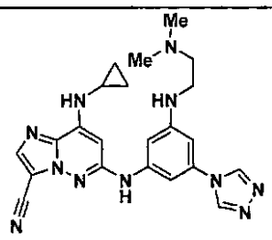
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
114		6-((4-Fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)-8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	443,04	1,755 [c]
115		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	388,10	3,815 [a]
116		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	443,00	3,638 [a]

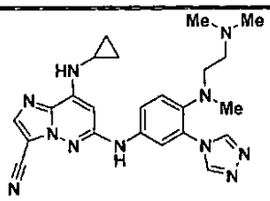
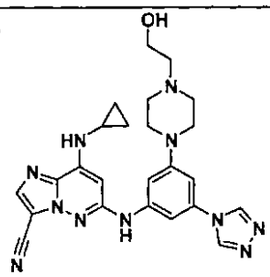
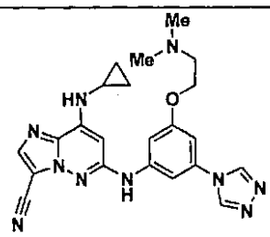
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
117		8-((5-Metoxi-2-piridinil)amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	455,10	4,118 [a]
118		8-((5-Metoxi-2-piridinil)amino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	510,20	3,951 [a]
119		8-((2-Metoxietil)amino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	461,20	3,445 [a]

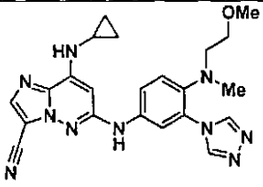
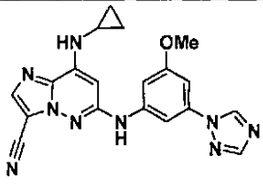
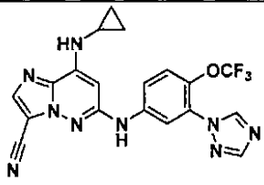
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
120		8-((2-Metoxietil)amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	406,10	3,628 [a]
121		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	456,10	2,883 [a]
122		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	444,10	2,800 [a]

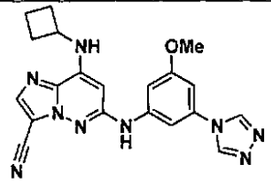
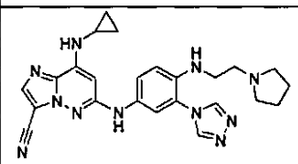
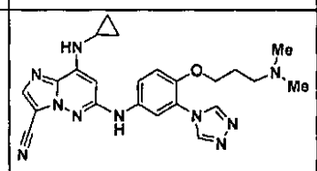
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
123		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((2-metoxietil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	431,10	3,561 [a]
124		6-((3-Ciano-5-metoxifenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	364,01	1,783 [c]
125		6-((3-Ciano-5-metoxifenil)amino)-8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	413,02	1,983 [c]

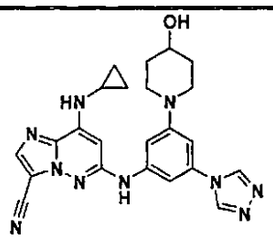
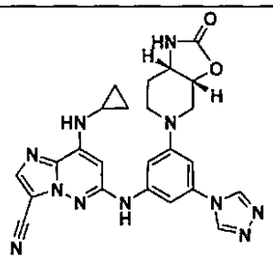
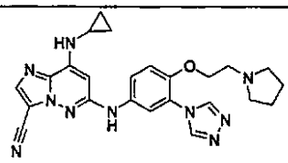
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
126		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(2-metoxietoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	432,00	3,666 [a]
127		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	445,10	2,905 [a]
128		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((1-metil-4-piperidinil)oxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	471,10	3,040 [a]

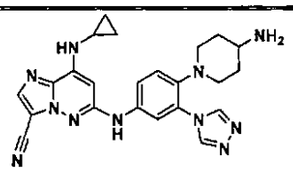
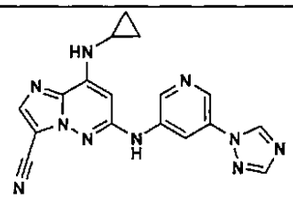
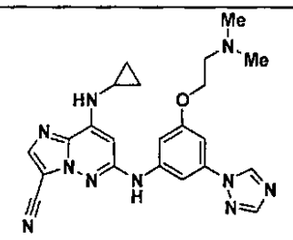
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
129		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	458,10	2,938 [a]
130		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	456,10	2,405 [b]
131		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-((2-(dimetilamino)etil)amino)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	444,10	2,440 [b]

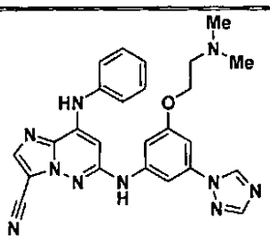
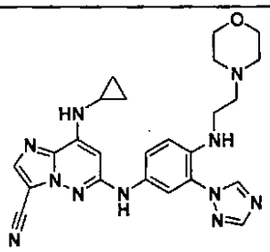
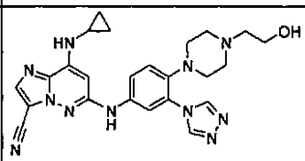
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
132		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	458,10	3,041 [a]
133		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	486,10	2,437 [b]
134		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	445,10	2,468 [b]

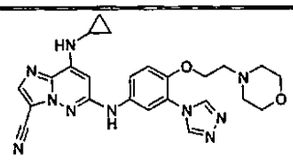
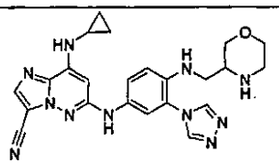
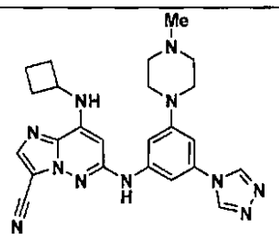
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
135		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((2-metoxietil)(metil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	445,10	3,791 [a]
136		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	387,98	1,803 [c]
137		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	441,91	1,793 [c]

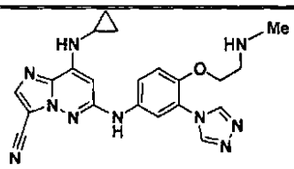
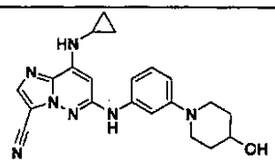
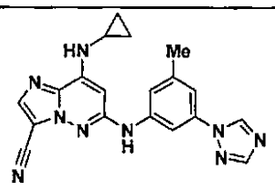
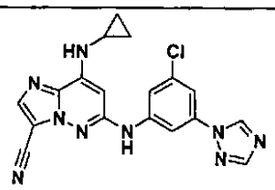
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
138		8-(Ciclobutilamino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	402,1	1,76 [c]
139		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((2-(1-pirrolidinil)etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	470,10	2,851 [a]
140		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(3-(dimetilamino) propoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	459,00	2,920 [a]

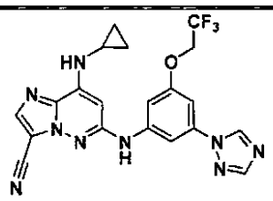
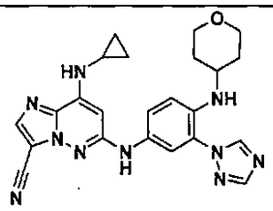
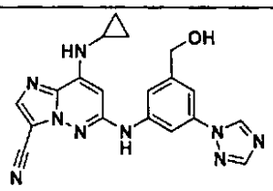
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
141		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	457,00	2,545 [b]
142		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-((3aR,7aS)-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(2H)-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	498,00	2,753 [b]
143		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	471,00	2,846 [a]

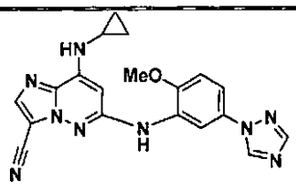
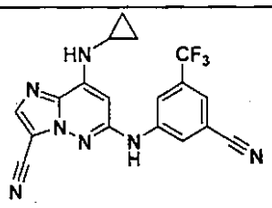
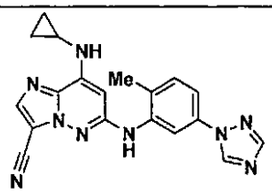
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
144		6-((4-(4-Amino-1-piperidinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	456,10	3,053 [c]
145		8-(Ciclopropilamino)-6-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	358,92	1,533 [c]
146		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	444,98	1,420 [c]

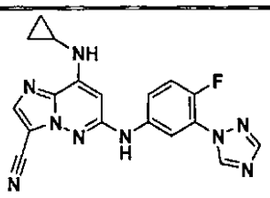
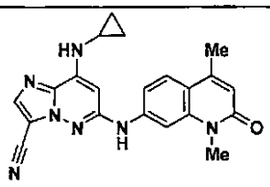
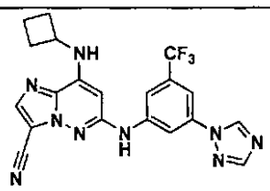
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
147		8-Anilino-6-((3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	481,22	1,532 [c]
148		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	486,22	1,310 [c]
149		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	486,10	2,825 [a]

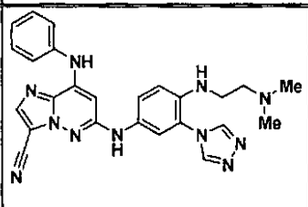
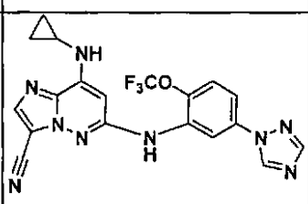
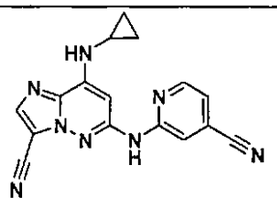
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
150		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(2-(4-morfolinil)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	487,10	2,836 [a]
151		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-((3-morfolinilmetil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	472,00	2,910 [a]
152		8-(Ciclobutilamino)-6-((3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	470,3	1,45 [c]

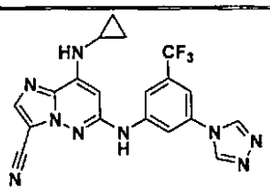
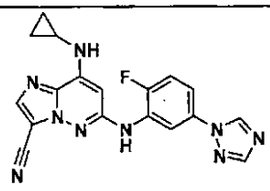
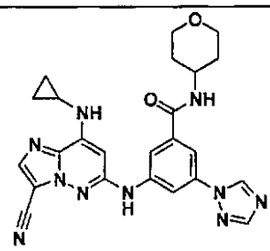
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
153		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(2-(metilamino)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	431,00	2,798 [a]
154		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil) fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	390,10	2,243 [b]
155		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	372,14	1,808 [c]
156		6-((3-Cloro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	392,05	1,910 [c]

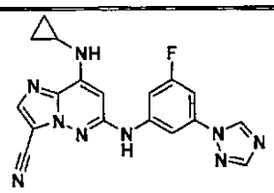
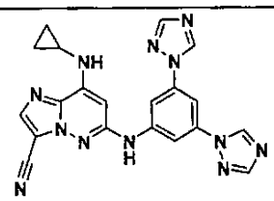
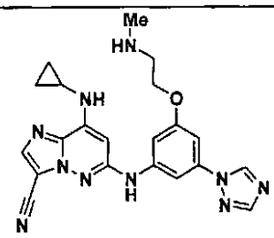
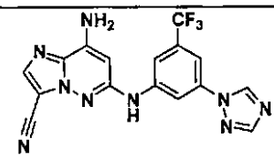
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
157		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	456,12	1,928 [c]
158		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	457,15	1,623 [c]
159		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(hidroximetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	388,13	1,533 [c]

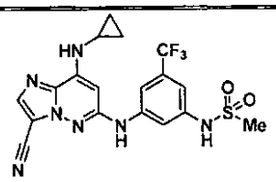
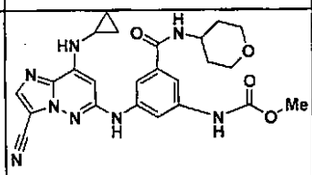
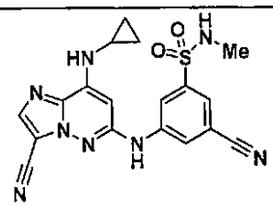
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
160		8-(Ciclopropilamino)-6-((2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	388,00	3,083 [b]
161		6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	384	3,430 [b]
162		8-(Ciclopropilamino)-6-((2-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	372,20	1,72 [c]

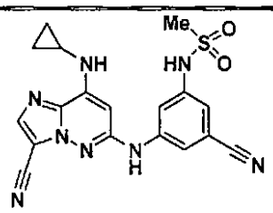
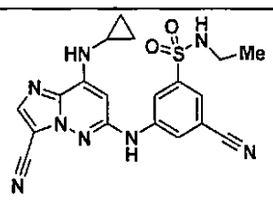
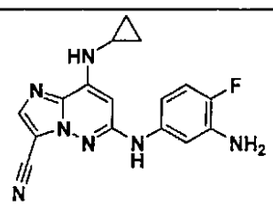
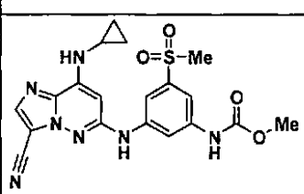
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
163		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	376,09	1,68 [c]
164		8-(Ciclopropilamino)-6-((1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	386,00	4,170 [a]
165		8-(Ciclobutilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	440,09	1,983 [c]

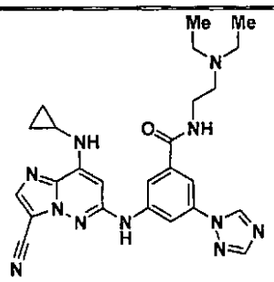
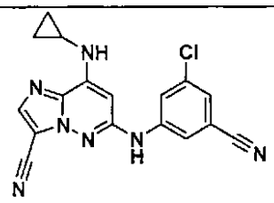
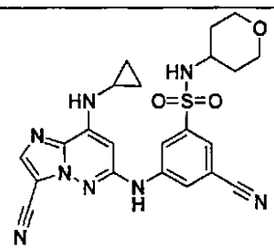
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
166		8-Anilino-6-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	480,19	1,46 [c]
167		8-(Ciclopropilamino)-6-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	441,99	1,91 [c]
168		6-((4-Ciano-2-piridinil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	317,00	2,796 [b]

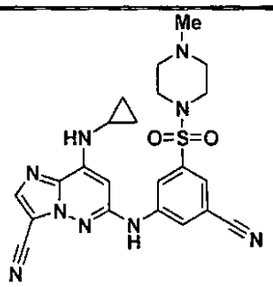
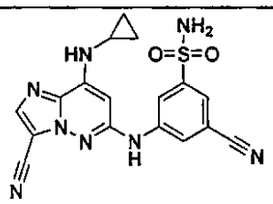
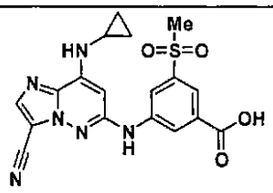
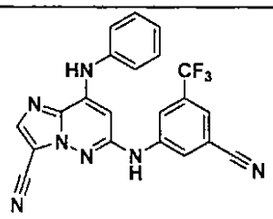
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
169		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	425,90	3,073 [b]
170		8-(Ciclopropilamino)-6-((2-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	376,02	1,760 [c]
171		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	485,14	1,705 [c]

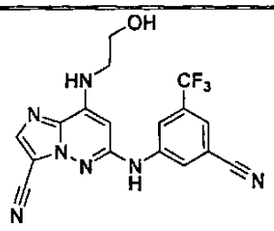
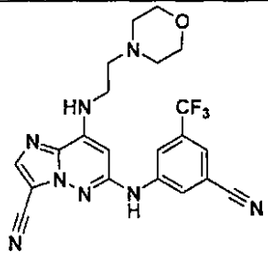
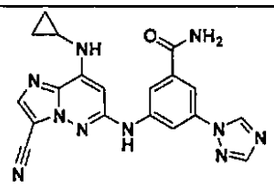
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
172		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	376,03	1,832 [c]
173		8-(Ciclopropilamino)-6-((3,5-di-1H-1,2,4-triazol-1-ilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	425,05	1,757 [c]
174		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(2-(metilamino)etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	431,13	1,377 [c]
175		8-Amino-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	385,99	1,75 [c]

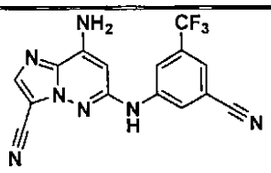
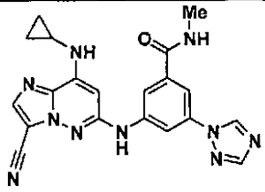
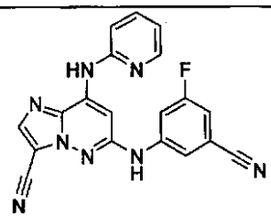
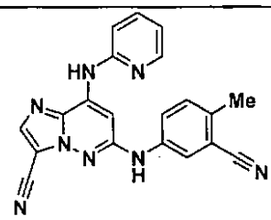
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
176		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida	451,90	9,139 [f]
177		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil) carbamato de metilo	491,00	3,690 [a]
178		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-metilbencenosulfonamida	408,90	2,800 [b]

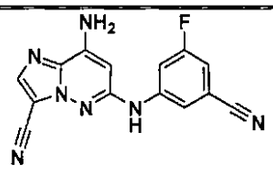
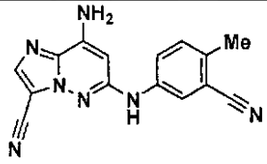
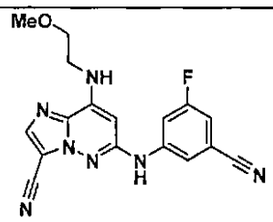
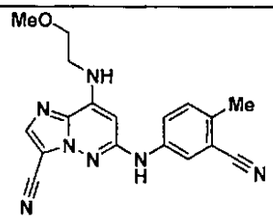
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
179		N-(3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)metanosulfonamida	409,00	2,773 [b]
180		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-etilbencenosulfonamida	422,90	2,925 [b]
181		6-((3-Amino-4-fluorofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	324,00	3,386 [a]
182		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(metilsulfonil) fenil)carbamato de metilo	442,00	3,561 [a]

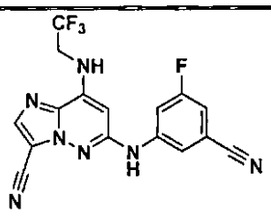
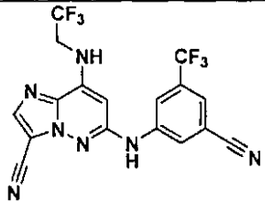
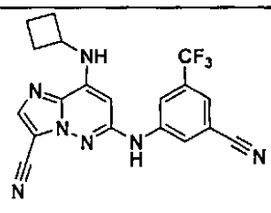
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
183		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-(2-(dietilamino) etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	500,19	1,410 [c]
184		6-((3-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	350,08	1,967 [c]
185		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il) bencenosulfonamida	479,00	2,850 [b]

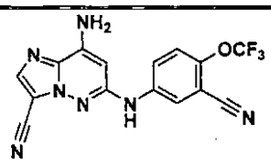
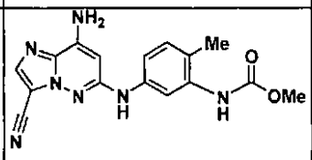
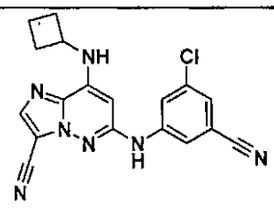
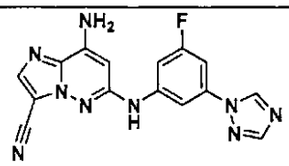
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
186		6-((3-Ciano-5-((4-metil-1-piperazinil)sulfonil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	478,00	2,661 [b]
187		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)bencenosulfonamida	395,00	2,562 [b]
188		Acido 3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(metilsulfonil)benzoico	413	2,626 [b]
189		8-Anilino-6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	420,00	4,460 [a]

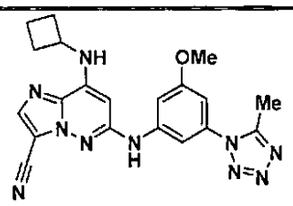
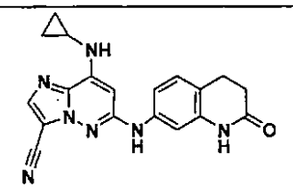
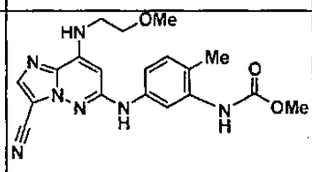
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
190		6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2-hidroxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	388,00	3,958 [a]
191		6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2-(4-morfolinil)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	457,00	3,376 [a]
192		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	401,14	1,700 [c]

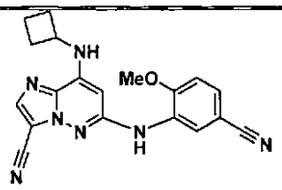
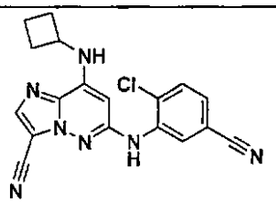
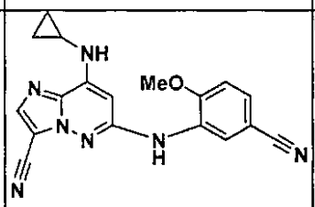
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
193		8-Amino-6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	344,00	0,900 [c]
194		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	415,13	1,975 [c]
195		6-((3-Ciano-5-fluorofenil)amino)-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	371	3,423 [b]
196		6-((3-Ciano-4-metilfenil)amino)-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	367	3,396 [b]

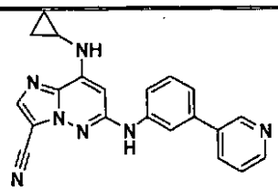
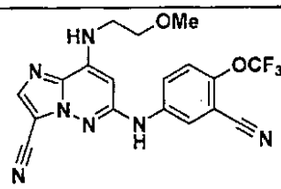
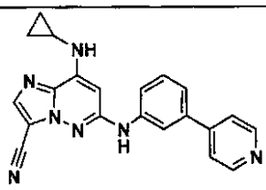
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
197		8-Amino-6-((3-ciano-5-fluorofenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	294	2,831 [b]
198		8-Amino-6-((3-ciano-4-metilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	290	2,813 [b]
199		6-((3-Ciano-5-fluorofenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	352	3,068 [b]
200		6-((3-Ciano-4-metilfenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	348	3,06 [b]

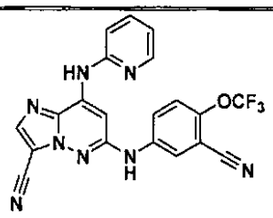
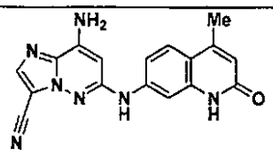
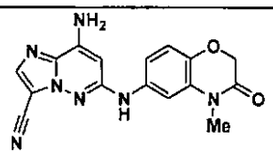
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
201		6-((3-Ciano-5-fluorofenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	376,00	2,100 [c]
202		6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	426,20	1,000 [e]
203		6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	398,10	2,270 [c]

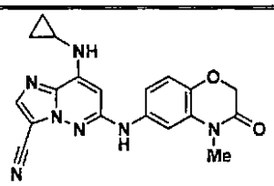
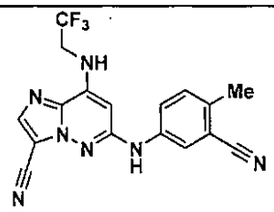
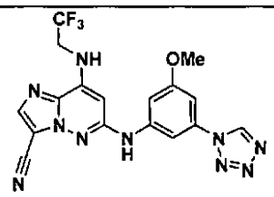
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
204		8-Amino-6-((3-ciano-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	360	3,135 [b]
205		(5-((8-Amino-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)carbamato de metilo	338	2,377 [b]
206		6-((3-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	364,30	1,030 [e]
207		8-Amino-6-((3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	336,30	0,770 [e]

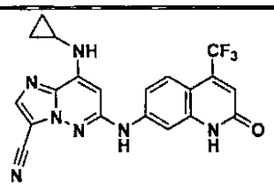
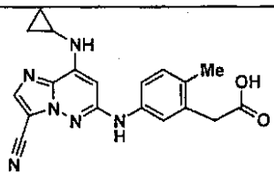
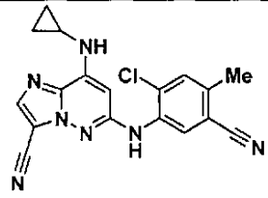
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
208		8-(Ciclobutilamino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	417,30	0,930 [e]
209		8-(Ciclopropilamino)-6-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	360,14	1,69 [c]
210		(5-((3-Ciano-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil) carbamato de metilo	396	2,715 [b]

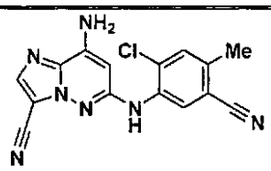
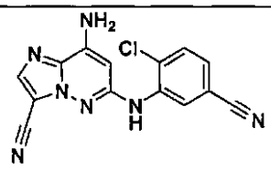
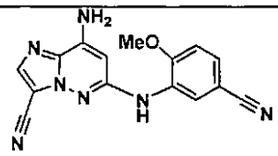
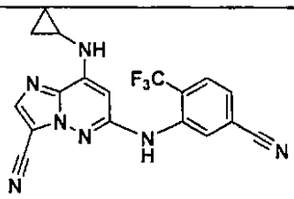
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
211		6-((5-Ciano-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	360,30	1,000 [e]
212		6-((2-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	364,30	1,030 [e]
213		6-((5-Ciano-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	346,30	0,950 [e]

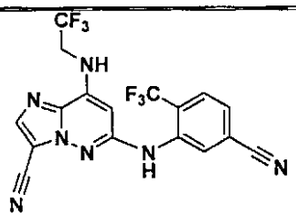
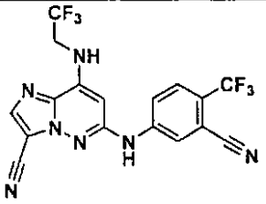
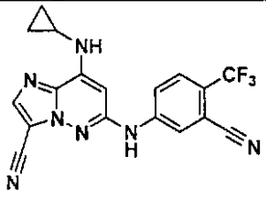
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
214		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(3-piridinil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	368,14	2,87 [g]
215		6-((3-Ciano-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	418	3,321 [b]
216		8-(Ciclopropilamino)-6-((3-(4-piridinil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	368,14	1,51 [c]

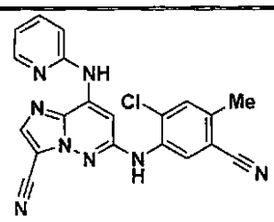
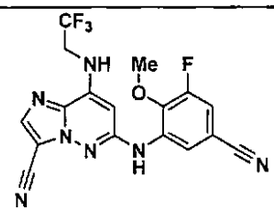
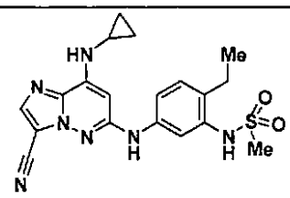
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
217		6-((3-Ciano-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	437	3,633 [b]
218		8-Amino-6-((4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	332	2,681 [b]
219		8-Amino-6-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	336	2,725 [b]

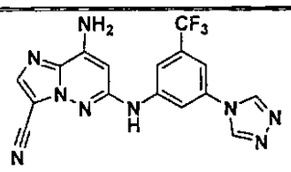
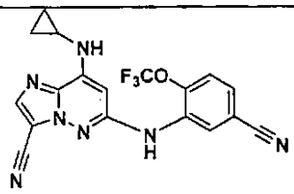
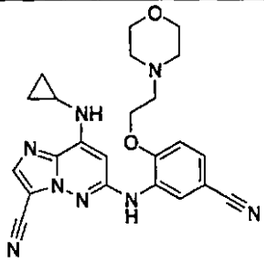
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
220		8-(Ciclopropilamino)-6-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	376	3,17 [b]
221		6-((3-Ciano-4-metilfenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	372,10	1,070 [e]
222		6-((3-Metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	431,10	1,010 [e]

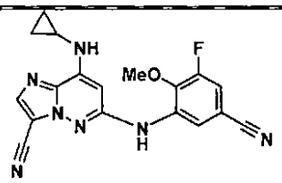
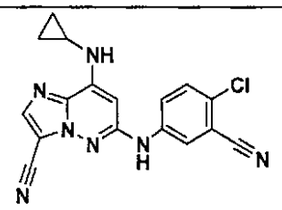
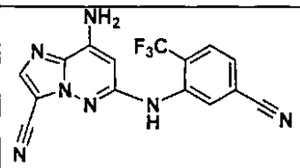
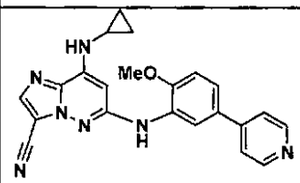
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
223		8-(Ciclopropilamino)-6-((2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	426,20	1,030 [e]
224		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil) ácido acético	363	2,993 [e]
225		6-((2-Cloro-5-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	364	3,296 [e]

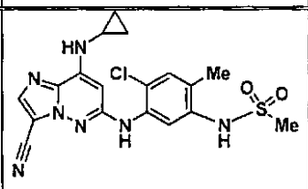
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
226		8-Amino-6-((2-cloro-5-ciano-4-metilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	324	3,873 [e]
227		8-Amino-6-((2-cloro-5-cianofenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	310	2,678 [e]
228		8-Amino-6-((5-ciano-2-metoxifenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	306	2,613 [e]
229		6-((5-Ciano-2-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	384,20	1,290 [e]

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
230		6-((5-Ciano-2-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	426,10	1,280 [e]
231		6-((3-Ciano-4-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	426,10	1,090 [e]
232		6-((3-Ciano-4-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	384,12	2,970 [c]

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	[M+H]+	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
233		6-((2-Cloro-5-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	401	3,228 [b]
234		6-((5-Ciano-3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	406,20	1,030 [e]
235		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-etilfenil) metanosulfonamida	412	2,58 [b]

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
236		8-Amino-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	386	2,46 [b]
237		6-((5-Ciano-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	400,20	1,150 [e]
238		6-((5-Ciano-2-(2-(4-morfolinil)etoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	445,30	0,870 [e]

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
239		6-((5-Ciano-3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	364,20	0,970 [e]
240		6-((4-Cloro-3-cianofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	350,90	1,91 [c]
241		8-Amino-6-((5-ciano-2-(trifluorometil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	344,18	3,09 [g]
242		8-(Ciclopropilamino)-6-((2-metoxi-5-(4-piridinil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	398,22	1,59 [c]

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de Retención de HPLC (min)*
243		N-(4-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil) metanosulfonamida	432	2,67 [b]

* = Condiciones de HPLC

[a] YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm

[b] columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm.

[c] PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, B del 0 al 100 en 2 min con 1 min de tiempo de retención, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1%; Disolvente B: agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1%

[d] YMC S5 ODS, de 4,6 x 50 mm. 1 ml/min, Agua-Metanol al 0-100% en H_3PO_4 al 0,2%, gradiente durante 15 min.

[e] BEH C18 de 2,1 x 50 mm, 1,7 μ, B del 0 al 100 en 1 min con 0,5 min de tiempo de retención, caudal = 1 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A:

agua al 100%/TFA al 0,1%; Disolvente B: ACNl al 100%/TFA al 0,1%

[f] Columna: PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, Metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min

[g] Waters Sunfire C18 de 4,6 x 150 mm 5 micras de 1 ml/min, Agua-Metanol al 0-100% en H_3PO_4 al 0,2%, gradiente durante 4 min.

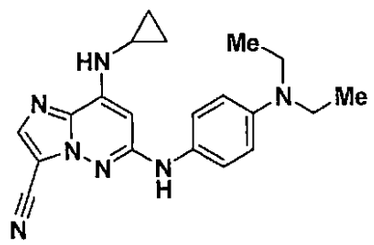
[h] Sunfire-S5-C18 de 4,6 x 50 mm (grad. de 4 min) en metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm.

[i] PHENOMENEX® Luna de 4,6 x 50 mm S10 Disolvente A = ACN al 5%-H_2O al 95%- NH_4Ac 10 mM, Disolvente B = ACN al 95%-H_2O al 5%-NH_4Ac 0 mM, caudal = 4 ml/min, detección a 220 nm, gradiente durante 4 min.

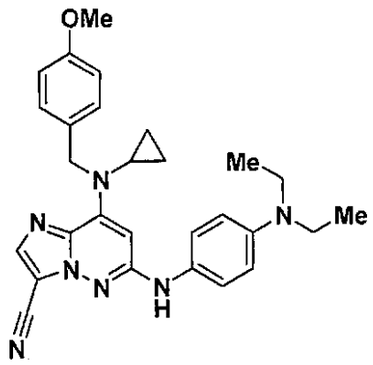
[j] PHENOMENEX® Luna de 3,0 x 50 mm S10, Agua-Metanol al 10-900% en TFA al 0,1%, gradiente durante 2 min, controlado a 254 nm.

EJEMPLO 244

8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(dietilamino)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



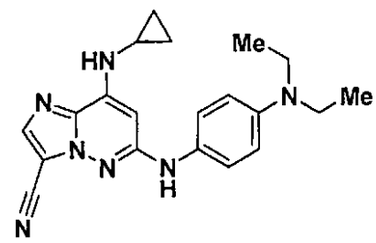
244A: 8-(Ciclopropil(4-metoxibencil)amino)-6-(4-(dietilamino)fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



244A

Se cargó un tubo para microondas con 1G (30 mg, 0,085 mmol), N^1,N^1-dietilbenceno-1,4-diamina (139 mg, 0,85 mmol) y NMP (1 ml). La mezcla se irradió en un microondas durante tres ciclos de 15 min (300 W), 120°C. La mezcla de reacción en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 μm de 30 x 250 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, 25 ml/min, gradiente de 30 min, controlado a 220 nm), produciendo 244A, (5 mg, rendimiento del 9,0%). HPLC: Tr = 3,896 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 482,1 $[M+H]^+$.

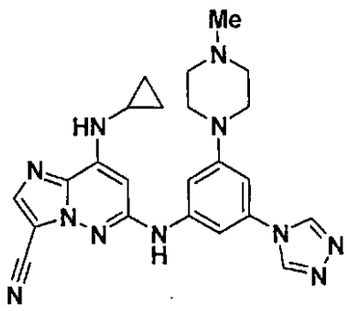
Ejemplo 244: 8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(dietilamino)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



Una solución de 244A (5 mg, 10,38 μmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml, 12,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 μm de 30 x 250 mm, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1%, 25 ml/min, gradiente de 20 min, controlado a 220 nm), dando el Ejemplo 244, (1,2 mg, rendimiento del 22,12%). HPLC: Tr = 3,178 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 362,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,09-11,33 (1 H, m), 9,70 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 7,82-8,05 (2 H, m), 7,51-7,67 (2 H, m), 6,24 (1 H, s), 1,01 (6 H, t, *J* = 6,80 Hz), 0,72-0,86 (2 H, m, *J* = 5,54 Hz), 0,53-0,72 (2 H, m, *J* = 2,77 Hz).

EJEMPLO 245

8-(Ciclopropilamino)-6-((3-((2-(dimetilamino)etil)amino)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

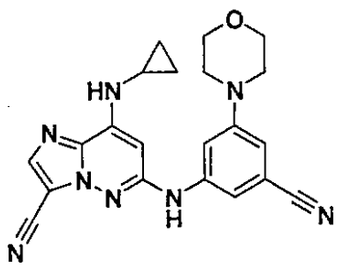


Una mezcla del Ejemplo 36 (30 mg, 0,090 mmol) y 1-metilpiperazina (100 μl) en NMP (1 ml) se calentó en un microondas a 160°C durante 1 hora y 15 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. Las fracciones se concentraron, se diluyeron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajeron con

EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice (4 g, gradiente por etapas del 100% en diclorometano al 10% en metanol/diclorometano), dando el Ejemplo 245 (8,0 mg, rendimiento del 21%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 2,608 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 414 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 246

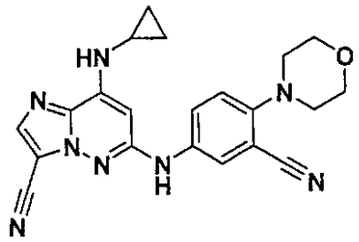
6-((3-Ciano-5-(4-morfolinil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



El Ejemplo 246 se preparó a partir del Ejemplo 36 y morfolina siguiendo el procedimiento empleado para la preparación del Ejemplo 245. HPLC: Tr = 3,466 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 401 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 247

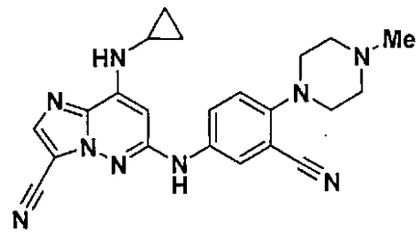
6-((3-Ciano-4-(4-morfolinil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



El Ejemplo 247 se preparó a partir del Ejemplo 25 y morfolina siguiendo el procedimiento empleado para la preparación del Ejemplo 245. HPLC: Tr = 3,188 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 401 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,52 (1 H, s), 8,21 (1 H, d, *J* = 2,77 Hz), 8,14 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J* = 8,94, 2,64 Hz), 7,20 (1 H, d, *J* = 9,07 Hz), 6,18 (1 H, s), 3,70-3,82 (4 H, m), 3,03-3,11 (4 H, m), 2,51-2,59 (1 H, m), 0,76-0,86 (2 H, m), 0,62-0,71 (2 H; m).

EJEMPLO 248

6-((3-Ciano-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

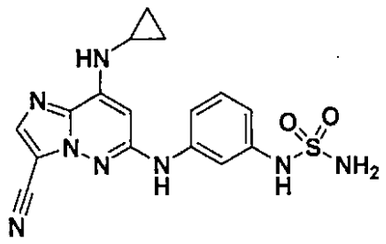


El Ejemplo 248 se preparó a partir de Ejemplo 25 y 1-metilpiperazina siguiendo el procedimiento empleado para la preparación del Ejemplo 245. HPLC: Tr = 3,188 min (columna de CHROMOLITH® de 4,6 x 50 mm eluyendo

con metanol acuoso al 10-90% durante 4 min que contenía TFA al 0,1%, 4 ml/min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 401 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,47 (1 H, s), 8,19 (1 H, d, *J* = 2,77 Hz), 8,13 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J* = 9,06, 2,52 Hz), 7,18 (1 H, d, *J* = 9,06 Hz), 6,17 (1 H, s), 3,01-3,13 (4 H, m), 2,42-2,60 (5 H, m), 2,25 (3 H, s), 0,74-0,87 (2 H, m), 0,61-0,71 (2 H, m).

EJEMPLO 249

N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)sulfamida

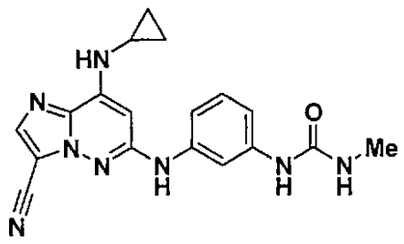


A una solución enfriada con hielo de 3A (0,0073 g, 0,017 mmol) y DIEA (6,59 µl, 0,038 mmol) en DCM (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de sulfamoilo (0,017 ml, 0,034 mmol; solución 2 M en MeCN). La solución resultante se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua y se repartió entre agua y DCM, después de lo cual se formó un precipitado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (0,2 ml), se trató con trietilsilano (10,9 µl, 0,069 mmol) y TFA (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los volátiles se retiraron mediante una corriente de nitrógeno, el sólido se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparatoria usando una columna YMC ODS C-18 (30 x 250 mm), B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, TFA al 0,1%).

Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % de inicio de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente 180 min (tiempo de proceso total 200 min), caudal 25 ml/min (controlado a 254 nm). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo restante se suspendió en 2 ml de 1:1 de MeCN/HCl 1 N y se liofilizó durante una noche, proporcionando el Ejemplo 249 (0,002 g, rendimiento del 28%) en forma de un sólido de color amarillo claro. HPLC: Tr = 3,390 min (columna YMC S5 ODS-A (4,6 x 50 mm). B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, H_3PO_4 al 0,2%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, H_3PO_4 al 0,2%). Gradiente, % de inicio de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente 4 min, mantenido al 100% durante 1 min, caudal 4 ml/min). EM (EN): m/z = 385,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,57 (1 H, s), 7,44 (1 H, d, *J* = 1,76 Hz), 7,23 (1 H, d, *J* = 8,06 Hz), 6,84 (1 H, d, *J* = 1,51 Hz), 6,36 (1 H, s), 3,68-3,74 (1 H, m), 2,86 (1 H, s), 2,62 (1 H, s), 1,82-1,89 (1 H, m), 1,39 (1 H, s), 1,27-1,34 (1 H, m), 0,85-0,94 (2 H, m), 0,67 (2 H, s).

EJEMPLO 250

1-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)-3-metilurea

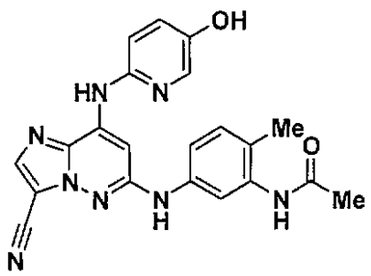


A una solución de 3A (0,065 g, 0,153 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C se le añadió isocianato de metilo (9,15 mg, 0,16 mmol). La reacción se calentó

lentamente a 22°C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM frío. Después, el sólido se disolvió en THF y se concentró al vacío, poniendo de manifiesto un sólido de color pardo claro, que se disolvió en una solución que contenía 1:1 de TFA/DCM y 0,1 ml trietilsilano. La mezcla se agitó a 22°C durante 30 min. Los volátiles se retiraron por una corriente de nitrógeno y el residuo se recogió en EtOAc/DCM, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con DCM y se secó durante una noche. El sólido resultante se recogió en HCl 1 N (2 ml) y se liofilizó durante una noche, proporcionando el Ejemplo 250 (0,041 g, rendimiento del 67%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 3,573 min (columna YMC S5 ODS-A (4,6 x 50 mm). B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, H_3PO_4 al 0,2%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, H_3PO_4 al 0,2%). Gradiente, % de inicio B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente 4 min, mantenido al 100% durante 1 min, caudal 4 ml/min). EM (EN): m/z = 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,62 (1 H, dd, *J* = 8,06, 1,26 Hz), 7,50 (1 H, d, *J* = 1,76 Hz), 7,12 (1 H, t, *J* = 8,18 Hz), 6,82-6,92 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 5,95-6,13 (1 H, m), 2,60-2,67 (3 H, m), 2,43-2,55 (1 H, m), 0,73-0,83 (2 H, m), 0,58-0,69 (2 H, m).

EJEMPLO 251

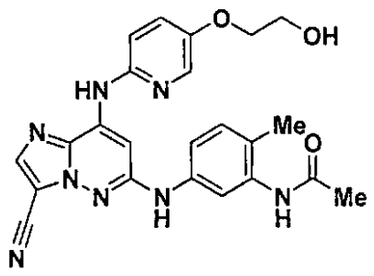
N-(5-((3-Ciano-8-((5-hidroxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



A una suspensión del Ejemplo 5 (65 mg, 0,15 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (solución 1,0 M, 1,52 ml, 1,52 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más cantidad de BBr_3 (solución 1,0 M, 0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con agua y se neutralizó a pH 8 con NaOH 1 N. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y el sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó al aire. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó con HCl 1,0 N, dando el Ejemplo 251, (34,5 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 54,8%). HPLC: Tr = 3,428 min (YMC S5 ODS (4,6 x 50 mm). B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, H_3PO_4 al 0,2%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, H_3PO_4 al 0,2%). Gradiente, % de inicio B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente 4 min, mantenido al 100% durante 1 min, caudal 4 ml/min). EM (EN): m/z = 415,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,74 (1 H, s), 9,37 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 2,76 Hz), 7,59-7,67 (2 H, m), 7,32 (1 H, d, J = 9,04 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 8,78, 3,01 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 6,88-6,95 (1 H, m).

EJEMPLO 252

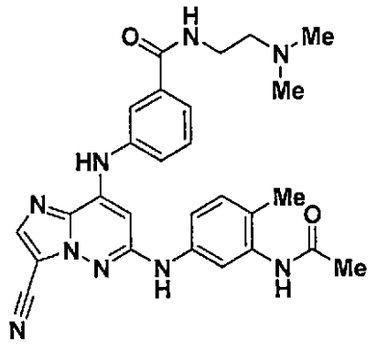
N-(5-((3-Ciano-8-((5-(2-hidroxietoxi)-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



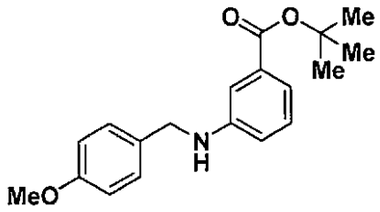
A una solución del Ejemplo 251 (15 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió 2-bromoetanol (0,013 ml, 0,18 mmol) seguido de K_2CO_3 (20,01 mg, 0,145 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y las aguas madre se purificaron por HPLC de fase inversa. Las fracciones apropiadas se concentraron. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH_3CN, se diluyó con HCl 0,5 N y se liofilizó, produciendo el Ejemplo 252 (6,86 mg, 0,012 mmol, al 33,2%). HPLC: Tr = 3,481 min (columna YMC S5 ODS (4,6 x 50 mm). B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, H_3PO_4 al 0,2%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, H_3PO_4 al 0,2%). Gradiente, % de inicio B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente 4 min, mantenido al 100% durante 1 min, caudal 4 ml/min). EM (EN): m/z = 459,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,94 (1 H, s), 9,49 (1 H, s), 9,29 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,05-8,12 (2 H, m), 7,71 (2 H, s), 7,50 (2 H, d, *J* = 1,76 Hz), 7,15 (1 H, d, *J* = 8,28 Hz), 4,06-4,10 (2 H, m), 3,74 (2 H, t, *J* = 4,89 Hz), 3,51 (1 H, s), 2,17 (3 H, s), 2,07 (3 H, s).

EJEMPLO 253

3-(6-(3-Acetamido-4-metilfenilamino)-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida



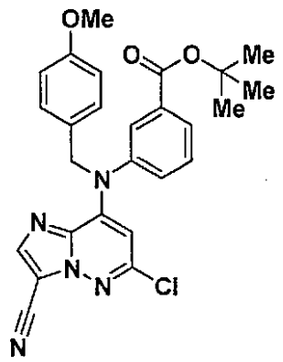
253A: 3-(4-Metoxibencilamino)benzoato de *terc*-butilo



253A

Se preparó 253A a partir de 4-metoxibenzaldehído y 3-aminobenzoato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento que se ha descrito en 4A. HPLC: Tr = 3,82 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min). EM (EN): m/z = 314,0 $[M+H]^+$.

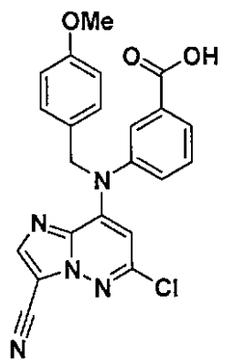
253B: 3-((6-Cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)amino)benzoato de *terc*-butilo



253B

Se preparó 253B a partir de 253A y una mezcla de 1F siguiendo el procedimiento que se ha descrito en 1G. HPLC: Tr = 4,99 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min). EM (EN): m/z = 490,1 $[M+H]^+$.

253C: Ácido 3-((6-cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)amino)benzoico

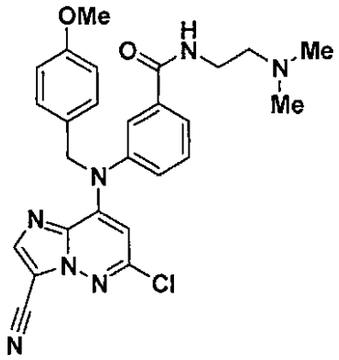


253C

Una solución de 253B (100 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con yodo (15,54 mg, 0,061 mmol) y agua (50 μl, 2,78 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a 80°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trituró con DCM y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida, columna de sílice (12 g, gradiente de elución de hexanos-acetato de etilo en 15 min). La fracción apropiada se concentró a presión reducida y se secó al vacío, produciendo 253C (57,5 mg, rendimiento del 64,9%) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC: Tr = 4,23 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min). EM (EN): m/z = 434,0 $[M+H]^+$.

253D: 3-((6-Cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida

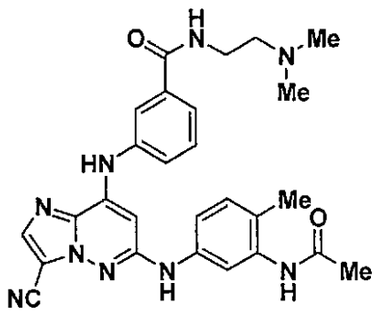


253D

Una solución en agitación de 253C (55 mg, 0,127 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con *N*^{1},*N*^{1}-dimetiletano-1,2-diamina (0,021 ml, 0,190 mmol), BOP (72,9 mg, 0,165 mmol) y TEA (0,035 ml, 0,254 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se

concentró, se trituró con agua y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, produciendo 253D (60,0 mg, rendimiento del 93,7%). HPLC: Tr = 3,47 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 4,6 x 30 mm 3 μ, metanol acuoso al 10-90% que contenía TFA al 0,1% en 2 min; caudal de 4 ml/min). EM (EN): m/z = 504,1 $[M+H]^+$.

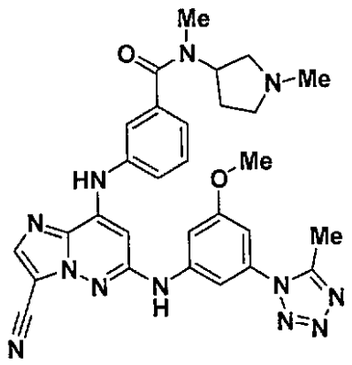
Ejemplo 253: 3-(6-(3-Acetamido-4-metilfenilamino)-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida



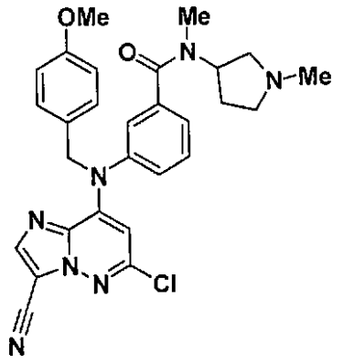
El Ejemplo 253 se preparó a partir de 253D y N-(5-amino-2-metilfenil)acetamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6. HPLC: Tr = 3,110 min (YMC S5 ODS (4,6 x 50 mm). B al 0%-100%. Disolvente B: (MeOH al 90%, H_2O al 10%, H_3PO_4 al 0,2%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H_2O al 90%, H_3PO_4 al 0,2%). Gradiente, % de inicio B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente 4 min, mantenido al 100% durante 1 min, caudal 4 ml/min). EM (EN): m/z = 512,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,04 (1 H, s a), 9,52-9,58 (2 H, m), 9,21 (1 H, s), 8,94 (1 H, t, *J* = 5,52 Hz), 8,18 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,59-7,63 (2 H, m), 7,44-7,54 (2 H, m), 7,06 (1 H, d, *J* = 8,28 Hz), 6,81-6,85 (1 H, m), 3,59 (3 H, c, *J* = 5,69 Hz), 3,24 (2 H, c, *J* = 5,86 Hz), 2,73-2,84 (6 H, m), 2,08 (3 H, s), 1,98 (3 H, s).

EJEMPLO 254

3-((3-Ciano-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-metil-N-(1-metil-3-pirrolidinil)benzamida



254A: 3-((6-Cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)amino)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida

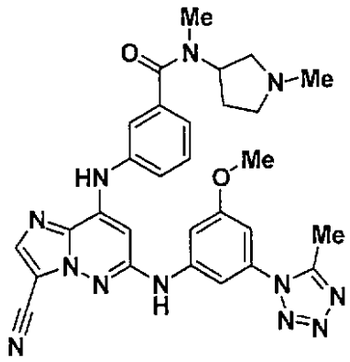


254A

Una solución en agitación de 253C (500 mg, 1,152 mmol) en DMF (1 ml) se trató con N,1-dimetilpirrolidin-3-amina (0,217 ml, 1,73 mmol), BOP (663 mg, 1,5 mmol) y TEA (0,32 ml, 2,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trituró con agua, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío, obteniendo 254A

(337 mg, 0,636 mmol, rendimiento del 55,2%) en forma de un sólido de color gris claro. HPLC: Tr = 1,56 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, B de 0 a 100 en 2 min con 1 min de tiempo de retención, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: metanol al 10% /agua al 90%/TFA al 0,1%; disolvente B: agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1%). EM (EN): m/z = 531,97 $[M+H]^+$.

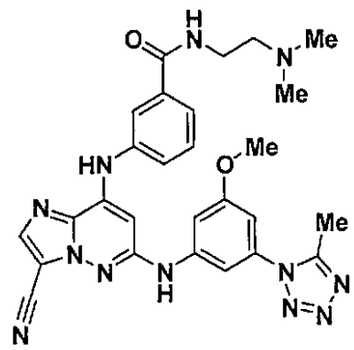
Ejemplo 254: 3-((3-Ciano-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-metil-N-(1-metil-3-pirrolidinil)benzamida



El Ejemplo 254 se preparó a partir de 254A y 3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)anilina utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6. HPLC: Tr = 1,53 min (PHENOMENEX® Luna 5 micrómetros C18 de 4,6 x 30 mm, B de 0 a 100 en 2 min con 1 min de tiempo de retención, caudal = 5 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1%; Disolvente B: agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1%). EM (EN): m/z = 579,13 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 255

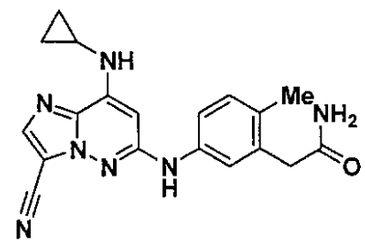
3-((3-Ciano-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida



El Ejemplo 255 se preparó a partir de 253D y 3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)anilina siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6. HPLC: Tr = 3,11 min (YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). EM (EN): m/z = 512,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 256

2-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



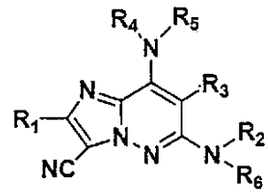
Una mezcla de 1G (50 mg, 0,14 mmol), ácido 2-(5-amino-2-metilfenil)acético (46,7 mg, 0,17 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,9 mg, 0,014 mmol), xantphos (16,4 mg, 0,028 mmol), yoduro de cobre (I) (13,5 mg, 0,071 mmol) y Cs_2CO_3 (184 mg, 0,56 mmol) en DMA (1 ml) se purgó con nitrógeno y se

calentó a 125°C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con metanol al 10%/cloroformo y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice lavando con un lavado de metanol al 10%/diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones se concentraron, se disolvieron en DCM (0,5 ml) y se trataron con (2,4-dimetoxifenil)metanamina (31,2 mg, 0,19 mmol), TEA (0,043 m, 0,31 mmol) y HATU (47,3 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró, después se disolvió en DCM (0,5 ml), se trató con trietilsilano (0,2 ml) y TFA (1 ml) y se calentó a 60°C durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa, aislando el Ejemplo 256 (6,2 mg, rendimiento del 12%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: Tr = 2,77 min (BEH C18 de 2,1 x 50 mm, 1,7 µ, B de 0 a 100 en 1 min con 0,5 min de tiempo de retención, caudal = 1 ml/min, detección a 254 nm, Disolvente A: agua al 100%/TFA al 0,1%; Disolvente B: ACNI al 100%/TFA al 0,1%). EM (EN): m/z = 362 $[M+H]^+$.

Habiendo descritola invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R_1 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C_{1-6};

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-5 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-5 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_r-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e y $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_{2b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_{2c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_3 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$,

$-NR_aS(O)_2R_c$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_{4a}, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, NO_2, =O, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_{4b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_{4c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, 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, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} 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 están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

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

R_c, en cada caso, 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, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

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

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-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 $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

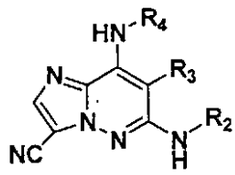
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

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

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

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula (II) o una

sal del mismo,



(II)

en la que

R_2 se selecciona de arilo sustituido con 0-4 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-4 R_{2a}, donde dicho heteroarilo comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_2S(O)_2R_c$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CR_{2b}R_{2c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e heterociclilo-$(CR_{2b}R_{2c})_r$- sustituido con 0-3 R_e;

R_{2b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_{2c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_4 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-4 R_{4a}, -

$(CR_{4b}R_{4c})_r$-heterociclilo sustituido con 0-4 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R_e, $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_{4b}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R_{4c}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4}; y

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

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que

R_2 se selecciona entre un arilo de 4 a 7 miembros monocíclico o de 8 a 12 miembros bicíclico sustituido con 1-4 R_{2a} y un heteroarilo de 4 a 7 miembros monocíclico o de 7 a 12 miembros bicíclico sustituido con 0-4 R_{2a};

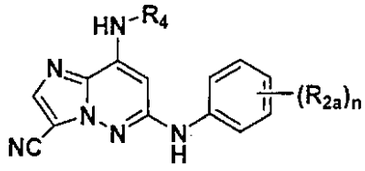
R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$ o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_{2c})_rOC(=O)NR_aR_a$, -

$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de la Fórmula (III) o sal del mismo,



(III)

en la que

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$ o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-arilo sustituido con 0-3 R_{4a} y-$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}

sustituido con 0-3 R_e, -SR_c, -$S(O)_2NR_aR_a$, -$NHS(O)_2R_c$, -OR_b, -NR_aR_a, -$NHC(=O)R_d$, -$NHC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_d$, -$OC(=O)R_d$, -$C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} 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 están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

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

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

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

R_e, en cada caso, 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 caso, 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 están unidos forman un anillo heterocíclico; y

n, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, heterociclilo monocíclico no aromático de 4, 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo y arilo;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclicIo monociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_f, 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 caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un

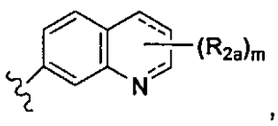
anillo heterocíclico.

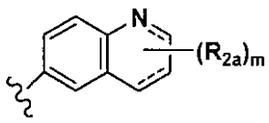
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

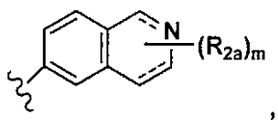
R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, =O, O-alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-O(CH_2)_rNR_a$-alquilo C_{1-4} $-O-(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-4}, $-O(CH_2)_r$-heterociclilo, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-4}, $-C(=O)$alquilo C_{1-4}, $-NH_2$, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -NHCN, $-NR_a(CH_2)_rNR_a$alquilo C_{1-4}, $-NR_a(CH_2)_rO$-alquilo C_{1-4}, $-NH(CH_2)_r$-heterociclilo, $-(CH_2)_rC(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$-heterociclilo, $-C(=O)NH(CH_2)_rN$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-C(=O)$-heterociclilo, $-NHC(=O)$alquilo C_{1-4}, $-NHC(=O)O$-alquilo C_{1-4}, $-NHC(=O)NH$-alquilo C_{1-4}, $C(=O)O$-alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH$-heterociclilo, $-S(O)_2NH$-alquilo C_{1-4}, $-S(O)_2$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e, $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, $-(CH_2)_rOH$, carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e, heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-3 R_e.

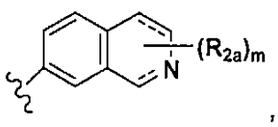
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

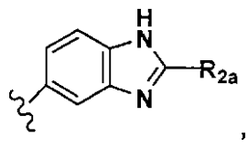
R_2 se selecciona entre

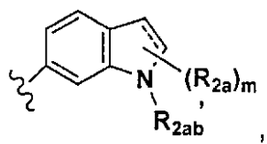


,


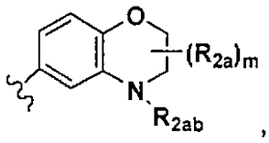
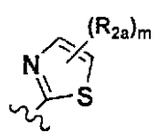
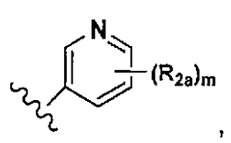
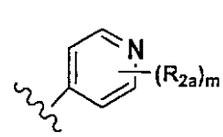
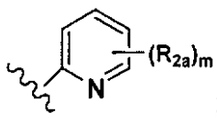
,


,


,


,


,


,

,

,

y

;

---- representa un enlace opcional;

R_{2ab}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$; y

m, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3,

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$- arilo sustituido con 0-3 R_{4a} y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_{4a}.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

R_2 se selecciona entre fenilo sustituido con 1-3 R_{2a} y heteroarilo sustituido con 0-3 R_{2a};

R_{2a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_2R_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, heterociclilo no aromático sustituido con 0-3 R_e y heteroarilo sustituido con 0-3 R_e;

R_4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_{4a}, arilo sustituido con 0-3 R_{4a}, $-(CH_2)_r$-

heterociclilo monociclilo saturado de 4 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a} y -$(CH_2)_r$-heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_{4a};

R_{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, -OR_b, y C(=O)NR_aR_a;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y sustituido con 0-3 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo;

R_c, en cada caso, es independientemente alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O, -$(CH_2)_r$O-alquilo C_{1-5}, -$(CH_2)_r$OH y -$(CH_2)_r$$NR_fR_f$; y

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

m, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes anticancerosos o citotóxicos distintos.

12. Un procedimiento para inhibir la angiogénesis que comprende administrar a una especie de mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

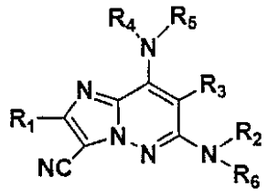
13. Un procedimiento para tratar cáncer, psoriasis y artritis reumatoide, que comprende administrar a una especie de mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

14. El procedimiento de la reivindicación 13 en el que el cáncer es carcinoma de la próstata, adenocarcinoma ductal pancreático, de mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple y/o leucemia mielógena aguda (AML).

IMIDAZOPIRIDAZINACARBONITRILOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las imidazopiridazinas de Fórmula (I) inhiben la actividad de proteína quinasas haciéndolas útiles como agentes contra el cáncer.

PODER

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN

3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY

6. EL 28 DE JUNIO DE 2007

7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. N° A295716

9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)

10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL
DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 MAR 2011
(38)
RODOLFO REY BERMUDEZ
NOTARIO 38(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL
DILIGENCIA NOTARIAL EN TREINTA Y OCHO (38) HOJAS
DOCUMENTO PRESENTADO COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON
EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
30 MAY 2011
(38)
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notaría 38 (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
BOGDM5 # 82106

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

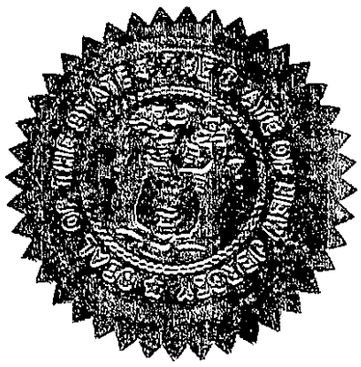
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007

7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

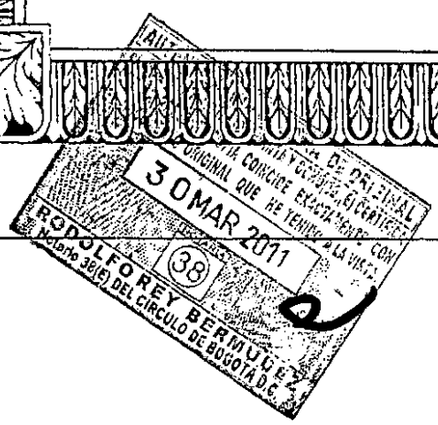
8. NO. A295716

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



Bradley Abelow



BAKER & MCKENZIE

Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 800.068.640-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b)Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO (38) CERTIFICA
QUE LA PRESENTE COPIA CORRESPONDE EXACTAMENTE CON
EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
30 MAR 2011
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notario 38(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May

2007 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Name of the person issuing the power**
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country
set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
having its home office in
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public

SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo

de 2007 , el suscrito Notario

DA FE

1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
con sede en
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
está legalmente constituída, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

COPIA DE ORIGINAL
EL PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 MAR 2011
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notario 38(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-043111- -00000-0000
Fecha: 2011-04-07 15:21:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 443
Act. 411 PRESENTACION Folios: 399

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐