SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-048372- -00000-0000
Fecha: 2014-03-06 16:35:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: **IMIDAZOPIRIDAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINO**

SOLICITANTE: : **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH**

DIRECCIÓN: **Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.**

APODERADO: **CARLOS R. OLARTE**

BOGOTÁ **06 de marzo de 2014**

P2014/000036

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-048372- -00000-0000
Fecha: 2014-03-06 16:35:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

PETITORIO - FORMULARIO ÚN
PATENTE PC
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000036**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
DIRECCIÓN VER PAGINA ADJUNTA
NACIONALIDAD O DOMICILIO: VER PAGINA ADJUNTA

(5)

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/067264 Fecha Septiembre 05, 2012
Publicación Internacional No. WO 2013/034570 Fecha Marzo 14, 2013

(6)

Título (54) **IMIDAZOPIRIDAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINO**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/5025, A61P 35/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Septiembre 06, 2011	11180129.6
EP	Septiembre 23, 2011	11 182 440.5
EP	Agosto 09, 2012	12 179 902.7

(9)

Comprobante de pago No. 14- _____ **Fecha** _____

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] 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.
- [x] Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- [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.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/067264

Knut EIS
Fichtenweg 1,
13587 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Florian PÜHLER
303 Third Square # 6115,
02142 Cambridge,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Alemana

Ludwig ZORN
Osianderweg 45a,
13509 Berlin,
Alemania
Nacionalidad:Alemana

Arne SCHOLZ
Schönhauser Allee 170,
10435 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Philip LIENAU
Jahnstr. 13,
10967 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Mark Jean GNOTH
Am Hang 53,
40822 Mettmann,
Alemania
Nacionalidad: Holandés

Ulf BÖMER
Leipziger Str. 49,
16548 Glienicke/Nordbahn,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Judith GÜNTHER
Parkstr. 60,
13187 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Marion HITCHCOCK
Pfeddersheimer Weg 51a
14129 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022860

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2014 - 16:32:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601308901	27/02/2014	8.517.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

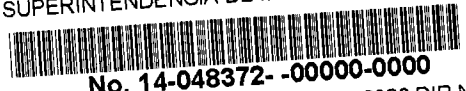
==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048372- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:35:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-048372- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:35:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

6

1. INFORMACIÓN DEL SOLICITANTE

Solicitante(*): _____

Tipo de identificación(*): NIT ☐ Cédula ☐ CE ☐ Otro Cual? _____

Número: (*)_____

Dirección Correspondencia(*):_____Teléfono_____

País(*):_____ Región / Dpto(*)_____ Ciudad(*)_____

Dirección de correo Electrónico: _____Fax_____

Es importante que escriba correctamente los datos solicitados, para que su petición sea atendida oportuna y correctamente. Los campos marcados con asterisco (*) son de carácter obligatorio

Debe adjuntar a esta solicitud comprobante de pago correspondiente a la tasa de certificación vigente.

2. TIPO Y DESCRIPCIÓN CERTIFICACIÓN

2.1 Representación legal Cámara de Comercio:

Cámara de Comercio _____

Nombre de la Sociedad _____

2.2. Existencia y representación legal de la Cámara de Comercio

Cámara de Comercio: _____

2.3. Inscripción en el registro nacional de avaluadores

Nombre avaluador: _____

Documento de identificación: _____

2.4. Ejecutoria de Actos Administrativos

Acto administrativo No. _____ Expediente No. _____

2.5. Sanciones e investigaciones en curso en la SIC

Nombre (persona natural o jurídica): _____

Tipo de documento: NIT ☐ CC ☐ Número: _____

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2014 / 03 / 06 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
2010		4

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: □ Traslado: □ Convenio: □

Radicador: Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-48372	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	***Soporte Documental***
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El CD Anexo Contiene un total de 8 Archivos, 8 en formato pdf, los Cuales fueron procesados.

Saldo

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000036**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
DIRECCIÓN VER PAGINA ADJUNTA
NACIONALIDAD O DOMICILIO: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/067264 Fecha Septiembre 05, 2012
Publicación Internacional No. WO 2013/034570 Fecha Marzo 14, 2013

6

Título (54) **IMIDAZOPIRIDAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINO**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/5025, A61P 35/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Septiembre 06, 2011	11180129.6
EP	Septiembre 23, 2011	11 182 440.5
EP	Agosto 09, 2012	12 179 902.7

9

Comprobante de pago No. 14-_____ **Fecha** _____

10

ANEXOS

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[ ]	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.
[x]	Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
[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.
[x]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/067264

Knut EIS
Fichtenweg 1,
13587 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Florian PÜHLER
303 Third Square # 6115,
02142 Cambridge,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Alemana

Ludwig ZORN
Osianderweg 45a,
13509 Berlin,
Alemania
Nacionalidad:Alemana

Arne SCHOLZ
Schönhauser Allee 170,
10435 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Philip LIENAU
Jahnstr. 13,
10967 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Mark Jean GNOTH
Am Hang 53,
40822 Mettmann,
Alemania
Nacionalidad: Holandés

Ulf BÖMER
Leipziger Str. 49,
16548 Glienicke/Nordbahn,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Judith GÜNTHER
Parkstr. 60,
13187 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Marion HITCHCOCK
Pfeddersheimer Weg 51a
14129 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

ACTUACION NOTARIAL
LEY 404

PO 84 157

N 015080567

FOLIO 283.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.- -

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICUATRO** de **MAYO** del año **DOS MIL DOCE**, ante mí, María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1.788, **COMPARECE**: **Dagmar MESSERER,** argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**, con domicilio en Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, le confirió, con fecha 25 de Abril de 2.012, en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 72, del día de la fecha, otorgada ante mi, al folio 274, protocolo corriente, de este Registro Notarial Número 1788, a mi cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo Olarte** y/o **Juan Guillermo Moure Pérez**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**,

N 015080567

y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA**, que correspondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 274.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y DOS.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ..., el día VEINTICUATRO de MAYO del año DOS MIL DOCE, ante mí ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera conferido en Leverkusen, Alemania, el día 25 de Abril de 2.012, por la Sociedad "BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH", con domicilio Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, a favor de Gerardo Messerer y/o Dagmar Messerer y/o Karen Messerer y/o Moeller & CO. S.A., indistintamente, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idiomas inglés y alemán, debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del

original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PODER Los abajo firmante/s Bayer Intellectual Property GmbH domiciliados en Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán

N 015080568

presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. ... Dado y firmado en - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) Dr. J. Thomaier, ppa. - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) C. Linder".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma inglés y alemán, efectuada por el Escribano Público de Leverkusen, Alemania, Klaus Striewski; y b) La respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia, Alemania, Doctor Dumke.- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (A continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Bayer Intellectual Property GmbH", con sede en Alfred-Nobel-Strasse 10 - 40789 Monheim, Alemania, figuran los siguientes textos, que traducidos dicen:) ... Acta N° 656/2012 – 1. Certifico que las personas llamadas: - Dr. Jörg Thomaier, domicilio comercial: D-40789 Monheim, Alfred-Nobel-Strasse 10, Alemania, - Sra. Claudia Linder, domicilio comercial: 51368 Leverkusen, Chempark, Alemania, comparecieron ante mí y otorgaron el siguiente

documento firmándolo personalmente – todas personas de mi conocimiento – Confirmo que el Dr. Jörg Thomaier y la Sra. Claudia Linder están autorizados como representantes de "Bayer Intellectual Property GmbH", de Monheim, habiendo tenido a la vista electrónicamente en el día de la fecha el Registro de Comercio del Tribunal Regional de Düsseldorf constatando que los mismos, según el capítulo B 67604 son representantes autorizados.- 2. (Siguen los textos en alemán de su original en inglés) – Leverkusen, 25 de abril de 2012 - (Hay un sello en oblea adherido sobre precinto: Klaus Striewski - Escribano de Leverkusen - Firma (Firmado y aclarado:) Klaus Striewski – Escribano de Leverkusen.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 octubre de 1961) – País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Klaus Striewski en su carácter de Escribano, estando provisto del sello del Escribano Klaus Striewski de Leverkusen.- Certificado en Colonia, el 03.05.2012 por el Vicepresidente del Tribunal Regional con el N° 1880/2012 – Sello (Hay un sello:) Presidente del Tribunal Regional de Colonia – 2 - Firma (Firmado y aclarado:) Doctor Dumke.- … - ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia que en los idiomas alemán e inglés he tenido a la vista y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 21 de mayo de 2012. Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "Laura Thieberger-Matrícula de Traductores Alemán-Francés-Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III 98- (La Plata)- Inglés-Tomo III: Folio 14 (Cap.)- Tomo III Folio 329 (La Plata)- Colegio de Traductores Públicos N° 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires Corresponde a la Legalización N° 29177/12. Sigue una firma ilegible. Mayra Fiorella Pugliese".- ...- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora ...- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTILLA
120528 129072
28/05/2012 10 45 21

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
120528 252762
28/05/2012 10.45 21

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

N 015080569

por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.-".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: **a)** Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; **b)** Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y **c)** Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos, en virtud de no revestir el carácter de oneroso.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil):** Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 283 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 015080567 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA MARIA SILVINA LASARTE

COLEGIO DE ESCRIBANOS • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA • NIHIL PEQUE PIDE

LEGALIZACION
LEY 404

L 010811293

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE **obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº** 120528252762/0 **. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

Buenos Aires, Lunes 28 de Mayo de 2012

COLEGIO DE ESCRIBANOS • LEGALIZACION • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

ESC. JUAN MANUEL SANCLEMENTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

SERIE A 0074636

CFNA

REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: REPÚBLICA ARGENTINA
   El presente documento público DE LEGALIZACIÓN
2. Ha sido firmado por JUAN MANUEL SANGUINETTI
3. Quien actúa en calidad de CONSEJERO
4. Lleva el sello/timbre del COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
6. El día 28/05/2012
7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO (Convenio 02/09/2003)
8. Bajo el Número: 120528129072
9. Sello/Timbre:
10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA CAPITAL FEDERAL - REPÚBLICA ARGENTINA

CANCILLERIA ARGENTINA

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application Bayer Intellectual Property GmbH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, EIS, Knut
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, PÜHLER, Florian
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, ZORN, Ludwig
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHOLZ, Arne
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, LIENAU, Philip
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, GNOTH, Mark, Jean
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BÖMER, Ulf
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengsellschaft is entitled as employer of the inventor, GÜNTHER, Judith
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, HITCHCOCK, Marion
VIII-2-1(iii)		an agreement between Bayer Pharma Aktiengesellschaft and Bayer Intellectual Property GmbH, dated 01 April 2012 (01.04.2012)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 March 2013 (14.03.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/034570 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/067264

(22) International Filing Date:
5 September 2012 (05.09.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11180129.6 6 September 2011 (06.09.2011) EP
11 182 440.5 23 September 2011 (23.09.2011) EP
12 179 902.7 9 August 2012 (09.08.2012) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **Bayer Intellectual Property GmbH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **EIS, Knut** [DE/DE]; Fichtenweg 1, 13587 Berlin (DE). **PÜHLER, Florian** [DE/DE]; Jules-Verne-Str. 50, 14089 Berlin (DE). **ZORN, Ludwig** [DE/DE]; Osianderweg 45a, 13509 Berlin (DE). **SCHOLZ, Arne** [DE/DE]; Schönhauser Allee 170, 10435 Berlin (DE). **LIENAU, Philip** [DE/DE]; Jahnstr. 13, 10967 Berlin (DE). **GNOTH, Mark, Jean** [NL/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE). **BÖMER, Ulf** [DE/DE]; Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke/Nordbahn (DE). **GÜNTHER, Judith** [DE/DE]; Parkstr. 60, 13187 Berlin (DE). **HITCHCOCK, Marion** [DE/DE]; Pfeddersheimer Weg 51a, 14129 Berlin (DE).

(74) Agent: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(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, BN, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

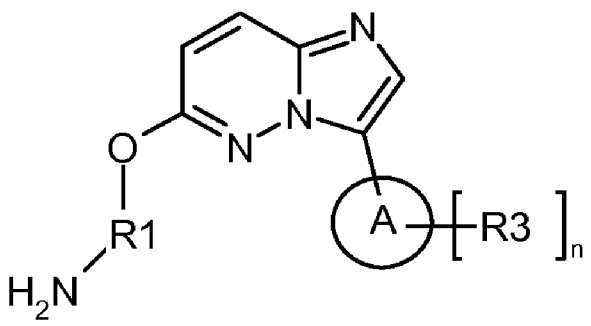
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

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

WO 2013/034570 A1

(54) **Title**: AMINO-SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDAZINES



(I)

(57) **Abstract**: The present invention relates to amino-substituted imidazopyridazine compounds of general formula(I): in which A, R1, R3 and n are as defined in the claims, to methods of preparing said compounds, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease, in particular of a hyper-proliferative and/or angiogenesis disorder, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

AMINO-SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDAZINES

The present invention relates to amino-substituted imidazopyridazine compounds of general formula (I) as described and defined herein, to methods of preparing said compounds, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds, to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease, in particular of a hyper-proliferative and/or angiogenesis disorder, as well as to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to chemical compounds that inhibit MKNK1 kinase (also known as MAP Kinase interacting Kinase, Mnk1) and MKNK2 kinase (also known as MAP Kinase interacting Kinase, Mnk2). Human MKNKs comprise a group of four proteins encoded by two genes (Gene symbols: MKNK1 and MKNK2) by alternative splicing. The b-forms lack a MAP kinase-binding domain situated at the C-terminus. The catalytic domains of the MKNK1 and MKNK2 are very similar and contain a unique DFD (Asp-Phe-Asp) motif in subdomain VII, which usually is DFG (Asp-Phe-Gly) in other protein kinases and suggested to alter ATP binding [Jauch et al., Structure 13, 1559-1568, 2005 and Jauch et al., EMBO J25, 4020-4032, 2006]. MKNK1a binds to and is activated by ERK and p38 MAP Kinases, but not by JNK1. MKNK2a binds to and is activated only by ERK. MKNK1b has low activity under all conditions and MKNK2b has a basal activity independent of ERK or p38 MAP Kinase. [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008]

MKNKs have been shown to phosphorylate eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E), heterogeneous nuclear RNA-binding protein A1 (hnRNP A1), polypyrimidine-tract binding protein-associated splicing factor (PSF), cytoplasmic phospholipase A2 (cPLA2) and Sprouty 2 (hSPRY2) [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008].

eIF4E is an oncogene that is amplified in many cancers and is phosphorylated exclusively by MKNKs proteins as shown by KO-mouse studies [Konicek et al., Cell

Cycle 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda et al., Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004]. eIF4E has a pivotal role in enabling the translation of cellular mRNAs. eIF4E binds the 7-methylguanosine cap at the 5´ end of cellular mRNAs and delivers them to the ribosome as part of the eIF4F complex, also containing eIF4G and eIF4A. Though all capped mRNAs require eIF4E for translation, a pool of mRNAs is exceptionally dependent on elevated eIF4E activity for translation. These so-called "weak mRNAs" are usually less efficiently translated due to their long and complex 5´UTR region and they encode proteins that play significant roles in all aspects of malignancy including VEGF, FGF-2, c-Myc, cyclin D1, survivin, BCL-2, MCL-1, MMP-9, heparanase, etc. Expression and function of eIF4E is elevated in multiple human cancers and directly related to disease progression [Konicek et al., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008].

MKNK1 and MKNK2 are the only kinases known to phosphorylate eIF4E at Ser209. Overall translation rates are not affected by eIF4E phosphorylation, but it has been suggested that eIF4E phosphorylation contributes to polysome formation (i.e. multiple ribosome on a single mRNA) that ultimately enables more efficient translation of "weak mRNAs" [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008]. Alternatively, phosphorylation of eIF4E by MKNK proteins might facilitate eIF4E release from the 5' cap so that the 48S complex can move along the "weak mRNA" in order to locate the start codon [Blagden SP and Willis AE, Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]. Accordingly, increased eIF4E phosphorylation predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer patients [Yoshizawa et al., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]. Further data point to a functional role of MKNK1 in carcinogenesis, as overexpression of constitutively active MKNK1, but not of kinase-dead MKNK1, in mouse embryo fibroblasts accelerates tumor formation [Chrestensen C. A. et al., Genes Cells 12, 1133–1140, 2007]. Moreover, increased phosphorylation and activity of MKNK proteins correlate with overexpression of HER2 in breast cancer [Chrestensen, C. A. et al., J. Biol. Chem. 282, 4243–4252, 2007]. Constitutively active, but not kinase-dead, MKNK1 also accelerated tumor growth in a model using *Eμ-Myc* transgenic hematopoietic stem cells to produce tumors in mice. Comparable results were achieved, when an eIF4E carrying a S209D mutation was analyzed. The S209D mutation mimicks a phosphorylation at the MKNK1 phosphorylation site. In contrast a non-phosphorylatable form of eIF4E attenuated tumor growth [Wendel HG, et al., Genes Dev. 21(24):3232-7, 2007]. A

selective MKNK inhibitor that blocks eIF4E phosphorylation induces apoptosis and suppresses proliferation and soft agar growth of cancer cells *in vitro*. This inhibitor also suppresses outgrowth of experimental B16 melanoma pulmonary metastases and growth of subcutaneous HCT116 colon carcinoma xenograft tumors without affecting body weight [Konicek et al., Cancer Res. 71(5):1849-57, 2011]. In summary, eIF4E phosphorylation through MKNK protein activity can promote cellular proliferation and survival and is critical for malignant transformation. Inhibition of MKNK activity may provide a tractable cancer therapeutic approach.

WO 2007/025540 A2 (Bayer Schering Pharma AG) relates to substituted imidazo[1,2-*b*]pyridazines as kinase inhibitors, particularly PKC (protein kinase C) inhibitors, in particular PKC theta inhibitors.

WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) relates to heterocyclic compounds useful as inhibitors of **M**itogen-activated protein kinase (MAPK)/**E**xtracellular signal-regulated protein kinase (Erk) **K**inase (abbreviated to "MEK"). In particular, WO 2007/025090 A2 relates *inter alia* to imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

WO 2007/013673 A1 (Astellas Pharma Inc.) relates to fused heterocycles as inhibitors of Lymphocyte protein tyrosine kinase (abbreviated to "LCK"). In particular, WO 2007/013673 A1 relates *inter alia* to imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

WO 2007/147646 A1 (Bayer Schering Pharma AG) relates to oxo-substituted imidazo[1,2-*b*]pyridazines as kinase inhibitors, particularly PKC (protein kinase C) inhibitors, in particular PKC theta inhibitors.

WO 2008/025822 A1 (Cellzome (UK) Ltd.) relates to diazolodiazine derivatives as kinase inhibitors. In particular, WO 2008/025822 A1 relates *inter alia* to imidazo[1,2-*b*]pyridazines as kinase inhibitors, particularly inducible T cell kinase (abbreviated to "Itk") inhibitors.

WO 2008/030579 A2 (Biogen Idec MA Inc.) relates to modulators of interleukin-1 (IL-1) receptor-associated kinase (abbreviated to "IRAK"). In particular, WO 2008/030579 A2 relates *inter alia* to imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

WO 2008/058126 A2 (Supergen, Inc.) relates *inter alia* to imidazo[1,2-*b*]pyridazine derivatives as protein kinase inhibitors, particularly PIM kinase inhibitors.

WO 2009/060197 A1 (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO)) relates to imidazopyridazines as protein kinase inhibitors, such as the PIM family kinases.

US 4,408,047 (Merck & Co., Inc.,) relates *inter alia* to imidazopyridazines having a 3-amino-2-OR-propoxy substituent having beta-adrenergic blocking activity.

WO 03/018020 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) relates to inhibitors against c-Jun N-terminal kinase, containing compounds which are, *inter alia,* imidazo[1,2-*b*]-pyridazines.

WO 2008/052734 A1 (Novartis AG) relates to heterocyclic compounds as antiinflammatory agents. In particular said compounds are, *inter alia,* imidazo[1,2-*b*]pyridazines. The compounds are useful for treating diseases mediated by the ALK-5 and/or ALK-4 receptor, and are also useful for treating diseases mediated by the PI3K receptor, the JAK-2 receptor and the TRK receptor.

WO 2008/072682 A1 (Daiichi Sankyo Company, Limited) relate to imidazo[1,2-*b*]pyridazine derivative which has an action of inhibiting TNF-alpha production, exerts an effect in a pathological model of inflammatory disease and/or auto-immune disease.

WO 2008/079880 A1 (Alcon Research, Ltd.) relates to 6-aminoimidazo[1,2-*b*]pyridazine analogues as Rho-kinase inhibitors for the treatment of glaucoma and ocular hypertension.

WO 2009/091374 A2 (Amgen Inc.) relates to fused heterocyclic deriviatives. Selected compounds are effective for prophylaxis and treatment of diseases, such as hepatocyte growth factor ("HGF") diseases.

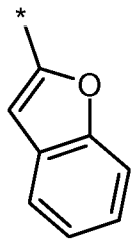
In J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614, is an article entitled "Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase", and discloses, *inter alia*, imidazo[1,2-*b*]pyridazines as inhibitor structures used in the study described therein.

In J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628 , is an article entitled "Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach", and discloses, *inter alia*, in Table 1., some specific imidazo[1,2-*b*]pyridazines as compounds identified as MKNK-1 inhibitors.

In Cancer Res March 1, 2011, 71, 1849-1857 is an article entitled "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung mestastases", and discloses, *inter alia*, that the known antigfungal agent Cercosporamide is an inhibitor of MKNK1.

However, the state of the art described above does not describe the specific amino-substituted imidazopyridazine compounds of general formula (I) of the present invention as defined herein, *i.e.* an imidazo[1,2-*b*]pyridazinyl moiety, bearing :

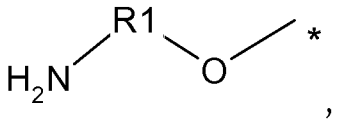
- in its 3-position, a benzo[*b*]furyl group of structure :



,

wherein * indicates the point of attachment of said benzo[*b*]furyl group with the rest of the molecule, *i.e.* the 2-position of the benzo[*b*]furyl group shown ;

- in its 6-position, a group of structure :



wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule, and wherein R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, or a C_3-C_6-cycloalkyl- group which is optionally substituted as defined herein ;

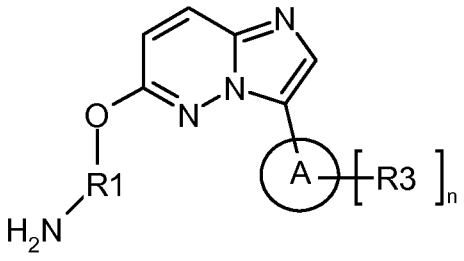
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same, as described and defined herein, and as hereinafter referred to as "compounds of the present invention", or their pharmacological activity.

It has now been found, and this constitutes the basis of the present invention, that said compounds of the present invention have surprising and advantageous properties.

In particular, said compounds of the present invention have surprisingly been found to effectively inhibit MKNK-1 kinase and may therefore be used for the treatment or prophylaxis of diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses or diseases which are accompanied with uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by MKNK-1 kinase, such as, for example, haematological tumours, solid tumours, and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

DESCRIPTION of the INVENTION

In accordance with a first aspect, the present invention covers compounds of general formula (I) :



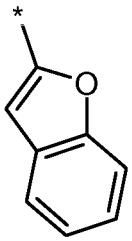
(I)

in which :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a linear C_1-C_6-alkyl-O-linear C_1-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, a C_3-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_3-C_6-cycloalkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, heteroaryl- which is optionally substituted one or more times independently from each other with an R substituent, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group ;

(A) represents a :


group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

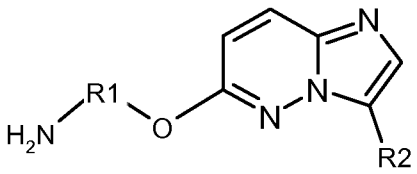
R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with an embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



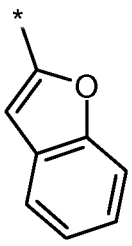
(Ia)

in which :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, or a C_3-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

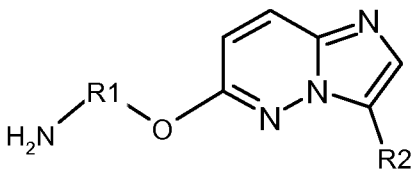
a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with an embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

in which :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, or a C_3-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

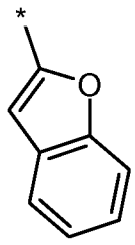
  - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

  - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

and which is :

- optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from : a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from : C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

The terms as mentioned in the present text have preferably the following meanings :

The term “halogen atom”, “halo-” or “Hal-” is to be understood as meaning a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, preferably a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. In accordance with an embodiment, the term “halogen atom”, “halo-” or “Hal-” is to be understood as meaning a fluorine atom. In accordance with an embodiment, the term “halogen atom”, “halo-” or “Hal-” is to be understood as meaning a chlorine atom.

The term “C_1-C_6-alkyl” is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent hydrocarbon group having 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms, *e.g.* a methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, iso-pentyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, or 1,2-dimethylbutyl group, or an isomer thereof. Particularly, said group has 1, 2, 3 or 4 carbon atoms (“C_1-C_4-alkyl”), *e.g.* a methyl, ethyl, propyl, butyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl group, more particularly 1, 2 or 3 carbon atoms (“C_1-C_3-alkyl”), *e.g.* a methyl, ethyl, n-propyl- or iso-propyl group.

The term “linear C_2-C_6-alkyl-” is to be understood as preferably meaning a linear, saturated, monovalent hydrocarbon group having 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms, *e.g.* an ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, or n-hexyl. Particularly, said group has 2, 3, 4 or 5 carbon atoms (“linear C_2-C_5-alkyl”), *e.g.* an ethyl, n-propyl, n-butyl or n-pentyl group. Alternatively, said group has 2, 3 or 4 carbon atoms (“linear C_2-C_4-alkyl”), *e.g.* an ethyl, n-propyl or n-butyl group. Alternatively, said group has 2 or 3 carbon atoms (“linear C_2-C_3-alkyl”), *e.g.* an ethyl or n-propyl group.

The term “branched C_3-C_6-alkyl-” is to be understood as preferably meaning a branched, saturated, monovalent hydrocarbon group having 3, 4, 5, or 6 carbon atoms, *e.g.* a iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, iso-pentyl, 2-methylbutyl,

1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, or 1,2-dimethylbutyl group, or an isomer thereof. Particularly, said group has 3, 4 or 5 carbon atoms ("branched C_3-C_5-alkyl"), *e.g.* an iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, iso-pentyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimethylpropyl. Particularly, said group has 3 or 4 carbon atoms ("branched C_3-C_4-alkyl"), *e.g.* an iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl group, more particularly 3 carbon atoms (branched "C_3-alkyl"), *e.g.* an iso-propyl group.

The term "halo-C_1-C_6-alkyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent hydrocarbon group in which the term "C_1-C_6-alkyl" is defined *supra*, and in which one or more hydrogen atoms is replaced by a halogen atom, in identically or differently, *i.e.* one halogen atom being independent from another. In accordance with an embodiment, said halogen atom is F. Said halo-C_1-C_6-alkyl group is, for example, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, or $-CH_2CF_3$. In accordance with an embodiment, said halogen atom is Cl. Said halo-C_1-C_6-alkyl group is, for example, $-CCl_3$, $-CCl_2CCl_3$, or $-CH_2CCl_3$.

The term "C_1-C_6-alkoxy" is to be understood as preferably meaning a linear, branched or cyclic, saturated, monovalent, hydrocarbon group of formula –O-alkyl, in which the term "alkyl" is defined *supra*, *e.g.* a methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, cyclo-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, cylco-butoxy pentoxy, iso-pentoxy, or n-hexoxy group, or an isomer thereof.

The term "halo-C_1-C_6-alkoxy" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent C_1-C_6-alkoxy group, as defined *supra*, in which one or more of the hydrogen atoms is replaced, in identically or differently, by a halogen atom. Particularly, said halogen atom is F. Said halo-C_1-C_6-alkoxy group is, for example, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, or $-OCH_2CF_3$.

The term "C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent alkyl group, as defined *supra*, in which one or more of the hydrogen atoms is replaced, in identically or differently, by a C_1-C_6-alkoxy group, as defined *supra*, *e.g.* methoxyalkyl, ethoxyalkyl, propyloxyalkyl, iso-propoxyalkyl, butoxyalkyl, iso-butoxyalkyl, tert-butoxyalkyl, sec-butoxyalkyl, pentyloxyalkyl, iso-pentyloxyalkyl, hexyloxyalkyl group, in which the term "C_1-C_6-alkyl" is defined *supra*, or an isomer thereof.

The term "halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl group, as defined *supra*, in which one or more of the hydrogen atoms is replaced, in identically or differently, by a halogen atom. Particularly, said halogen atom is F. Said halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl group is, for example, $-CH_2CH_2OCF_3$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_2F$, $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$, or $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$.

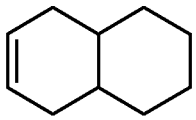
The term "C_2-C_6-alkenyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, monovalent hydrocarbon group, which contains one or more double bonds, and which has 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, particularly 2 or 3 carbon atoms ("C_2-C_3-alkenyl"), it being understood that in the case in which said alkenyl group contains more than one double bond, then said double bonds may be isolated from, or conjugated with, each other. Said alkenyl group is, for example, a vinyl, allyl, (E)-2-methylvinyl, (Z)-2-methylvinyl, homoallyl, (E)-but-2-enyl, (Z)-but-2-enyl, (E)-but-1-enyl, (Z)-but-1-enyl, pent-4-enyl, (E)-pent-3-enyl, (Z)-pent-3-enyl, (E)-pent-2-enyl, (Z)-pent-2-enyl, (E)-pent-1-enyl, (Z)-pent-1-enyl, hex-5-enyl, (E)-hex-4-enyl, (Z)-hex-4-enyl, (E)-hex-3-enyl, (Z)-hex-3-enyl, (E)-hex-2-enyl, (Z)-hex-2-enyl, (E)-hex-1-enyl, (Z)-hex-1-enyl, isopropenyl, 2-methylprop-2-enyl, 1-methylprop-2-enyl, 2-methylprop-1-enyl, (E)-1-methylprop-1-enyl, (Z)-1-methylprop-1-enyl, 3-methylbut-3-enyl, 2-methylbut-3-enyl, 1-methylbut-3-enyl, 3-methylbut-2-enyl, (E)-2-methylbut-2-enyl, (Z)-2-methylbut-2-enyl, (E)-1-methylbut-2-enyl, (Z)-1-methylbut-2-enyl, (E)-3-methylbut-1-enyl, (Z)-3-methylbut-1-enyl, (E)-2-methylbut-1-enyl, (Z)-2-methylbut-1-enyl, (E)-1-methylbut-1-enyl, (Z)-1-methylbut-1-enyl, 1,1-dimethylprop-2-enyl, 1-ethylprop-1-enyl, 1-propylvinyl, 1-isopropylvinyl, 4-methylpent-4-enyl, 3-methylpent-4-enyl, 2-methylpent-4-enyl, 1-

methylpent-4-enyl, 4-methylpent-3-enyl, (E)-3-methylpent-3-enyl, (Z)-3-methylpent-3-enyl, (E)-2-methylpent-3-enyl, (Z)-2-methylpent-3-enyl, (E)-1-methylpent-3-enyl, (Z)-1-methylpent-3-enyl, (E)-4-methylpent-2-enyl, (Z)-4-methylpent-2-enyl, (E)-3-methylpent-2-enyl, (Z)-3-methylpent-2-enyl, (E)-2-methylpent-2-enyl, (Z)-2-methylpent-2-enyl, (E)-1-methylpent-2-enyl, (Z)-1-methylpent-2-enyl, (E)-4-methylpent-1-enyl, (Z)-4-methylpent-1-enyl, (E)-3-methylpent-1-enyl, (Z)-3-methylpent-1-enyl, (E)-2-methylpent-1-enyl, (Z)-2-methylpent-1-enyl, (E)-1-methylpent-1-enyl, (Z)-1-methylpent-1-enyl, 3-ethylbut-3-enyl, 2-ethylbut-3-enyl, 1-ethylbut-3-enyl, (E)-3-ethylbut-2-enyl, (Z)-3-ethylbut-2-enyl, (E)-2-ethylbut-2-enyl, (Z)-2-ethylbut-2-enyl, (E)-1-ethylbut-2-enyl, (Z)-1-ethylbut-2-enyl, (E)-3-ethylbut-1-enyl, (Z)-3-ethylbut-1-enyl, 2-ethylbut-1-enyl, (E)-1-ethylbut-1-enyl, (Z)-1-ethylbut-1-enyl, 2-propylprop-2-enyl, 1-propylprop-2-enyl, 2-isopropylprop-2-enyl, 1-isopropylprop-2-enyl, (E)-2-propylprop-1-enyl, (Z)-2-propylprop-1-enyl, (E)-1-propylprop-1-enyl, (Z)-1-propylprop-1-enyl, (E)-2-isopropylprop-1-enyl, (Z)-2-isopropylprop-1-enyl, (E)-1-isopropylprop-1-enyl, (Z)-1-isopropylprop-1-enyl, (E)-3,3-dimethylprop-1-enyl, (Z)-3,3-dimethylprop-1-enyl, 1-(1,1-dimethylethyl)ethenyl, buta-1,3-dienyl, penta-1,4-dienyl, hexa-1,5-dienyl, or methylhexadienyl group. Particularly, said group is vinyl or allyl.

The term "C_2-C_6-alkynyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, monovalent hydrocarbon group which contains one or more triple bonds, and which contains 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, particularly 2 or 3 carbon atoms ("C_2-C_3-alkynyl"). Said C_2-C_6-alkynyl group is, for example, ethynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, hex-1-ynyl, hex-2-inyl, hex-3-inyl, hex-4-ynyl, hex-5-ynyl, 1-methylprop-2-ynyl, 2-methylbut-3-ynyl, 1-methylbut-3-ynyl, 1-methylbut-2-ynyl, 3-methylbut-1-ynyl, 1-ethylprop-2-ynyl, 3-methylpent-4-ynyl, 2-methylpent-4-ynyl, 1-methylpent-4-ynyl, 2-methylpent-3-ynyl, 1-methylpent-3-ynyl, 4-methylpent-2-ynyl, 1-methylpent-2-ynyl, 4-methylpent-1-ynyl, 3-methylpent-1-ynyl, 2-ethylbut-3-ynyl, 1-ethylbut-3-ynyl, 1-ethylbut-2-ynyl, 1-propylprop-2-ynyl, 1-isopropylprop-2-ynyl, 2,2-dimethylbut-3-inyl, 1,1-dimethylbut-3-ynyl, 1,1-dimethylbut-2-ynyl, or 3,3-dimethylbut-1-ynyl group. Particularly, said alkynyl group is ethynyl, prop-1-ynyl, or prop-2-inyl.

The term "C_3-C_{10}-cycloalkyl" is to be understood as meaning a saturated, monovalent, mono-, or bicyclic hydrocarbon ring which contains 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms ("C_3-C_{10}-cycloalkyl"). Said C_3-C_{10}-cycloalkyl group is for example, a monocyclic hydrocarbon ring, *e.g.* a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl or cyclodecyl, or a bicyclic hydrocarbon ring, *e.g.* a perhydropentalenylene or decalin ring. Particularly, said group has 3, 4, 5, or 6 carbon atoms ("C_3-C_6-cycloalkyl"), *e.g.* cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl. Particularly, said group has 4, 5, or 6 carbon atoms ("C_4-C_6-cycloalkyl"), *e.g.* cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl.

The term "C_4-C_{10}-cycloalkenyl" is to be understood as preferably meaning a monovalent, mono-, or bicyclic hydrocarbon ring which contains 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms and one, two, three or four double bonds, in conjugation or not, as the size of said cycloalkenyl ring allows. Said C_4-C_{10}-cycloalkenyl group is for example, a monocyclic hydrocarbon ring, *e.g.* a cyclobutenyl, cyclopentenyl, or cyclohexenyl or a bicyclic hydrocarbon, e.g. :



The term "3- to 10-membered heterocycloalkyl", is to be understood as meaning a saturated, monovalent, mono- or bicyclic hydrocarbon ring which contains 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms, and one or more heteroatom-containing groups selected from C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, in which R^a represents a hydrogen atom, or a C_1-C_6-alkyl- or halo-C_1-C_6-alkyl- group ; it being possible for said heterocycloalkyl group to be attached to the rest of the molecule via any one of the carbon atoms or, if present, the nitrogen atom.

Particularly, said 3- to 10-membered heterocycloalkyl can contain 2, 3, 4, or 5 carbon atoms, and one or more of the above-mentioned heteroatom-containing groups (a "3- to 6-membered heterocycloalkyl"), more particularly said heterocycloalkyl can contain 4 or 5 carbon atoms, and one or more of the above-mentioned heteroatom-containing groups (a "5- to 6-membered heterocycloalkyl").

Particularly, without being limited thereto, said heterocycloalkyl can be a 4-membered ring, such as an azetidinyl, oxetanyl, or a 5-membered ring, such as tetrahydrofuranyl, dioxolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, or a 6-membered ring, such as tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, or trithianyl, or a 7-membered ring, such as a diazepanyl ring, for example. Optionally, said heterocycloalkyl can be benzo fused.

Said heterocyclyl can be bicyclic, such as, without being limited thereto, a 5,5-membered ring, e.g. a hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl ring, or a 5,6-membered bicyclic ring, e.g. a hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl ring.

As mentioned *supra*, said nitrogen atom-containing ring can be partially unsaturated, *i.e.* it can contain one or more double bonds, such as, without being limited thereto, a 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 4,5-dihydrooxazolyl, or 4H-[1,4]thiazinyl ring, for example, or, it may be benzo-fused, such as, without being limited thereto, a dihydroisoquinolinyl ring, for example.

The term “4- to 10-membered heterocycloalkenyl”, is to be understood as meaning an unsaturated, monovalent, mono- or bicyclic hydrocarbon ring which contains 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms, and one or more heteroatom-containing groups selected from C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, in which R^a represents a hydrogen atom, or a C_1-C_6-alkyl- or halo-C_1-C_6-alkyl- group ; it being possible for said heterocycloalkenyl group to be attached to the rest of the molecule via any one of the carbon atoms or, if present, the nitrogen atom. Examples of said heterocycloalkenyl may contain one or more double bonds, *e.g.* 4H-pyranyl, 2H-pyranyl, 3H-diazirinyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl, [1,3]dioxolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrothiophenyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 4,5-dihydrooxazolyl, or 4H-[1,4]thiazinyl group, or, it may be benzo fused.

The term “aryl” is to be understood as preferably meaning a monovalent, aromatic or partially aromatic, mono-, or bi- or tricyclic hydrocarbon ring having 6, 9, 10,

11, 12, 13 or 14 carbon atoms (a "C_6-C_{14}-aryl" group), particularly a ring having 6 carbon atoms (a "C_6-aryl" group), *e.g.* a phenyl group; or a biphenyl group, or a ring having 9 carbon atoms (a "C_9-aryl" group), *e.g.* an indanyl or indenyl group, or a ring having 10 carbon atoms (a "C_{10}-aryl" group), *e.g.* a tetralinyl, dihydronaphthyl, or naphthyl group, or a ring having 13 carbon atoms, (a "C_{13}-aryl" group), *e.g.* a fluorenyl group, or a ring having 14 carbon atoms, (a "C_{14}-aryl" group), *e.g.* an anthranyl group.

The term "heteroaryl" is understood as preferably meaning a monovalent, monocyclic- , bicyclic- or tricyclic aromatic ring system having 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 ring atoms (a "5- to 14-membered heteroaryl" group), particularly 5 or 6 or 9 or 10 atoms, and which contains at least one heteroatom which may be identical or different, said heteroatom being such as oxygen, nitrogen or sulfur, and in addition in each case can be benzocondensed. Particularly, heteroaryl is selected from thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thia-4H-pyrazolyl *etc.*, and benzo derivatives thereof, such as, for example, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, *etc.*; or pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, *etc.*, and benzo derivatives thereof, such as, for example, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, *etc.*; or azocinyl, indolizinyl, purinyl, *etc.*, and benzo derivatives thereof; or cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthpyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xanthenyl, or oxepinyl, *etc.*.

In general, and unless otherwise mentioned, the heteroarylic or heteroarylenic radicals include all the possible isomeric forms thereof, e.g. the positional isomers thereof. Thus, for some illustrative non-restricting example, the term pyridinyl or pyridinylene includes pyridin-2-yl, pyridin-2-ylene, pyridin-3-yl, pyridin-3-ylene, pyridin-4-yl and pyridin-4-ylene; or the term thienyl or thienylene includes thien-2-yl, thien-2-ylene, thien-3-yl and thien-3-ylene.

The term "C_1-C_6", as used throughout this text, *e.g.* in the context of the definition of "C_1-C_6-alkyl", "C_1-C_6-haloalkyl", "C_1-C_6-alkoxy", or "C_1-C_6-haloalkoxy" is to be

understood as meaning a hydrocarbon group having a finite number of carbon atoms of 1 to 6, *i.e.* 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_1-C_6" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, *e.g.* C_1-C_6 , C_2-C_5 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 ; particularly C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5, C_1-C_6; more particularly C_1-C_4 ; in the case of "C_1-C_6-haloalkyl" or "C_1-C_6-haloalkoxy" even more particularly C_1-C_2.

Similarly, as used herein, the term "C_2-C_6", as used throughout this text, *e.g.* in the context of the definitions of "C_2-C_6-alkyl-", "linear C_2-C_6-alkyl-", "C_2-C_6-alkenyl" and "C_2-C_6-alkynyl", is to be understood as meaning a hydrocarbon group having a finite number of carbon atoms of 2 to 6, *i.e.* 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_2-C_6" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, *e.g.* C_2-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_2-C_3 , C_2-C_4 , C_2-C_5 ; particularly C_2-C_3.

Further, as used herein, the term "C_3-C_6", as used throughout this text, *e.g.* in the context of the definition of "branched C_3-C_6-alkyl-", "C_3-C_6-cycloalkyl", is to be understood as meaning a hydrocarbon group having a finite number of carbon atoms of 3 to 6, *i.e.* 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_3-C_6" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, *e.g.* C_3-C_6 , C_4-C_5 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6, C_5-C_6 ; particularly C_3-C_6.

The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties.

As used herein, the term "one or more times", *e.g.* in the definition of the substituents of the compounds of the general formulae of the present invention, is understood as meaning "one, two, three, four or five times, particularly one, two,

three or four times, more particularly one, two or three times, even more particularly one or two times".

Ring system substituent means a substituent attached to an aromatic or nonaromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system.

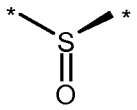
The invention also includes all suitable isotopic variations of a compound of the invention. An isotopic variation of a compound of the invention is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually or predominantly found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into a compound of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine, chlorine, bromine and iodine, such as ^{2}H (deuterium), ^{3}H (tritium), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I and ^{131}I, respectively. Certain isotopic variations of a compound of the invention, for example, those in which one or more radioactive isotopes such as ^{3}H or ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some circumstances. Isotopic variations of a compound of the invention can generally be prepared by conventional procedures known by a person skilled in the art such as by the illustrative methods or by the preparations described in the examples hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

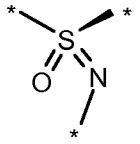
Where the plural form of the word compounds, salts, polymorphs, hydrates, solvates and the like, is used herein, this is taken to mean also a single compound, salt, polymorph, isomer, hydrate, solvate or the like.

By "stable compound' or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The compounds of this invention may contain one or more asymmetric centre, depending upon the location and nature of the various substituents desired. Asymmetric carbon atoms may be present in the (R) or (S) configuration, resulting in racemic mixtures in the case of a single asymmetric centre, and diastereomeric mixtures in the case of multiple asymmetric centres. In certain instances, asymmetry may also be present due to restricted rotation about a given bond, for example, the central bond adjoining two substituted aromatic rings of the specified compounds.

The compounds of the present invention may contain sulphur atoms which are asymmetric, such as an asymmetric sulphoxide or sulphoximine group, of structure:





, for example,

in which * indicates atoms to which the rest of the molecule can be bound.

Substituents on a ring may also be present in either cis or trans form. It is intended that all such configurations (including enantiomers and diastereomers), are included within the scope of the present invention.

Preferred compounds are those which produce the more desirable biological activity. Separated, pure or partially purified isomers and stereoisomers or racemic or diastereomeric mixtures of the compounds of this invention are also included within the scope of the present invention. The purification and the separation of such materials can be accomplished by standard techniques known in the art.

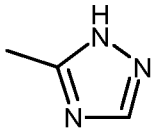
The optical isomers can be obtained by resolution of the racemic mixtures according to conventional processes, for example, by the formation of diastereoisomeric salts using an optically active acid or base or formation of covalent diastereomers. Examples of appropriate acids are tartaric,

diacetyltartaric, ditoluoyltartaric and camphorsulfonic acid. Mixtures of diastereoisomers can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical and/or chemical differences by methods known in the art, for example, by chromatography or fractional crystallisation. The optically active bases or acids are then liberated from the separated diastereomeric salts. A different process for separation of optical isomers involves the use of chiral chromatography (*e.g.*, chiral HPLC columns), with or without conventional derivatisation, optimally chosen to maximise the separation of the enantiomers. Suitable chiral HPLC columns are manufactured by Daicel, *e.g.*, Chiracel OD and Chiracel OJ among many others, all routinely selectable. Enzymatic separations, with or without derivatisation, are also useful. The optically active compounds of this invention can likewise be obtained by chiral syntheses utilizing optically active starting materials.

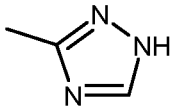
In order to limit different types of isomers from each other reference is made to IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

The present invention includes all possible stereoisomers of the compounds of the present invention as single stereoisomers, or as any mixture of said stereoisomers, *e.g.* R- or S- isomers, or E- or Z-isomers, in any ratio. Isolation of a single stereoisomer, *e.g.* a single enantiomer or a single diastereomer, of a compound of the present invention may be achieved by any suitable state of the art method, such as chromatography, especially chiral chromatography, for example.

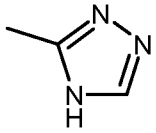
Further, the compounds of the present invention may exist as tautomers. For example, any compound of the present invention which contains a pyrazole moiety as a heteroaryl group for example can exist as a 1H tautomer, or a 2H tautomer, or even a mixture in any amount of the two tautomers, or a triazole moiety for example can exist as a 1H tautomer, a 2H tautomer, or a 4H tautomer, or even a mixture in any amount of said 1H, 2H and 4H tautomers, namely :



1H-tautomer



2H-tautomer



4H-tautomer.

The present invention includes all possible tautomers of the compounds of the present invention as single tautomers, or as any mixture of said tautomers, in any ratio.

Further, the compounds of the present invention can exist as N-oxides, which are defined in that at least one nitrogen of the compounds of the present invention is oxidised. The present invention includes all such possible N-oxides.

The present invention also relates to useful forms of the compounds as disclosed herein, such as metabolites, hydrates, solvates, prodrugs, salts, in particular pharmaceutically acceptable salts, and co-precipitates.

The compounds of the present invention can exist as a hydrate, or as a solvate, wherein the compounds of the present invention contain polar solvents, in particular water, methanol or ethanol for example as structural element of the crystal lattice of the compounds. The amount of polar solvents, in particular water, may exist in a stoichiometric or non-stoichiometric ratio. In the case of stoichiometric solvates, *e.g.* a hydrate, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *etc.* solvates or hydrates, respectively, are possible. The present invention includes all such hydrates or solvates.

Further, the compounds of the present invention can exist in free form, *e.g.* as a free base, or as a free acid, or as a zwitterion, or can exist in the form of a salt. Said salt may be any salt, either an organic or inorganic addition salt, particularly any pharmaceutically acceptable organic or inorganic addition salt, customarily used in pharmacy.

The term “pharmaceutically acceptable salt" refers to a relatively non-toxic, inorganic or organic acid addition salt of a compound of the present invention. For

example, see S. M. Berge, *et al*. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of the compounds of the present invention may be, for example, an acid-addition salt of a compound of the present invention bearing a nitrogen atom, in a chain or in a ring, for example, which is sufficiently basic, such as an acid-addition salt with an inorganic acid, such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, bisulfuric, phosphoric, or nitric acid, for example, or with an organic acid, such as formic, acetic, acetoacetic, pyruvic, trifluoroacetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salicylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, cinnamic, cyclopentanepropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconic, sulfamic, trifluoromethanesulfonic, dodecylsulfuric, ethansulfonic, benzenesulfonic, para-toluenesulfonic, methansulfonic, 2-naphthalenesulfonic, naphthalinedisulfonic, camphorsulfonic acid, citric, tartaric, stearic, lactic, oxalic, malonic, succinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glycerophosphoric, aspartic, sulfosalicylic, hemisulfuric, or thiocyanic acid, for example.

Further, another suitably pharmaceutically acceptable salt of a compound of the present invention which is sufficiently acidic, is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically acceptable cation, for example a salt with N-methyl-glucamine, dimethyl-glucamine, ethyl-glucamine, lysine, dicyclohexylamine, 1,6-hexadiamine, ethanolamine, glucosamine, sarcosine, serinol, tris-hydroxy-methyl-aminomethane, aminopropandiol, sovak-base, 1-amino-2,3,4-butantriol. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternised with such agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides ; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfate ; and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and strearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others.

Those skilled in the art will further recognise that acid addition salts of the claimed compounds may be prepared by reaction of the compounds with the appropriate inorganic or organic acid via any of a number of known methods. Alternatively, alkali and alkaline earth metal salts of acidic compounds of the invention are prepared by reacting the compounds of the invention with the appropriate base via a variety of known methods.

The present invention includes all possible salts of the compounds of the present invention as single salts, or as any mixture of said salts, in any ratio.

As used herein, the term "*in vivo* hydrolysable ester" is understood as meaning an *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the present invention containing a carboxy or hydroxy group, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include for example alkyl, cycloalkyl and optionally substituted phenylalkyl, in particular benzyl esters, C_1-C_6 alkoxymethyl esters, *e.g.* methoxymethyl, C_1-C_6 alkanoyloxymethyl esters, *e.g.* pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C_3-C_8 cycloalkoxy-carbonyloxy-C_1-C_6 alkyl esters, *e.g.* 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl ; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters, *e.g.* 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl ; and C_1-C_6-alkoxycarbonyloxyethyl esters, *e.g.* 1-methoxycarbonyloxyethyl, and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the present invention containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and [alpha]-acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group. Examples of [alpha]-acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. The present invention covers all such esters.

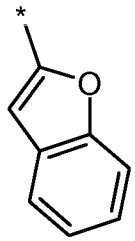
Furthermore, the present invention includes all possible crystalline forms, or polymorphs, of the compounds of the present invention, either as single polymorphs, or as a mixture of more than one polymorphs, in any ratio.

In accordance with a second embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (I), *supra*, in which :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a linear C_1-C_6-alkyl-O-linear C_1-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, a C_3-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_3-C_6-cycloalkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group ;

(A) represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

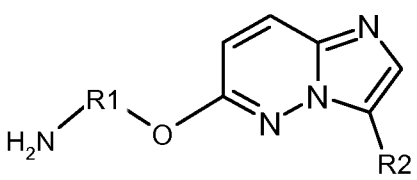
R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the second embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :

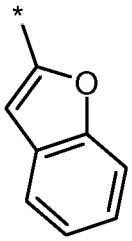


(Ia)

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, or a C_3-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

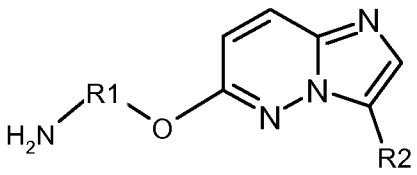
a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the second embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, or a C_3-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

  - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

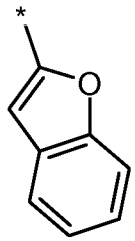
  - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

and which is :

- optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from : a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-

C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH$_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH$_2$, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH$_2$, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO$_2$, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH$_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from : C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

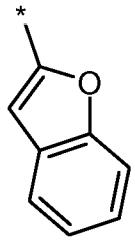
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a third embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (I), *supra*, in which :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group ;

(A) represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

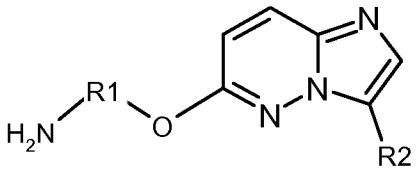
R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the third embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :

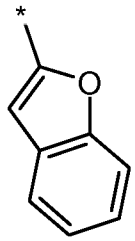


(Ia)

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

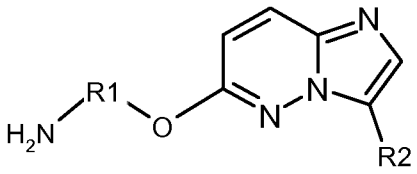
a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the third embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

    - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

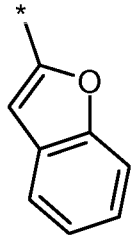
    - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

and

- optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from : a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -

$C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alkyl-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$,

-N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from : C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

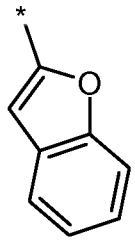
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a fourth embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (I), *supra*, in which :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an -NH_2, C_1-C_6-alkyl-, a C_2-C_6-alkenyl-, a C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl- group, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, or a heteroaryl- ;

(A) represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

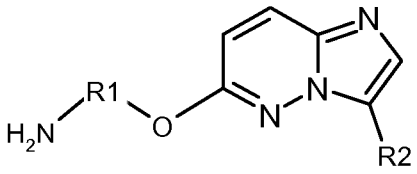
R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the fourth embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :

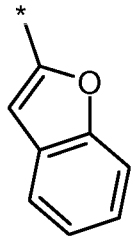


(Ia)

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a C_1-C_6-alkyl- or an aryl- group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

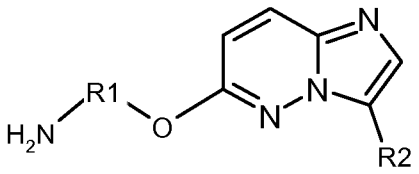
a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the fourth embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



(Ia)

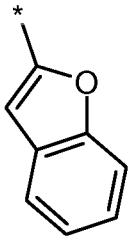
R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

  - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

  - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=$O)_2$R', -N(R')S(=$O)_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=$O)_2$R', -S(=$O)_2$$NH_2$, -S(=$O)_2$NHR', -S(=$O)_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from : C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

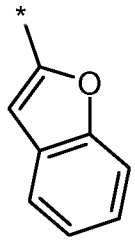
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a fifth embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (I), *supra*, in which :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an -NH_2, C_2-C_6-alkenyl-, a C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, or a heteroaryl- group ;

A represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, C_1-C_6-alkoxy- group, C_1-C_6-alkyl- group ;

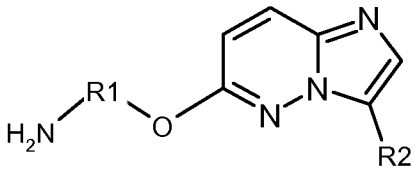
R represents a substituent selected from :

a halogen atom ;

n represents an integer of 0 or 1 ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the fifth embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :

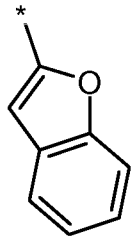


(Ia)

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an aryl- group ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

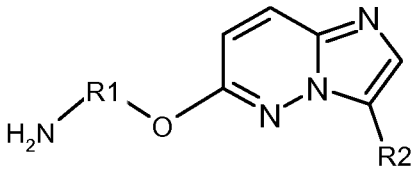
which is optionally substituted, one time with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, C_1-C_6-alkoxy- group ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In accordance with a variant of the fifth embodiment of the first aspect, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



(Ia)

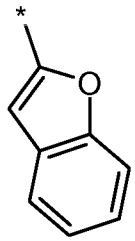
R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

  - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

  - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

R2 represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted one time with an R3 substituent ;

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, C_1-C_6-alkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a C_1-C_6-haloalkyl-, C_1-C_6-alkoxy- ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

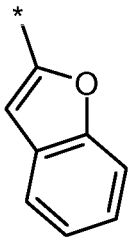
In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a linear C_1-C_6-alkyl-O-linear C_1-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, a C_3-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_3-C_6-cycloalkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :


represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R represents a substituent selected from :

a halogen atom.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an $-NH_2$, C_1-C_6-alkyl-, a C_2-C_6-alkenyl-, a C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl- group, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, or a heteroaryl-.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a

C_4-C_6-cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an $-NH_2$, C_2-C_6-alkenyl-, a C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, or a heteroaryl- group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

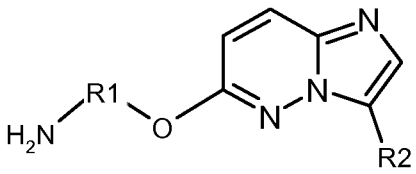
R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, C_1-C_6-alkoxy- group, C_1-C_6-alkyl- group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, wherein :

n represents an integer of 0 or 1.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, or of general formula (Ia) :



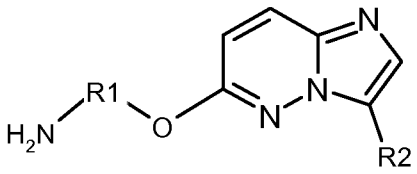
(Ia)

wherein :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, or a C_3-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group ;

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, or of general formula (Ia) :



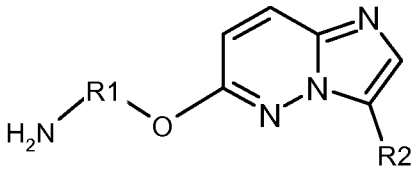
(Ia)

wherein :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, or of general formula (Ia) :



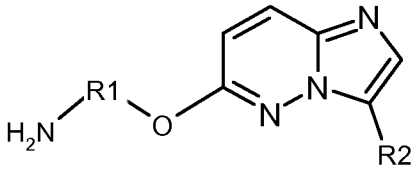
(Ia)

wherein :

R1 represents a C_3-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group.

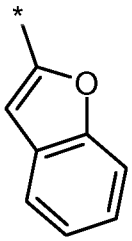
In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



(Ia)

wherein :

R2 represents a :

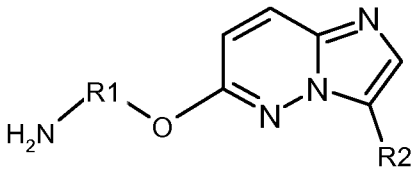


group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



(Ia)

wherein :

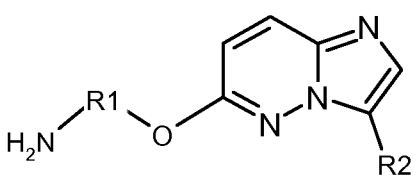
R3 represents a substituent selected from:

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



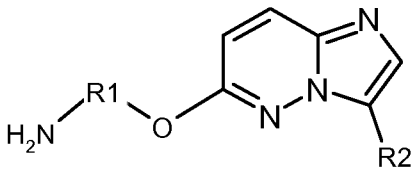
(Ia)

wherein :

R3 represents a substituent selected from:

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, or of general formula (Ia) :



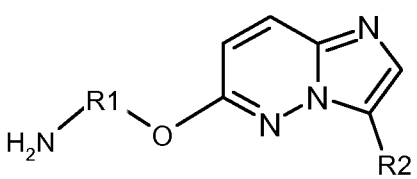
(Ia)

wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, or of general formula (Ia) :



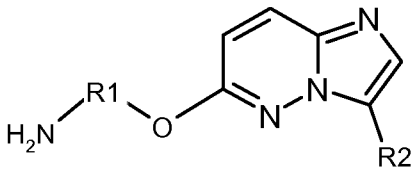
(Ia)

wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a C_1-C_6-alkyl- or an aryl- group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, or of general formula (Ia) :



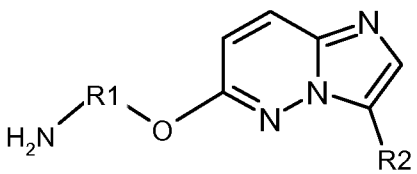
(Ia)

wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an aryl- group.

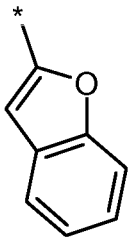
In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



(Ia)

wherein :

R2 represents a :

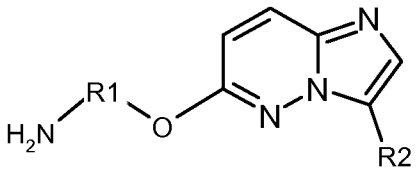


group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted one time with an R3 substituent.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ia) :



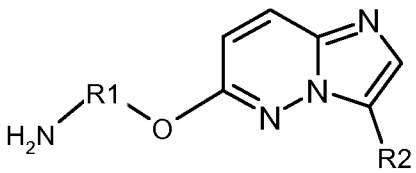
(Ia)

wherein :

R3 represents a substituent selected from:

a halogen atom, C_1-C_6-alkoxy- group.

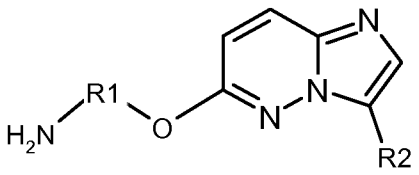
In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (I) *supra*, or of general formula (Ia) :



(Ia)

according to any of the above-mentioned embodiments, in the form of or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

wherein :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, or a C_3-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

  - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

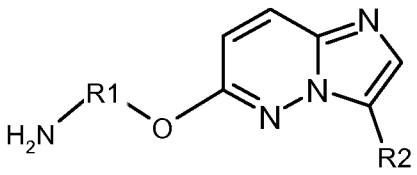
  - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

and which is :

- optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from : a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-

haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -$S(=O)_2$R', -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHR', -$S(=O)_2$N(R')R'' group.

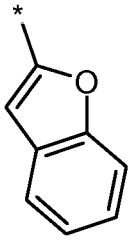
In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

wherein :

R2 represents a :

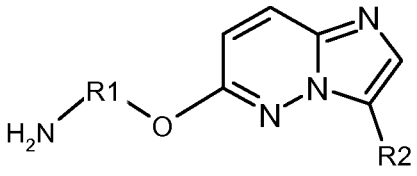


group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

which is optionally substituted, one, two, three, four or five times, independently from each other, with an R3 substituent.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



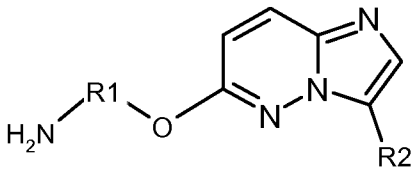
(Ib)

wherein :

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



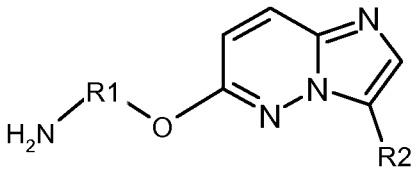
(Ib)

wherein :

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :

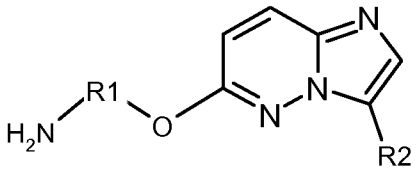


(Ib)

wherein :

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from : C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



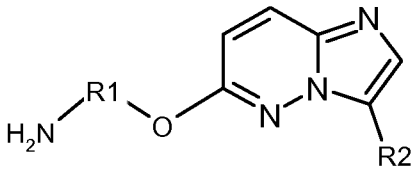
(Ib)

wherein :

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

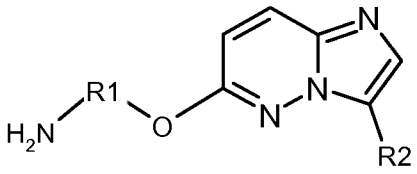
  - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

  - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

and

- optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from : a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, aryl-, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

wherein :

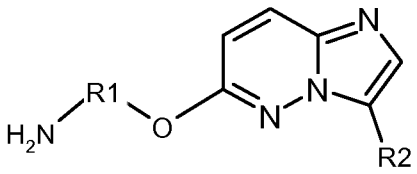
R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, or a C_4-C_6-cycloalkyl group which is :

- substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

  - aryl-, which is substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent ;

  - heteroaryl-, which is optionally substituted one or more times, independently from each other, with an R substituent.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



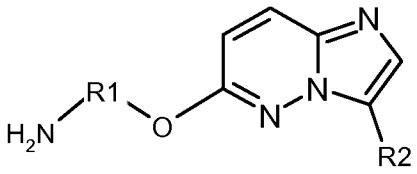
(Ib)

wherein :

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, C_1-C_6-alkoxy- group.

In a further embodiment, the present invention covers compounds of general formula (Ib) :



(Ib)

wherein :

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a C_1-C_6-haloalkyl-, C_1-C_6-alkoxy-.

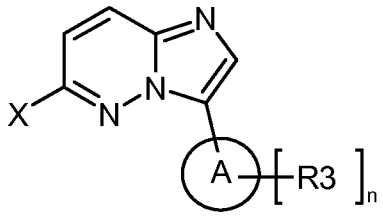
It is to be understood that the present invention relates to any sub-combination within any embodiment or aspect of the present invention of compounds of general formula (I), *supra*.

It is to be further understood that the present invention relates to any sub-combination within any embodiment or aspect of the present invention of compounds of general formula (I) or of general formula (Ia), *supra*.

More particularly still, the present invention covers compounds of general formula (I) which are disclosed in the Example section of this text, *infra*.

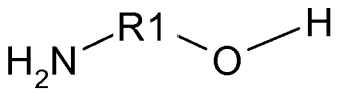
In accordance with another aspect, the present invention covers methods of preparing compounds of general formula (I) of the present invention, said methods comprising the steps as described in the Experimental Section herein.

In accordance with an embodiment, the present invention covers a method of preparing compounds of general formula (I) of the present invention, said method comprising the step of allowing an intermediate compound of general formula (V) :



(V)

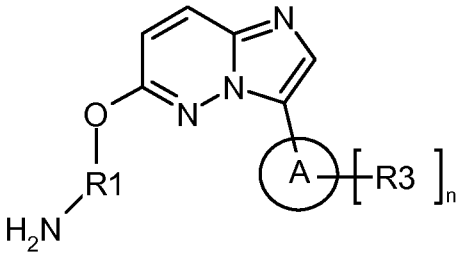
in which A, R3 and n are as defined for the compound of general formula (I) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group or a nonafluorobutylsulfonate group, for example, to react with a compound of general formula (III) :



(III),

in which R1 is defined for the compound of general formula (I), *supra*,

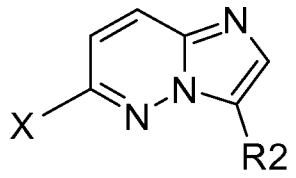
thereby giving a compound of general formula (I) :



(I)

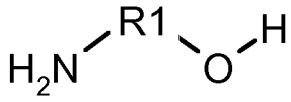
in which A, R1, R3 and n are defined for the compound of general formula (I) *supra*.

In accordance with an embodiment, the present invention covers a method of preparing compounds of general formula (Ia) of the present invention, said method comprising the step of allowing an intermediate compound of general formula (Va) :



(Va)

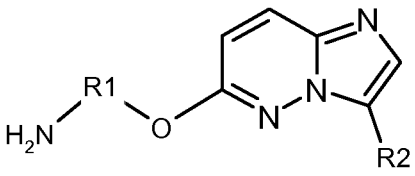
in which R2 is as defined for the compound of general formula (Ia) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group or a nonafluorobutylsulfonate group, for example, to react with a compound of general formula (III) :



(III),

in which R1 is defined for the compound of general formula (Ia), *supra*,

thereby giving a compound of general formula (Ia) :

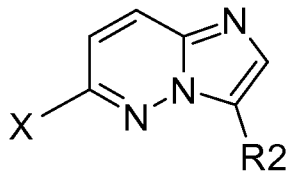


(Ia)

in which R1 and R2 are defined for the compound of general formula (Ia) *supra*.

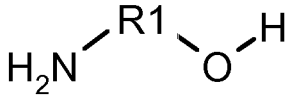
In accordance with an embodiment, the present invention covers a method of preparing compounds of general formula (Ib) of the present invention, said method

comprising the step of allowing an intermediate compound of general formula (Vb) :



(Vb)

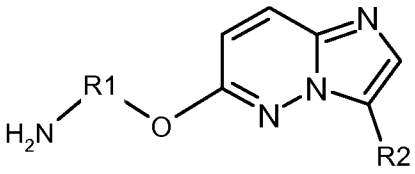
in which R2 is as defined for the compound of general formula (I) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group or a nonafluorobutylsulfonate group, for example, to react with a compound of general formula (IIIb) :



(IIIb),

in which R1 is defined for the compound of general formula (I), *supra*,

thereby giving a compound of general formula (Ib) :

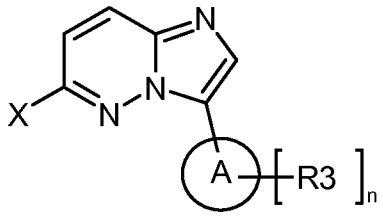


(Ib)

in which R1 and R2 are defined for the compound of general formula (Ib) *supra*.

In accordance with a further aspect, the present invention covers intermediate compounds which are useful in the preparation of compounds of the present invention of general formula (I) or of general formula (Ia), particularly in the method described herein. In particular, the present invention covers

- compounds of general formula (V):

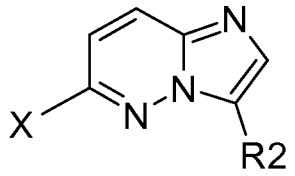


(V)

in which A, R3 and n are as defined for the compound of general formula (I) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group or a nonafluorobutylsulfonate group, for example,

and

- compounds of general formula (Va) :

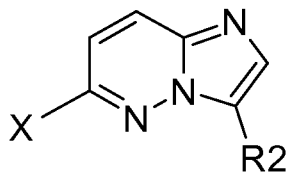


(Va)

in which R2 is as defined for the compound of general formula (Ia) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group,

and

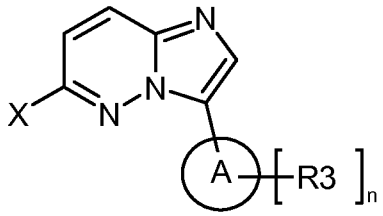
- compounds of general formula (Vb) :



(Vb)

in which R2 is as defined for the compound of general formula (Ib) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group.

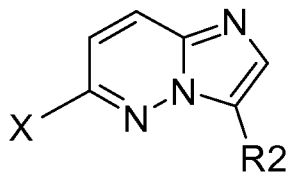
In accordance with yet another aspect, the present invention covers the use of the intermediate compounds of general formula (V) :



(V)

in which A, R3 and n are as defined for the compound of general formula (I) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group or a nonafluorobutylsulfonate group, for example, for the preparation of a compound of general formula (I) as defined *supra*.

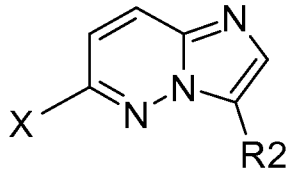
In accordance with yet another aspect, the present invention covers the use of the intermediate compounds of general formula (Va) :



(Va)

in which R2 is as defined for the compound of general formula (Ia) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group for example, for the preparation of a compound of general formula (Ia) as defined *supra*.

In accordance with yet another aspect, the present invention covers the use of the intermediate compounds of general formula (Vb) :



(Vb)

in which R2 is as defined for the compound of general formula (Ib) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group for example, for the preparation of a compound of general formula (I) as defined *supra*.

EXPERIMENTAL SECTION

The following table lists the abbreviations used in this paragraph, and in the examples section.

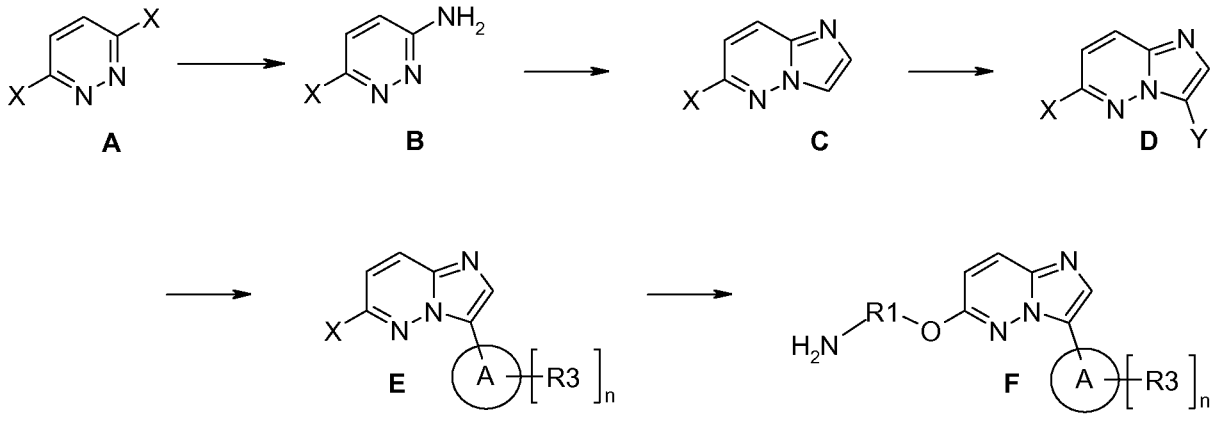
Abbreviation	Meaning
BINAP	(+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
THF	Tetrahydrofurane
NaO^tBu	sodium-*tert.*-butanolate
h	Hour
min	minutes
rt	room temperature
NMR	nuclear magnetic resonance
MS	mass spectroscopy
R_t	retention time
NMP	*N*-methylpyrrolidinone
HPLC, LC	high performance liquid chromatography

Syntheses of Compounds (Overview):

The compounds of the present invention can be prepared as descibed in the following section. Scheme 1 and the procedures described below illustrate general synthetic routes to the compounds of general formula (I) of the invention and are not intended to be limiting. It is clear to the person skilled in the art that the order

of transformations as exemplified in Scheme 1 can be modified in various ways. The order of transformations exemplified in the Scheme 1 is therefore not intended to be limiting. In addition, interconversion of any of the substituents, R1 and R2, can be achieved before and/or after the exemplified transformations. These modifications can be such as the introduction of protecting groups, cleavage of protecting groups, exchange, reduction or oxidation of functional groups, halogenation, metallation, substitution or other reactions known to the person skilled in the art. These transformations include those which introduce a functionality which allows for further interconversion of substituents. Appropriate protecting groups and their introduction and cleavage are well-known to the person skilled in the art (see for example T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Specific examples are described in the subsequent paragraphs. Further, it is possible that two or more successive steps may be performed without work-up being performed between said steps, e.g. a "one-pot" reaction, as is well-known to the person skilled in the art.

Scheme 1:



in which R1, R3, A and n are as defined for the compound of general formula (I) *supra*, and X and Y represent a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group, a nonafluorobutylsulfonate group, for example.

In the first step, a compound of formula **A**, i.e. a dichloropyridazine bearing suitable X substituents, can be reacted with ammonia at elevated temperature and

pressure to give a compound of general formula **B**. [in analogy to WO200733080, which is hereby incorporated herein in its entirety as reference]

In the second step, a compound of general formual **B** reacts, for example, with chloro-acetaldehyde or bromo-acetaldehyde diacetal to give the bicyclic ring system **C** [in analogy to DE102006029447, which is hereby incorporated herein in its entirety as reference].

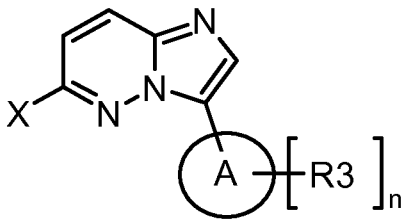
Activation of position 3 of the bicyclic system to give compounds of general formula **D** can be accomplished, for example, by bromination or iodination of compounds of general formula **C** using N-bromo-succinimide or N-iodo-succinimide, respectively.

In the fourth step, introduction of residue A-[R3]$_n$ can be achieved using suitably catalyzed cross-coupling reactions employing, for example, boronic acids or stannanes, which results in compounds of general formula **E**.

Compounds of general formula **E** serve as central intermediates for the introduction of various side chains containing an alcohol function, which results in Imidazopyridazinyl-ethers of general formula **F**. Introduction of the side chains can be achieved, for example, by employing bases such as sodium hydride. Depending on the nature of the side chain it may be necessary to run these reactions at elevated temperatures. It may also be necessary to introduce side chains decorated with suitable protecting groups on functional groups which may disturb the desired reaction.

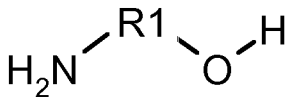
The fourth and the fifth step of the described sequence may also be interconverted.

In accordance with an embodiment, the present invention also relates to a method of preparing a compound of general formula (I) as defined *supra*, said method comprising the step of allowing an intermediate compound of general formula (V) :



(V)

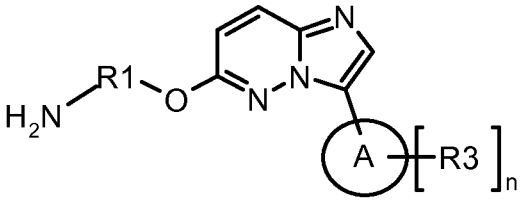
in which A and R3 are as defined for the compound of general formula (I) *supra*, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group, a nonafluorobutylsulfonate group, for example, to react with a compound of general formula (III) :



(III),

in which R1 is as defined for the compound of general formula (I), *supra*,

thereby giving a compound of general formula (I) :



(I)

in which R1, R3, A and n are as defined *supra*.

General part

Chemical names were generated using ACD/Name Batch Version 12.01.

HPLC Methods:

Method 1:

Instrument: Waters Acquity UPLCMS ZQ4000; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.05vol% formic acid, Eluent B: acetonitrile + 0.05vol% formic acid gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 mL/min; temperature: 60 °C; injection: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD

Method 2:

Instrument: Waters Acquity UPLCMS SQD 3001; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.1vol% formic acid (95%), eluent B: acetonitrile, gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 mL/min; temperature: 60 °C; injection: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD

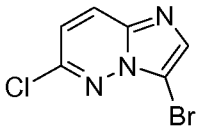
Method 3:

Instrument: Waters Acquity UPLCMS SQD; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.05vol% formic acid (95%), eluent B: acetonitrile + 0.05vol% formic acid (95%), gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 mL/min; temperature: 60 °C; injection: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD

Intermediates

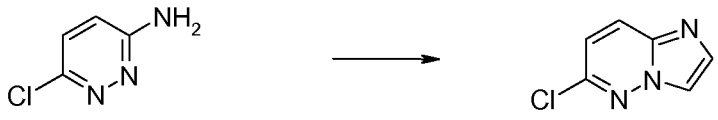
Intermediate 1

3-Bromo-6-chloro-imidazo[1,2-*b*]pyridazine



3-Bromo-6-chloro-imidazo[1,2-*b*]pyridazine was synthesised as described for example in WO 2007/147646 or DE 10 2006 029447, *e.g.* as follows :

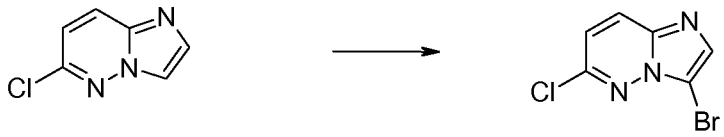
Step 1 : Preparation of 6-Chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine :



5.0 g (38.6 mmol) of 3-amino-6-chloropyridazine were heated together with 4.7 mL (40 mmol) of chloracetaldehyde (55% strength in water) in 15 mL of n-butanol at 120°C for a period of 5 days. After the reaction was complete, the reaction mixture was added to saturated sodium bicarbonate solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were then washed with sat. sodium chloride solution and dried over sodium sulfate, and the solvent was removed in vacuo. In the final purification by chromatography on silica gel, 4.17 g (70%) of the desired product were isolated in the form of an amorphous white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, stored over molecular sieves): δ [ppm]= 7.06 (1H); 7.79 (1H); 7.92, (1H); 7.96 (1H) ppm.

Step 2 : Preparation of 3-Bromo-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

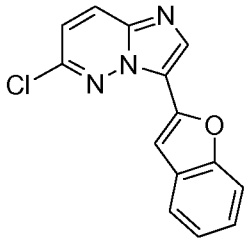


478 mg (3.11 mmol) of 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were introduced into 10 mL of chloroform under argon and, while cooling in ice, 664 mg (3.73 mmol) of *N*-bromosuccuinimide were added. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at rt over night. The reaction mixture was then mixed with water and ethyl acetate and, after addition of saturated sodium bicarbonate solution, the phases were separated. The aqueous phase was extracted three more times with ethyl acetate. The combined organic phases were then washed with sat. sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. In the final removal of the solvent in vacuo, the desired product was isolated in quantitative yield in the form of an amorphous white solid which was employed without further chromatographic purification in subsequent reactions.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, stored over molecular sieves): δ [ppm]= 7.12 (1H); 7.79 (1H); 7.90, (1H) ppm.

Intermediate 2

3-(1-Benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine



13.9 g (59.8 mmol) 3-bromo-6-chloro-imidazo[1,2-*b*]pyridazine were suspended in 508 mL 1,4-dioxane. 10.1 g (62.8 mmol) 2-benzofuranylboronic acid, 2.76 g (2.29 mmol) tetrakis(triphenylphosphino)palladium-(0) and 19.0 g (179 mmol) sodium carbonate were added. The obtained mixture was heated to 100°C for 24 h.

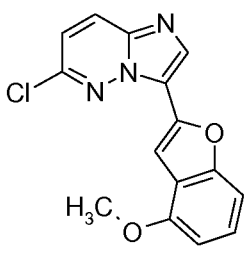
400 mL of a saturated aqueous ammonium chloride solution were added. The obtained mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. After evaporation of the solvent, the obtained solid material was digested in 40 mL of a mixture of dichloromethane and methanol (8:2), filtered off and dried in vacuo to yield 5.42 g (44%) of the title compound as solid material.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 7.23 - 7.40 (2H), 7.51 (1H), 7.59 - 7.67 (2H), 7.77 (1H), 8.33 - 8.40 (2H).

LCMS (Method 1): R_t = 1.35 min; MS (ESIpos) m/z = 270 $[M+H]^+$.

Intermediate 3

6-Chloro-3-(4-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



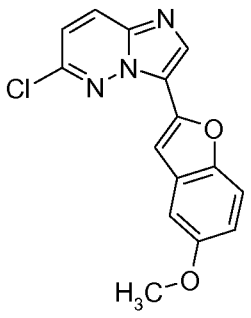
6-Chloro-3-(4-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **2** starting from 1.68 g (7.22 mmol) of intermediate **1** to yield 43% of a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ [ppm]= 3.96 (3H), 6.85-6.91 (1H), 7.25-7.38 (2H), 7.52-7.59 (2H), 8.37-8.43 (2H).

LCMS (Method 1): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediate 4

6-Chloro-3-(5-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



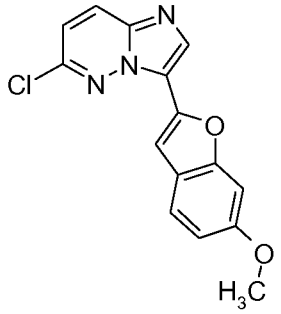
6-Chloro-3-(5-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **2** starting from 1.74 g (7.5 mmol) of intermediate **1** to yield 45% of a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.81 (3H), 6.91-6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.50-7.60 (3H), 8.35-8.42 (2H).

LCMS (Method 1): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediate 5

6-Chloro-3-(6-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



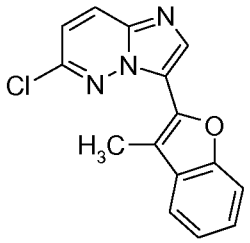
6-Chloro-3-(6-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **2** starting from 1.68 g (7.2 mmol) of intermediate **1** to yield 53% of a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H).

LCMS (Method 1): R_t = 1.30 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediate 6

6-Chloro-3-(3-methyl-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



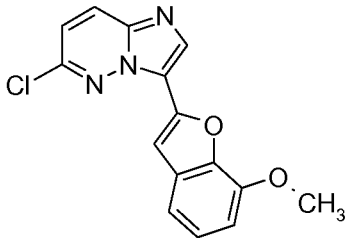
6-Chloro-3-(3-methyl-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **2** starting from 174 mg (0.75 mmol) of intermediate **1** to yield 24% of a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H).

LCMS (Method 1): R_t = 1.30 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediate 7

6-Chloro-3-(7-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



A mixture of 500 mg (3.38 mmol) 7-methoxy-1-benzofuran in anhydrous THF (30 mL) was cooled to -78°C. 3.2 mL (5 mmol) of a 1.6 M solution of n-butyllithium in hexane was added and the resulting mixture stirred for 1h at -78°C. 1.37 mL (5 mmol) of tributyltin chloride was added. The reaction was stirred at rt over night.

Methanol was carefully added and the solvent evaporated. The obtained residue was purified by flash chromatography to yield 1.3 g of crude product of the corresponding 2-stannylbenzofurane, which was used without further purification.

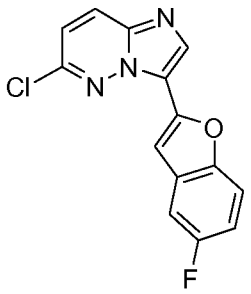
In an inert atmosphere, 506 mg (2.2 mmol) of intermediate **1**, 1 g (2.3 mmol) of the crude 2-stannylbenzofurane, 41 mg (0.22 mmol) copper (I) iodide and 76 mg (0.11 mmol) bis(triphenylphosphine) palladium(II)chloride in 18 mL of THF is stirred over night at 85°C in a sealed pressure tube. The solvent was evaporated, the obtained solid was digested in methanol and filtered off. The solid remainder was subjected to flash chromatography to yield 282 mg (39%) of the title compound as solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.99 (3H), 7.02 (1H), 7.23 (1H), 7.35 (1H), 7.55 (1H), 7.62 (1H), 8.37-8.43 (6H).

LCMS (Method 1): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediate 10

6-Chloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine

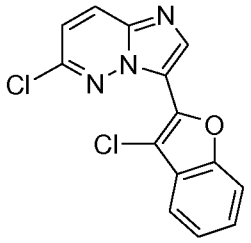


6-Chloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **7** starting from 513 mg (2.21 mmol) of intermediate **1** to yield a solid material.

LCMS (Method 2): R_t = 1.34 min; MS (ESIpos) m/z = 288 $[M+H]^+$.

Intermediate 11

6-Chloro-3-(3-chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine

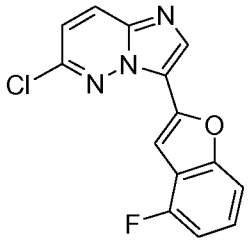


6-Chloro-3-(3-chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **7** starting from 219 mg (0.94 mmol) of intermediate **1** to yield 62% of a solid material.

LCMS (Method 2): R_t = 1.38 min; MS (ESIpos) m/z = 304 $[M+H]^+$.

Intermediate 12

6-Chloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



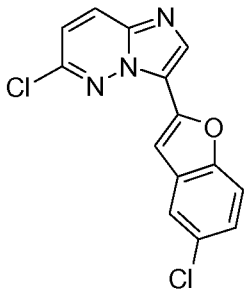
6-Chloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **7** starting from 921 mg (3.96 mmol) of intermediate **1** to yield 929 mg of a solid material which was used as crude product.

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 7.09-7.23 (1H), 7.32-7.45 (1H), 7.55 (3H), 8.41 (2H).

LCMS (Method 3): Rt = 1.42 min; MS (ESIpos) m/z = 288 [M+H]+.

Intermediate 13

6-Chloro-3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine

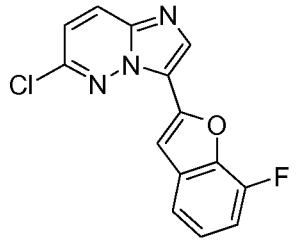


6-Chloro-3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **7** starting from 2.34 g (10.1 mmol) of intermediate **1** to yield 2.73 g of a solid material which was used as crude product.

LCMS (Method 3): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos) m/z = 304 $[M+H]^+$.

Intermediate 14

6-Chloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine

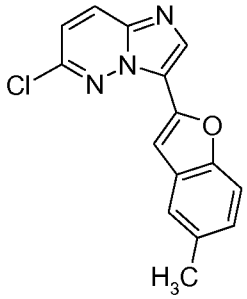


6-Chloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **7** starting from 1.0 g (4.31 mmol) of intermediate **1** to yield 918 mg of a solid material which was used as crude product.

LCMS (Method 3): R_t = 1.39 min; MS (ESIpos) m/z = 288 $[M+H]^+$.

Intermediate 15

6-Chloro-3-(5-methyl-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



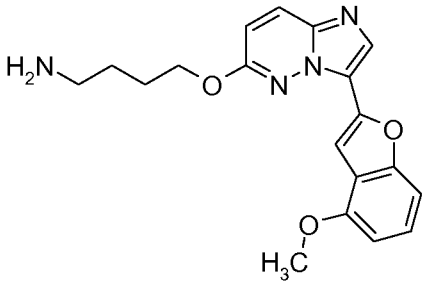
6-Chloro-3-(5-methyl-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine was prepared in analogy to intermediate **7** starting from 2.7 g (11.6 mmol) of intermediate **1** to yield 2.61 g of a solid material which was used as crude product.

LCMS (Method 2): R_t = 1.45 min; MS (ESIpos) m/z = 284 $[M+H]^+$.

EXAMPLES

Example 1

4-{[3-(4-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}butan-1-amine



In an ice bath, 14.1 mg (0.352 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 2.7 mL of anhydrous THF. 36.4 mg (0.40 mmol) 4-amino-butan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 60.0 mg (0.20 mmol) of intermediate **3** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 72 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

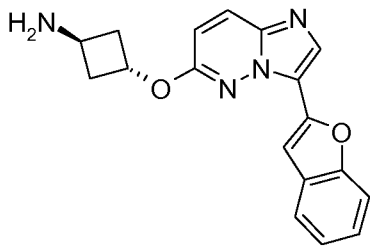
The crude product was purified by HPLC to give 50 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.61-1.76 (2H), 1.81-1.97 (2H), 2.78 (2H), 3.92 (3H), 4.48 (2H), 6.83 (1H), 6.99 (1H), 7.19-7.33 (2H), 7.51 (1H), 8.08-8.19 (2H), 8.41 (1H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos) m/z = 353 $[M+H]^+$.

Example 2

***trans*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutan-amine**



In an ice bath, 44.5 mg (1.12 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 5 mL of anhydrous THF. 91.6 mg (0.742 mmol) *trans*-3-aminocyclobutan-1-ol (hydrochloride salt) were slowly added. Stirring at 0°C was continued for 15 min. 100 mg (0.371 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 5 days at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

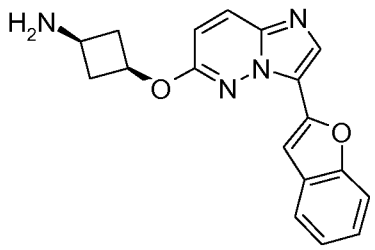
The crude product was purified by HPLC to give 32 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.49-2.57 (2H), 3.72 (2H), 5.53 (1H), 7.01 (1H), 7.31 (2H), 7.58-7.67 (2H), 7.71-7.77 (1H), 8.11-8.19 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos) m/z = 321 $[M+H]^+$.

Example 3

***cis*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutan-amine**



In an ice bath, 18.2 mg (0.457 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4.3 mL of anhydrous THF. 64.2 mg (0.519 mmol) *cis*-3-aminocyclobutan-1-ol (hydrochloride salt) were slowly added. Stirring at 0°C was continued for 15 min. 70 mg (0.260 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

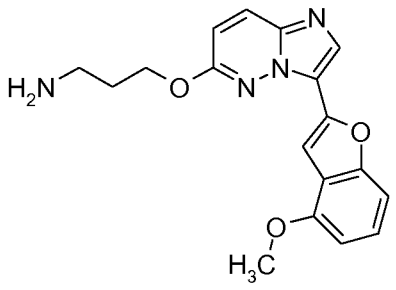
The crude product was purified by flash chromatography to give 36 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d6), δ [ppm]= 1.85 (3H), 1.96 (2H), 2.90 (2H), 3.19-3.32 (1H), 4.99 (1H), 6.99 (1H), 7.30 (2H), 7.56-7.67 (2H), 7.71-7.80 (1H), 8.09-8.21 (1H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos) m/z = 321 $[M+H]^+$.

Example 4

3-{[3-(4-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine



In an ice bath, 16.4 mg (0.41 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 1.6 mL of anhydrous THF. 35.8 mg (0.467 mmol) 3-amino-propan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 70.0 mg (0.234 mmol) of intermediate **3** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 96 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

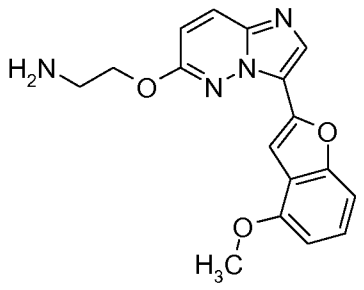
The crude product was purified by HPLC to give 54 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.00-2.14 (2H), 2.92 (2H), 3.92 (3H), 4.55 (2H), 6.83 (1H), 7.02 (1H), 7.19-7.33 (2H), 7.52 (1H), 8.09-8.20 (2H), 8.37 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.74 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Example 5

2-{[3-(4-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine



In an ice bath, 16.4 mg (0.41 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 3.1 mL of anhydrous THF. 29.1 mg (0.467 mmol) 2-amino-ethan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 70.0 mg (0.234 mmol) of intermediate **3** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 96 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

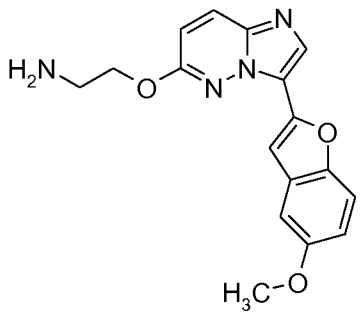
The crude product was purified by HPLC to give 49 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.15 (2H), 3.91 (3H), 4.50 (2H), 6.83 (1H), 7.00 (1H), 7.20-7.31 (2H), 7.49 (1H), 8.09-8.20 (2H), 8.29 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos) m/z = 325 $[M+H]^+$.

Example 6

2-{[3-(5-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine



In an ice bath, 16.4 mg (0.41 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 3.1 mL of anhydrous THF. 29.1 mg (0.467 mmol) 2-amino-ethan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 70.0 mg (0.234 mmol) of intermediate **4** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 17 h at 35°C.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

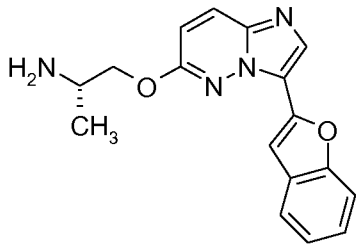
The crude product was purified by HPLC to give 14 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.05 (2H), 3.78 (3H), 4.46 (2H), 6.89 (1H), 7.01 (1H), 7.23 (1H), 7.46-7.59 (2H), 8.08-8.18 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos) m/z = 325 $[M+H]^+$.

Example 7

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-2-amine



In an ice bath, 48.2 mg (1.21 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) werde dispensed in 5 mL of anhydrous THF. 97.4 mg (1.3 mmol) *(S)*-2-Amino-propan-1-ol were slowly added. Stirring at 0°C was continued for 15 min. 250 mg (0.0.927 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated.

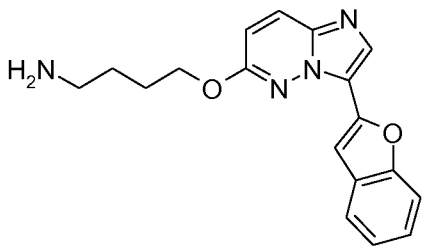
The crude product was purified by HPLC to give 77 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.21 (3H), 3.38-3.53 (1H), 4.34-4.41 (2H), 7.01 (1H), 7.22-7.37 (2H), 7.56-7.65 (2H), 7.68-7.75 (1H), 8.11-8.19 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Example 8

4-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}butan-1-amine



In an ice bath, 18.3 mg (0.457 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 3.5 mL of THF. 47.2 mg (0.519 mmol) 4-amino-butan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 70.0 mg (0.26 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

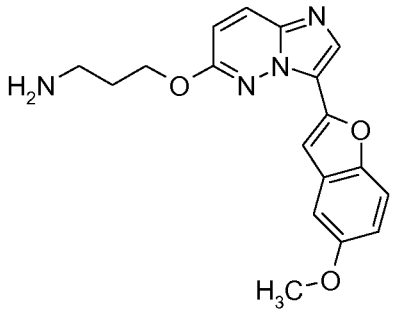
The crude product was purified by HPLC to give 73 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.66-1.81 (2H), 1.81-1.97 (2H), 2.83 (2H), 4.50 (2H), 6.98 (1H), 7.22-7.38 (2H), 7.57-7.64 (2H), 7.71 (1H), 8.07-8.16 (2H), 8.38 (5H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.79 min; MS (ESIpos) m/z = 323 $[M+H]^+$.

Example 9

3-{[3-(5-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine



In an ice bath, 16.4 mg (0.41 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 3.1 mL of anhydrous THF. 35.8 mg (0.467 mmol) 3-amino-propan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 70.0 mg (0.234 mmol) of intermediate **4** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 17 h at 35°C.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

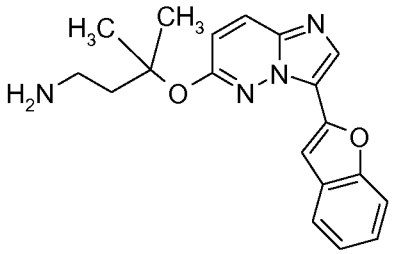
The crude product was purified by HPLC to give 47 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.99-2.13 (2H), 2.92 (2H), 3.78 (3H), 4.56 (2H), 6.89 (1H), 7.01 (1H), 7.23 (1H), 7.47-7.63 (2H), 8.07-8.19 (2H), 8.39 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Example 10

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-methylbutan-1-amine



In an ice bath, 26.1 mg (0.653 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 5 mL of anhydrous THF. 78.1 mg (0.742 mmol) 4-amino-2-methylbutan-2-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100.0 mg (0.371 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 96 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

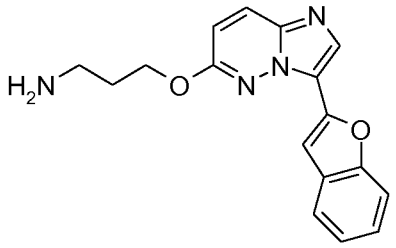
The crude product was purified by HPLC to give 2 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.20 (6H), 1.72-1.83 (2H), 3.39-3.53 (2H), 6.73 (1H), 7.17-7.34 (3H), 7.54-7.64 (2H), 7.68 (1H), 7.78 (1H), 7.89 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos) m/z = 337 $[M+H]^+$.

Example 11

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine



In an ice bath, 18.3 mg (0.457 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 3.5 mL of anhydrous THF. 39.8 mg (0.519 mmol) 3-amino-propan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 70.0 mg (0.26 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 18 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

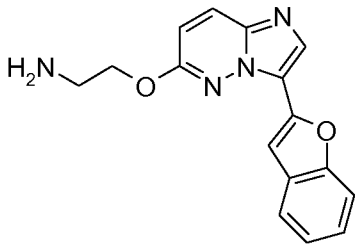
The crude product was purified by HPLC to give 54 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.12 (2H), 2.99 (2H), 4.56 (2H), 7.01 (1H), 7.22-7.38 (2H), 7.56-7.66 (2H), 7.67-7.75 (1H), 8.07-8.18 (2H), 8.36 (1H).

LC-MS (Method 1): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Example 12

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine



In an ice bath, 10.4 mg (0.261 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 2 mL of anhydrous THF. 18.5 mg (0.297 mmol) 2-aminoethan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 40.0 mg (0.148 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 17 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate/methanol (9:1). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

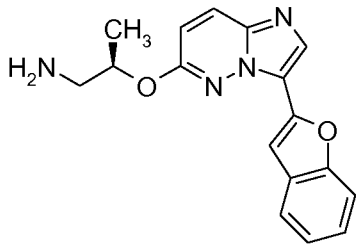
The crude product (90 mg) was dissolved in dichloromethane, a trace of methanol was added. The mixture was extracted with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 45 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.98 (2H), 4.43 (2H), 7.00 (1H), 7.21-7.36 (2H), 7.56-7.64 (2H), 7.71 (1H), 8.06-8.16 (2H).

LC-MS (Method 1): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos) m/z = 295 $[M+H]^+$.

Example 13

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine



In an ice bath, 479 mg (12 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 75 mL of anhydrous THF. 600 mg (8 mmol) (2*R*)-1-aminopropan-2-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 1.08 g (4 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into a solution of half-saturated brine. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated.

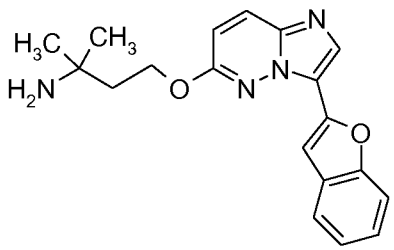
The crude product was purified by flash chormatography to give 387 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.48 (3H), 3.06-3.23 (2H), 5.44 (1H), 6.95 (1H), 7.22-7.35 (2H), 7.55 (1H), 7.61 (1H), 7.70 (1H), 8.12-8.19 (2H), 8.34 (1H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Example 14

4-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-methylbutan-2-amine



In an ice bath, 26.1 mg (0.653 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 5 mL of anhydrous THF. 78.1 mg (0.742 mmol) 3-amino-3-methylbutan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100.0 mg (0.371 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 17 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

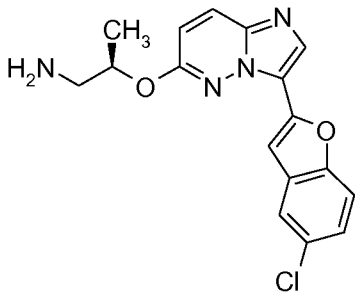
The crude product was purified by flash chromatography to give 81 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.12 (6H), 1.87 (2H), 4.62 (2H), 6.98 (1H), 7.22-7.37 (2H), 7.59-7.70 (3H), 8.10-8.16 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.81 min; MS (ESIpos) m/z = 337 $[M+H]^+$.

Example 15

(2*R*)-2-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-propan-1-amine



In an ice bath, 12.4 mg (0.518 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 29.2 mg (0.388 mmol) (2*R*)-1-aminopropan-2-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 105.0 mg (0.259 mmol) of intermediate **13** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated.

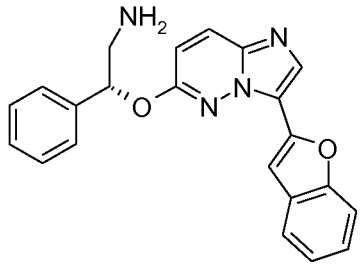
The crude product was purified by HPLC to give 43 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.42 (3H), 2.78-2.97 (2H), 5.08-5.24 (1H), 6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.55 (1H), 7.65 (1H), 7.82 (1H), 8.09-8.19 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.86 min; MS (ESIpos) m/z = 343 $[M+H]^+$.

Example 16

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-phenylethanamine



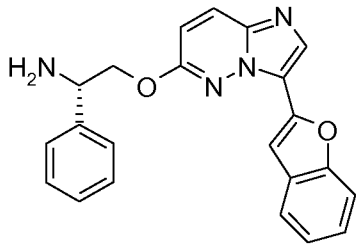
At 0-5 °C 102 mg (0.74 mmol) (1*R*)-2-amino-1-phenylethanol were added to 30 mg (0.75 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 5 mL anhydrous DMF. After 15 min of stirring on the ice bath, 100 mg (0.37 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 2 hours at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine. The brine phase was made alkaline and extracted twice with chloroform. The organic phases were combined, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 39.8 mg (30%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz ,CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 3.19-3.36 (2H), 5.96 (1H), 6.91 (1H), 7.13 (1H), 7.23-7.35 (3H), 7.41 (2H), 7.51 (3H), 7.63 (1H), 7.90 (1H), 8.10 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos) m/z = 371 $[M+H]^+$.

Example 17

(1*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenylethanamine



In an ice bath, 48.2 mg (1.21 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 5 mL of anhydrous THF. 178 mg (1.3 mmol) (*S*)-2-phenylglycinol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 250 mg (0.927 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated.

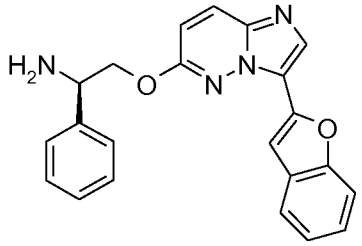
The crude product was purified by HPLC to give 200 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 4.35-4.44 (1H), 4.45-4.53 (1H), 4.56-4.64 (1H), 6.96 (1H), 7.21-7.38 (5H), 7.47-7.57 (3H), 7.59-7.67 (2H), 8.08-8.15 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos) m/z = 371 $[M+H]^+$.

Example 18

(1*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenyl-ethanamine



In an ice bath, 48.2 mg (1.21 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 5 mL of anhydrous THF. 178 mg (1.3 mmol) (*R*)-2-phenylglycinol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 250 mg (0.927 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated.

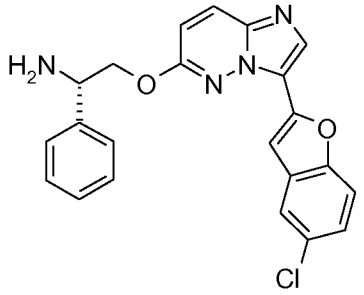
The crude product was purified by HPLC to give 192 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 4.37-4.44 (1H), 4.45-4.54 (1H), 4.56-4.65 (1H), 6.97 (1H), 7.21-7.39 (5H), 7.47-7.57 (3H), 7.59-7.68 (2H), 8.09-8.15 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos) m/z = 371 $[M+H]^+$.

Example 19

(1*S*)-2-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenylethanamine



In an ice bath, 20.7 mg (0.52 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 71 mg (0.52 mmol) (*S*)-2-phenylglycinol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 105 mg (0.259 mmol) of intermediate **13** were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated.

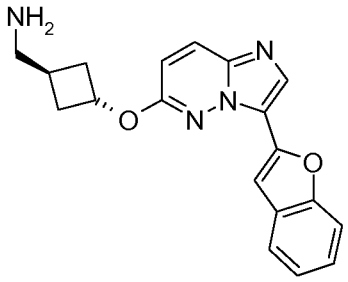
The crude product was purified by HPLC to give 41 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 4.38-4.44 (1H), 4.51-4.63 (2H), 7.01 (1H), 7.24-7.31 (1H), 7.36 (3H), 7.49-7.57 (3H), 7.65-7.70 (1H), 7.73 (1H), 8.13-8.18 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos) m/z = 405 $[M+H]^+$.

Example 20

1-(*trans*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutyl)-methanamine



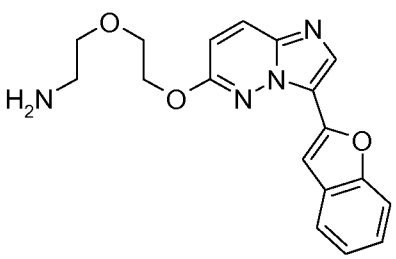
At 0-5 °C 153 mg (1.11 mmol) *trans*-3-(aminomethyl)cyclobutanol hydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed twice with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 114 mg (61%) product.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.21-2.44 (5H), 2.77 (2H), 5.36-5.44 (1H), 7.01 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.59 (1H), 7.62 (1H), 7.70-7.75 (1H), 7.71-7.75 (1H), 8.11-8.17 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Example 21

2-(2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethoxy)ethan-amine



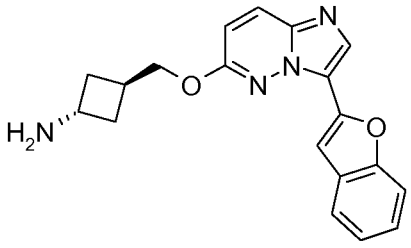
At 0-5 °C 117 mg (1.11 mmol) 2-(2-aminoethoxy)ethanol were added to 44.5 mg (1.11 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 138 mg (73%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz, METHANOL-d_4), δ [ppm] = 2.84 (2H), 3.63 (2H), 3.95-4.01 (2H), 4.67-4.73 (2H), 7.00 (1H), 7.22-7.36 (2H), 7.51-7.56 (1H), 7.60 (1H), 7.63-7.69 (1H), 7.98 (1H), 8.09 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Example 22

***trans*-3-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)cyclobutanamine**



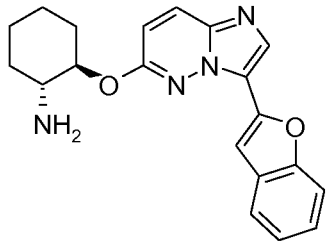
At 0-5 °C 153 mg (1.11 mmol) (*trans*-3-aminocyclobutyl)methanol hydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 77 mg (41%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.79-1.92 (2H), 2.11-2.22 (2H), 2.58-2.69 (1H), 3.46-3.59 (1H), 4.49 (2H), 7.02 (1H), 7.23-7.36 (2H), 7.57-7.66 (2H), 7.71-7.77 (1H), 8.14 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Example 23

(1*R*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclohexanamine



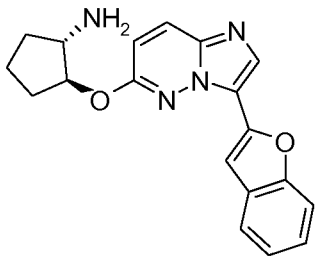
At 0-5 °C 168.7 mg (1.11 mmol) (1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexanol hydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was concentrated and purified by HPLC to yield 113 mg (58%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.26-1.59 (4H), 1.63-1.94 (3H), 2.81-2.91 (1H), 4.66-4.77 (1H), 7.01 (1H), 7.23-7.37 (2H), 7.52 (1H), 7.61 (1H), 7.68-7.73 (1H), 8.11-8.19 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos) m/z = 349 $[M+H]^+$.

Example 24

(1*S*,2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclopentanamine



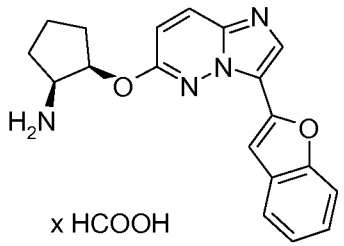
At 0-5 °C 204 mg (1.48 mmol) (1*S*,2*S*)-2-aminocyclopentanol hydrochloride were added to 118.6 mg (2.97 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 10 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 200 mg (0.74 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was dissolved in DMF. The insoluble material was filtered off and washed with methanol. The filtrate was purified by HPLC to yield 66.7 mg (27%) product.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.45 (1H), 1.63-1.87 (3H), 1.90-2.01 (1H), 2.30-2.41 (1H), 3.41-3.47 (1H), 5.07-5.14 (1H), 6.97 (1H), 7.23-7.36 (2H), 7.59-7.66 (2H), 7.72 (1H), 8.09-8.16 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Example 25

(1*S*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclopentanamine salt with formic acid



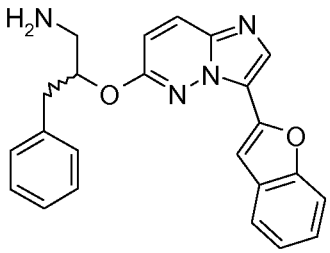
At 0-5 °C 153 mg (1.11 mmol) (1*S*,2*R*)-2-aminocyclopentanol hydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 78 mg (37%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.54-1.87 (3H), 1.92-2.05 (2H), 2.18-2.32 (1H), 3.49-3.58 (1H), 5.28-5.35 (1H), 7.03 (1H), 7.23-7.37 (2H), 7.57 (1H), 7.59-7.65 (1H), 7.70-7.76 (1H), 8.12-8.19 (2H), 8.24 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Example 26

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-phenylpropan-1-amine salt with formic acid



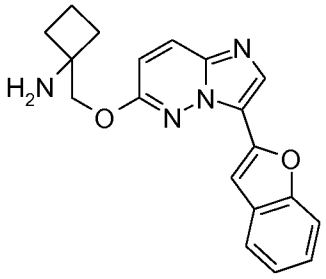
At 0-5 °C 209 mg (1.11 mmol) 1-amino-3-phenylpropan-2-ol hydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 105 mg (44%) product.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.96-3.05 (2H), 3.12-3.17 (1H), 3.18-3.23 (1H), 5.45-5.51 (1H), 7.01 (1H), 7.18-7.22 (1H), 7.26 (2H), 7.32-7.40 (4H), 7.60 (1H), 7.66-7.69 (1H), 7.70-7.73 (1H), 8.16-8.19 (2H), 8.25 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos) m/z = 385 $[M+H]^+$.

Example 27

1-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)cyclobutan-amine



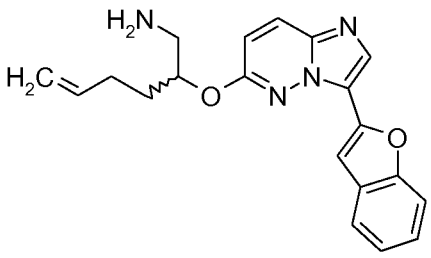
At 0-5 °C 112.5 mg (1.11 mmol) (1-aminocyclobutyl)methanol were added to 44.5 mg (1.11 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 2 h at rt. It was stirred over night at 50 °C. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 53 mg (28%) product.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.74-1.85 (2H), 1.99 (2H), 2.16-2.24 (2H), 4.45 (2H), 7.04 (1H), 7.25-7.35 (2H), 7.61-7.66 (2H), 7.74 (1H), 8.13-8.19 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Example 28

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}hex-5-en-1-amine



Step 1: Some small crystals of iodine were added to 458 mg (18.85 mmol) magnesium turnings in 5 mL anhydrous THF. A solution of 2.544 g (18.85 mmol) (bromomethyl)cyclopropane in 5 mL anhydrous THF were added. It was stirred 10 min and the reaction was cooled to rt. This solution was added slowly under cooling to 1 g (6.28 mmol) *tert*-butyl (2-oxoethyl)carbamate in 10 mL anhydrous THF. It was stirred 2 h at rt. Saturated ammonium chloride solution was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexane/ethyl acetate gradient 1:1) affording 363 mg (27%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm] = 1.44 (9H), 1.49-1.58 (2H), 2.05-2.30 (2H), 2.37 (1H), 2.97-3.03 (1H), 3.23-3.37 (1H), 3.66-3.79 (1H), 4.90 (1H), 4.98 (1H), 5.05 (1H), 5.83 (1H).

Step 2: 2.09 mL (8.36 mmol) hydrogen chloride solution (4M in 1,4-dioxane) was slowly added to 0.36 g (1.67 mmol) *tert*-butyl (2-hydroxyhex-5-en-1-yl)carbamate in 3.6 mL 1,4-dioxane. It was stirred over night at rt. It was concentrated on the rotary evaporator. The solid residue was triturated twice with diethyl ether affording 190 mg (67%) of the product as hydrogen chloride.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.32-1.52 (2H), 1.93-2.18 (2H), 2.51-2.65 (1H), 2.74-2.88 (1H), 3.57-3.68 (1H), 4.93 (1H), 5.00 (1H), 5.21 (1H), 5.78 (1H), 7.90 (3H).

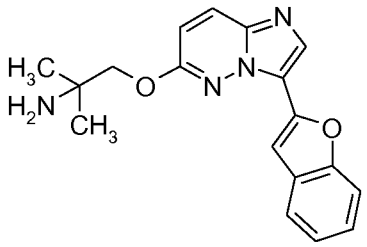
Step 3: At 0-5 °C 168.7 mg (1.11 mmol) 1-aminohex-5-en-2-ol hydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 92 mg (47%) product.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.86-1.94 (2H), 2.11-2.27 (2H), 2.87-2.98 (2H), 4.90-4.95 (1H), 4.97-5.05 (1H), 5.11-5.18 (1H), 5.79-5.91 (1H), 6.99 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.57 (1H), 7.63 (1H), 7.68-7.73 (1H), 8.13 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos) m/z = 349 $[M+H]^+$.

Example 29

1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-methylpropan-2-amine



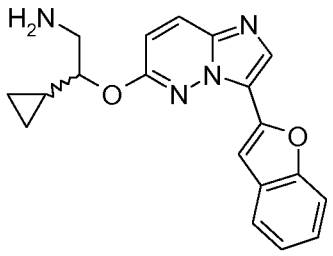
At 0-5 °C 132.2 mg (1.48 mmol) 2-amino-2-methylpropan-1-ol were added to 59 mg (1.48 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 200 mg (0.74 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 1.5 h at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution. 20 mL ethyl acetate were added and the layers were separated. The solid in the aqueous phase was filtered off, washed twice with water and twice with hexane. The solid was dried in the vacuum at 40 °C yielding to 133 mg (56%) product.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0.50-0.55 (1H), 0.56-0.67 (3H), 1.23-1.30 (1H), 3.08-3.13 (1H), 3.14-3.18 (1H), 4.82-4.87 (1H), 7.04 (1H), 7.31 (1H), 7.34-7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.64-7.67 (1H), 7.74-7.77 (1H), 8.16-8.19 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Example 30

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-cyclopropylethan-amine



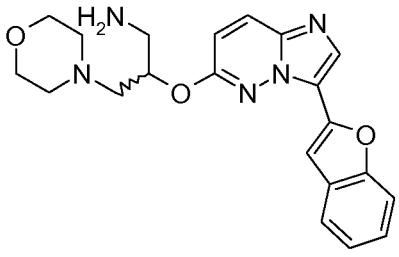
At 0-5 °C 150 mg (1.48 mmol) 2-amino-1-cyclopropylethanol were added to 59.3 mg (1.48 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 10 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 200 mg (0.74 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 2 h at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to afford 89 mg (36%) product.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0.50-0.55 (1H), 0.56-0.67 (3H), 1.23-1.30 (1H), 3.08-3.13 (1H), 3.14-3.18 (1H), 4.82-4.87 (1H), 7.04 (1H), 7.31 (1H), 7.34-7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.64-7.67 (1H), 7.74-7.77 (1H), 8.16-8.19 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Example 31

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-(morpholin-4-yl)-propan-1-amine



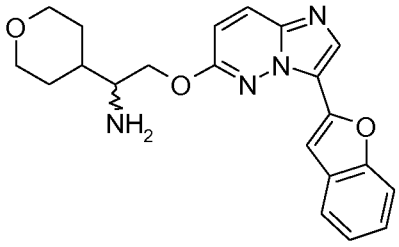
At 0-5 °C 278.4 mg (1.11 mmol) 1-amino-3-(morpholin-4-yl)propan-2-ol ethanedioate (1:1) were added to 144.6 mg (3.62 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 2 h at rt. 26.7 mg (1.11 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) were added. It was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to afford 145 mg (66%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.70 (2H), 2.96-3.05 (1H), 3.08-3.17 (1H), 3.38-3.53 (4H), 5.38-5.48 (1H), 6.98 (1H), 7.24-7-37 (2H), 7.60-7.70 (3H), 8.11-8.18 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos) m/z = 394 $[M+H]^+$.

Example 32

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethanamine



At 0-5 °C 107 mg (0.74 mmol) 2-amino-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethanol were added to 29.7 mg (0.74 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil, washed with hexane) in 5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 100 mg (0.37 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 2 h at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution. Ethyl acetate was added, the layers were separated. The aqueous phase was extracted three times with ethyl

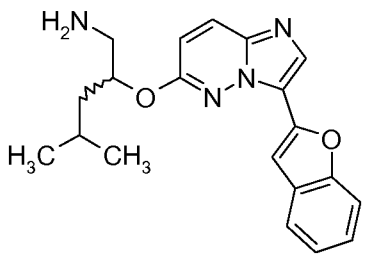
acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 85 mg (61%) product.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.30-1.52 (2H), 1.55-1.62 (1H), 1.68-1.82 (2H), 3.04 (1H), 3.28 (2H), 3.84-3.92 (2H), 4.37 (1H), 4.56 (1H), 7.02 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.60 (1H), 7.61-7.64 (1H), 7.67-7.71 (1H), 8.13-8.18 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos) m/z = 379 $[M+H]^+$.

Example 33

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-4-methylpentan-1-amine



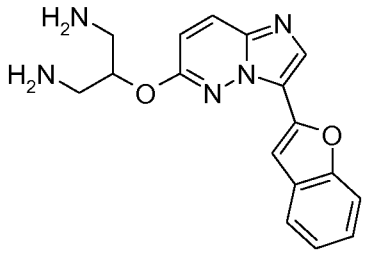
At 0-5 °C 173.8 mg (1.48 mmol) 1-amino-4-methylpentan-2-ol were added to 59.3 mg (1.48 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 10 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 200 mg (0.74 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 1.5 h at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 135 mg (52%) product.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0.89 (3H), 0.98 (3H), 1.55-1.65 (1H), 1.68-1.80 (2H), 2.97 (1H), 3.03 (1H), 5.36 (1H), 6.97 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.60-7.69 (3H), 8.11-8.16 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos) m/z = 351 $[M+H]^+$.

Example 34

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propane-1,3-diamine



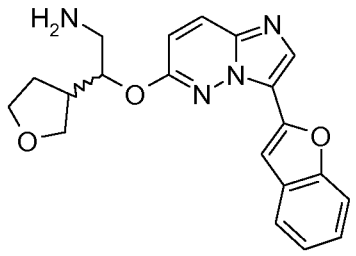
At 0-5 °C 100 mg (1.11 mmol) 1,3-diaminopropan-2-ol were added to 44.5 mg (1.11 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was treated with DMF and the insoluble product was filtered off yielding 18.5 mg (10%) product after drying in vacuum. The filtrate was purified by HPLC to yield additional 35 mg (17%) product as a salt with formic acid.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.90-3.02 (4H), 5.02 (1H), 6.99 (1H), 7.24-7.35 (2H), 7.58-7.64 (2H), 7.72 (1H), 8.10-8.15 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos) m/z = 324 $[M+H]^+$.

Example 35

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanamine



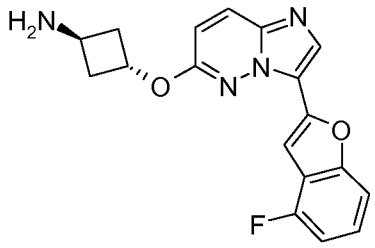
At 0-5 °C 186.5 mg (1.11 mmol) 2-amino-1-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanol hydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed twice with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 60 mg (30%) product as a mixture of diastereomers.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.51-1.92 (3H), 1.93-2.09 (1H), 2.73-3.11 (3H), 3.53-3.69 (2H), 3.69-3.85 (2H), 5.14-5.22 (1H), 6.97-7.04 (1H), 7.24-7.36 (2H), 7.55-7.66 (2H), 7.70-7.75 (1H), 8.13 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos) m/z = 365 $[M+H]^+$.

Example 36

***trans*-3-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-cyclobutanamine**



Step 1: In an ice bath, 17.4 mg (0.434 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 81.3 mg (0.434 mmol) *tert*-butyl (*trans*-3-hydroxycyclobutyl)carbamate were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 73.5 mg (0.217 mmol) of 6-chloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 18 h at 40°C

The reaction mixture was carefully poured into half-saturated brine. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated to give a crude product which was used without further purification in step 2.

Step 2: To 95 mg of the crude product from step 1 in 4 mL dichloromethane were added 2 mL trifluoroacetic acid. The mixture was stirred for 30 min at rt. 2 mL of aqueous ammonia (30 vol% ammonia in water) were added. Water was added and the mixture was extracted with a mixture of dichloromethane and methanol (95:5 vol%). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated.

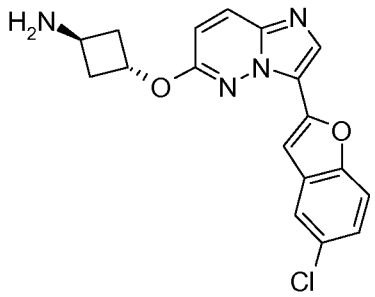
The crude product was purified by HPLC to give 28 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.40-2.48 (2H), 2.54 (3H), 3.71-3.82 (1H), 5.43-5.53 (1H), 7.07 (1H), 7.16 (1H), 7.38 (1H), 7.52-7.61 (2H), 8.19-8.33 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.74 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Example 37

***trans*-3-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-cyclobutanamine**



In an ice bath, 33.5 mg (0.838 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 2 mL of anhydrous THF. 69.1 mg (0.559 mmol) *trans*-3-aminocyclobutanol hydrochloride in 2 mL of a 1:1 mixture of anhydrous DMF and anhydrous THF were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100mg (0.279 mmol) of 6-chloro-3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 72 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

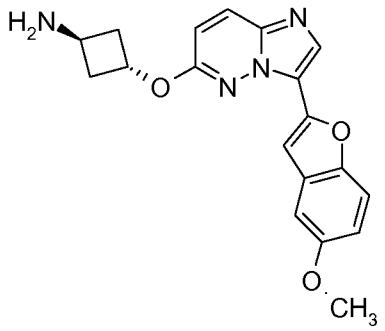
The crude product was purified by HPLC to give 44 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3.65-3.80 (1H), 5.46-5.58 (1H), 7.03 (1H), 7.30-7.38 (1H), 7.60 (1H), 7.63-7.70 (1H), 7.81 (1H), 8.12-8.20 (1H) (methylene groups on cyclobutyl moiety not visible, likely hidden under DMSO-peak).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos) m/z = 355 $[M+H]^+$.

Example 38

***trans*-3-{[3-(5-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-cyclobutanamine**



In an ice bath, 25.4 mg (0.635 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 2 mL of anhydrous THF. 52.9 mg (0.43 mmol) *trans*-3-aminocyclobutanol hydrochloride in 2 mL of a 1:1 mixture of anhydrous DMF and anhydrous THF were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100 mg (0.287 mmol) of 6-chloro-3-(5-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 72 h at 40°C.

The reaction mixture was cooled to rt and a freshly prepared mixture of 9 mg (0.225 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) and 18 mg (0.146 mmol) *trans*-3-aminocyclobutanol hydrochloride in 1 mL of a 1:1 mixture of anhydrous DMF and anhydrous THF were added to the reaction mixture. Stirring at 40°C was continued for 18 h.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

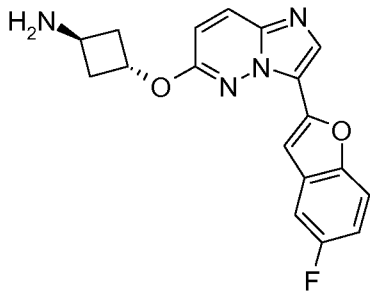
The crude product was purified by HPLC to give 54 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.53 (4H), 3.68-3.77 (1H), 3.79 (3H), 5.47-5.58 (1H), 6.90 (1H), 7.00 (1H), 7.26 (1H), 7.48-7.57 (2H), 8.09-8.17 (2H).

LC-MS (Method 3): Rt = 0.76 min; MS (ESIpos) m/z = 351 [M+H]+.

Example 39

trans-3-{[3-(5-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-cyclobutanamine



Step 1: In an ice bath, 11.5 mg (0.288 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 53.9 mg (0.288 mmol) *tert*-butyl (*trans*-3-hydroxycyclobutyl)carbamate were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 69 mg (0.144 mmol) of 6-chloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 18 h at 40°C

The reaction mixture was carefully poured into half-saturated brine. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated to give a crude product which was used without further purification in step 2.

Step 2: To 63 mg of the crude product from step 1 in 4 mL dichloromethane were added 2 mL trifluoroacetic acid. The mixture was stirred for 30 min at rt 2 mL of aqueous ammonia (30 vol% ammonia in water) were added. Water was added and the mixture was extracted with a mixture of dichloromethane and methanol (95:5 vol%). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated.

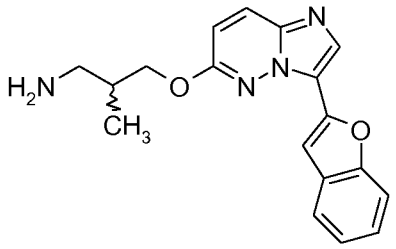
The crude product was purified by HPLC to give 18 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.56-2.63 (4H), 3.78-3.87 (1H), 5.53-5.62 (1H), 7.07 (1H), 7.16-7.24 (1H), 7.48-7.53 (1H), 7.62 (1H), 7.67-7.72 (1H), 8.17-8.25 (2H).

LC-MS (Method 3): Rt = 0.74 min; MS (ESIpos) m/z = 339 [M+H]+.

Example 40

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-methylpropan-1-amine



In an ice bath, 44.5 mg (1.11 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 8 mL of anhydrous THF. 99.2 mg (1.11 mmol) 3-amino-2-methyl-propan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 150 mg (0.556 mmol) of 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 72 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

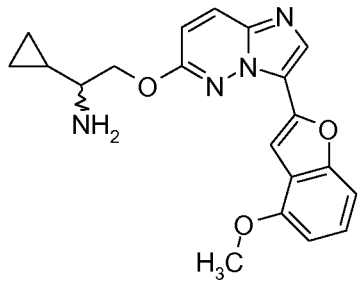
The crude product was purified by HPLC to give 147 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.12 (3H), 2.22-2.32 (1H), 2.74-2.82 (1H), 2.87-2.96 (1H), 4.40-4.54 (2H), 7.03-7.11 (1H), 7.26-7.42 (2H), 7.68 (2H), 7.73-7.80 (1H), 8.16-8.23 (2H).

LC-MS (Method 3): Rt = 0.76 min; MS (ESIpos) m/z = 323 [M+H]+.

Example 41

1-Cyclopropyl-2-{[3-(4-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine



In an ice bath, 32 mg (0.8 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 3 mL of anhydrous THF. 73.5 mg (0.534 mmol) 2-amino-2-cyclopropylethanol hydrochloride and 1 mL anhydrous DMF were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 80 mg (0.267 mmol) of 6-chloro-3-(4-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 20 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

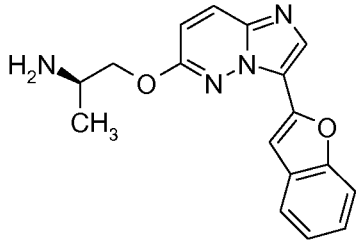
The crude product was purified by HPLC to give 52 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 0.44 (4H), 0.80-0.97 (1H), 2.63-2.71 (1H), 3.91 (3H), 4.25-4.33 (1H), 4.53-4.62 (1H), 6.83 (1H), 7.01 (1H), 7.19-7.32 (2H), 7.53 (1H), 8.09-8.18 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos) m/z = 365 $[M+H]^+$.

Example 42

(2*R*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-2-amine



In an ice bath, 57.8 mg (1.44 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 6 mL of anhydrous THF. 117 mg (1.56 mmol) (*R*)-2-amino-propan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 300 mg (1.11 mmol) of 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 18 h at rt.

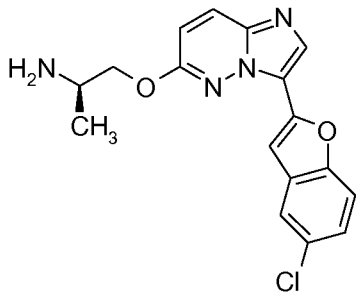
The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. The precipitate was filtered off and subjected to flash chromatography to give 23 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.16 (3H), 1.70-1.75 (1H), 4.28 (2H), 7.06 (1H), 7.30 (2H), 7.62 (1H), 7.64 (1H), 7.73-7.77 (1H), 8.15-8.20 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Example 43

(2*R*)-1-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-propan-2-amine



In an ice bath, 21 mg (0.526 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 3.5 mL of anhydrous THF. 39.5 mg (0.526 mmol) (*R*)-2-amino-propan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 94.1 mg (0.263 mmol) of 6-chloro-3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 16 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

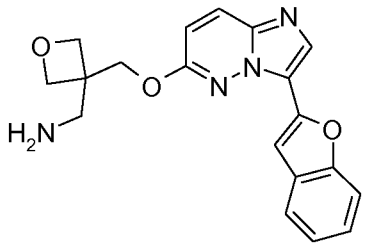
The crude product was purified by HPLC to give 72 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.20 (3H), 3.43 (1H), 4.29-4.41 (2H), 7.03 (1H), 7.33 (1H), 7.56 (1H), 7.65 (1H), 7.79 (1H), 8.13-8.20 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos) m/z = 343 $[M+H]^+$.

Example 44

1-[3-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)oxetan-3-yl]methanamine



In an ice bath, 23.7 mg (0.593 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4.8 mL of anhydrous THF. 69.5 mg (0.593 mmol) ([3-(aminomethyl)oxetan-3-yl]methanol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 80 mg (0.297 mmol) of 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 72 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated.

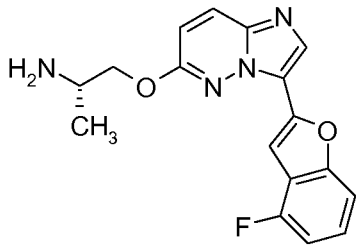
The crude product was purified by HPLC to give 64 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3.12 (2H), 3.82-3.91 (2H), 4.49 (2H), 4.58 (2H), 4.76 (2H), 7.07 (1H), 7.27-7.40 (2H), 7.66 (1H), 7.73-7.80 (2H), 8.19 (2H).

LC-MS (Method 3): Rt = 0.76 min; MS (ESIpos) m/z = 351 [M+H]+.

Example 45

(2*S*)-1-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-propan-2-amine



In an ice bath, 21.2mg (0.532 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 39.9 mg (0.532 mmol) (*S*)-2-aminopropan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 90 mg (0.266 mmol) of 6-chloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 23 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

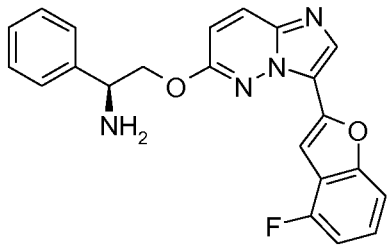
The crude product was purified by HPLC to give 41 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.12 (3H), 1.63-1.98 (1H), 4.23 (2H), 7.04 (1H), 7.12 (1H), 7.34 (1H), 7.49-7.55 (2H), 8.12-8.17 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.85 min; MS (ESIpos) m/z = 327 $[M+H]^+$.

Example 46

(1*S*)-2-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenylethanamine



In an ice bath, 21.2mg (0.532 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 73 mg (0.532 mmol) (*S*)-2-phenylglycinol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 90 mg (0.266 mmol) of 6-chloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 23 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

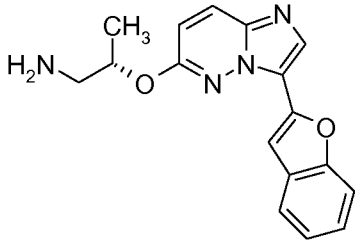
The crude product was purified by HPLC to give 41 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 4.42 (2H), 4.59 (1H), 7.00 (1H), 7.07-7.15 (1H), 7.22-7.29 (1H), 7.30-7.38 (3H), 7.48-7.56 (4H), 8.11-8.18 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos) m/z = 389 $[M+H]^+$.

Example 47

(2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine



In an ice bath, 3.91 g (97.9 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 616 mL of anhydrous THF. 5 g (65.2 mmol) (*S*)-1-amino-propan-2-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 8.78 g (32.6 mmol) of 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 12 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into 500 mL of half saturated brine. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated.

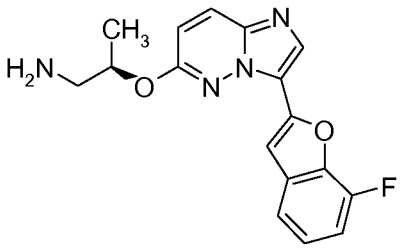
The crude product was digested with methyl-*tert*-butylether to give 5.5 g of the title compound as solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.18 (3H), 3.28-3.43 (2H), 3.94-4.08 (1H), 4.81 (1H), 6.85 (1H), 7.19-7.33 (3H), 7.54 (1H), 7.59 (1H), 7.64-7.70 (1H), 7.79 (1H), 7.90 (1H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Example 48

(2*R*)-2-{[3-(7-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-propan-1-amine



In an ice bath, 21.3 mg (0.532 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 39.9 mg (0.532 mmol) (*R*)-1-amino-propan-2-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 90 mg (0.266 mmol) of 6-chloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 18 h at rt.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

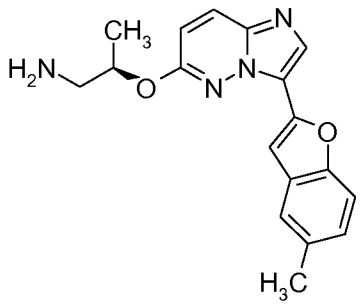
The crude product was purified by HPLC to give 58 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1.46 (3H), 2.96 (2H), 5.18-5.31 (1H), 7.02 (1H), 7.21-7.37 (2H), 7.55-7.73 (2H), 8.12-8.27 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos) m/z = 327 $[M+H]^+$.

Example 49

(2*R*)-2-{[3-(5-Methyl-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-propan-1-amine



In an ice bath, 20.6 mg (0.515 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 38.7 mg (0.515 mmol) (*R*)-1-amino-propan-2-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100.0 mg (0.257 mmol) of 6-Chloro-3-(5-methyl-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 48 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

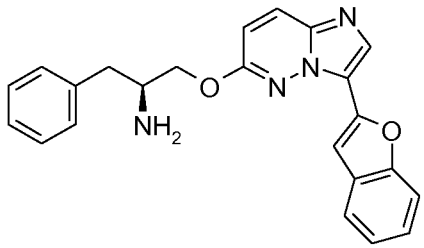
The crude product was purified by HPLC to give 46 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1.42 (3H), 2.38 (3H), 2.87 (2H), 5.15 (1H), 6.96 (1H), 7.08-7.15 (1H), 7.46-7.53 (3H), 8.07-8.16 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos) m/z = 323 $[M+H]^+$.

Example 50

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-phenyl-propan-2-amine



In an ice bath, 29.7 mg (0.742 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 5 mL of anhydrous THF. 112 mg (0.742 mmol) (2*S*)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 60.0 mg (0.20 mmol) of 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 17 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

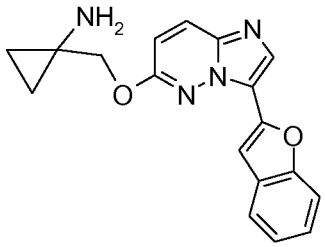
The crude product was purified by HPLC to give 117 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2.74-2.82 (1H), 2.92 (1H), 3.45-3.52 (1H), 4.27 (1H), 4.40 (1H), 7.03 (1H), 7.18 (1H), 7.23-7.37 (6H), 7.50 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.11-8.18 (2H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos) m/z = 385 $[M+H]^+$.

Example 51

1-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)cyclopropanamine



In an ice bath, 20.4 mg (0.512 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 4 mL of anhydrous THF. 44.6 mg (0.512 mmol) (1-aminocyclopropyl)methanol dissolved in a mixture of 2 mL anhydrous THF and 2 mL anhydrous DMF were added slowly. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100 mg (0.371 mmol) of 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 72 h at 40°C.

20 mg (0.23 mmol) (1-aminocyclopropyl)-methanol dissolved in 1 mL of anhydrous THF was treated with 9.2 mg (0.23 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) at 0°C for 15 min. The resulting mixture was then added to the reaction flask and the reaction is stirred for 48 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated.

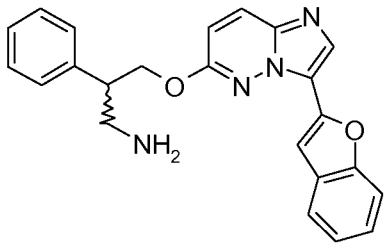
The crude product was purified by HPLC to give 14 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.60 - 0.67 (m, 2H), 0.72 - 0.79 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.29 -7.32 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.64 - 7.68(m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.19(d, 1H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.79 min; MS (ESIpos) m/z = 321 $[M+H]^+$.

Example 52

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-phenylpropan-1-amine



In an ice bath, 89 mg (2.23 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in a mixture of 4 mL anhydrous THF and 4 mL anhydrous DMF. 209 mg (1.11 mmol) 3-amino-2-phenylpropan-1-ol hydrochlorid were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 150 mg (0.556 mmol) of 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added, the ice bath was removed and the resulting mixture was stirred for 72 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated.

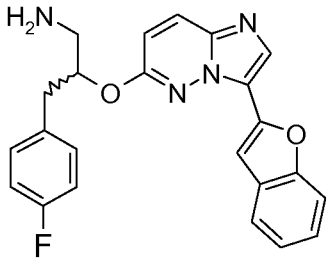
The crude product was purified by HPLC to give 149 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.99-3.07 (1H), 3.13-3.21 (1H), 3.34-3.43 (1H), 4.70-4.85 (2H), 6.97 (1H), 7.23-7.42 (7H), 7.60-7.68 (3H), 8.09-8.16 (2H), 8.27 (1H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.86 min; MS (ESIpos) m/z = 385 $[M+H]^+$.

Example 53

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-(4-fluorophenyl)-propan-1-amine



Step 1: Some small crystals of iodine were added to 1.145 g (47.1 mmol) magnesium turnings in 25 mL anhydrous diethyl ether. A solution of 8.906 g (47.1 mmol) 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene in 20 mL anhydrous diethyl ether were added. It was stirred 1 h under reflux and the reaction was cooled to rt. This solution was added slowly under ice bath cooling to 2.5 g (15.7 mmol) *tert*-butyl (2-oxoethyl)carbamate in 25 mL anhydrous THF. It was stirred over night at rt. Saturated ammonium chloride solution was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed twice with water, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexane/ethyl acetate gradient 1:1) affording 1.72 g (41%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz ,CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 1.45 (9H), 2.64-2.82 (2H), 3.00-3.13 (1H), 3.28-3.41 (1H), 3.85-3.95 (1H), 4.81-4.99 (1H), 6.95-7.04 (2H), 7.18 (2H).

Step 2: 1.62 mL (6.50 mmol) hydrogen chloride solution (4M in 1,4-dioxane) was slowly added to 0.35 g (1.30 mmol) *tert*-butyl [3-(4-fluorophenyl)-2-hydroxypropyl]carbamate in 2.8 mL 1,4-dioxane. It was stirred over night at rt. It was concentrated on the rotary evaporator. The solid residue was triturated twice with diethyl ether and three times with toluene. The solid was dried at 45 °C under vaccum affording 240 mg (90%) of the product as hydrogen chloride.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.51-2.84 (4H), 3.78-3.90 (1H), 7.03-7.13 (2H), 7.19-7.28 (2H), 7.95 (3H).

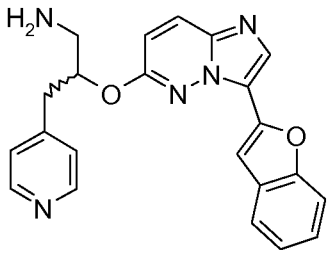
Step 3: At 0-5 °C 240 mg (1.17 mmol) 1-amino-3-(4-fluorophenyl)propan-2-ol hydrochloride were added to 93.3 mg (2.33 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 7.5 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 157.4 mg (0.58 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed twice with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to afford 18 mg (8%) product.

^{1}H-NMR (600 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.93 (2H), 3.11-3.20 (2H), 5.33-5.39 (1H), 7.01 (1H), 7.07 (2H), 7.32-7.40 (4H), 7.57 (1H), 7.66-7.69 (1H), 7.75 (1H), 8.16 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos) m/z = 403 $[M+H]^+$.

Example 54

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-(pyridin-4-yl)-propan-1-amine



At 0-5 °C 269.5 mg (1.11 mmol) 1-amino-3-(pyridin-4-yl)propan-2-ol ethanedioate (1:1) (dissolved in 4 mL anhydrous DMF and dried 96 h over 0.3 nm molecular sieves) were added to 133.5 mg (3.34 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 4 mL anhydrous DMF. After 5 min of stirring on the ice bath, 150 mg (0.56 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred over night at rt. The reaction mixture was poured into saturated ammonium chloride solution. It was extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed twice with brine, dried over

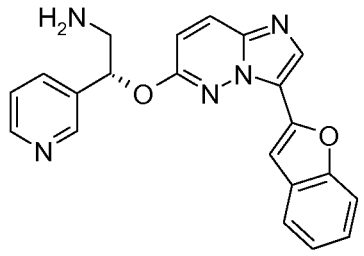
magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by HPLC to yield 26 mg (12%) product.

^{1}H-NMR (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.93-3.10 (2H), 3.11-3.26 (2H), 5.47-5.59 (1H), 6.96 (1H), 7.26-7.39 (4H), 7.52 (1H), 7.60-7.72 (2H), 8.10-8.18 (2H), 8.38 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.63 min; MS (ESIpos) m/z = 386 $[M+H]^+$.

Example 55, Method A

(2R)-2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(pyridin-3-yl)ethanamine



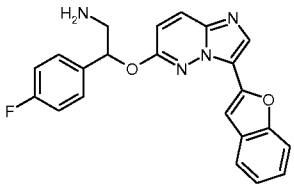
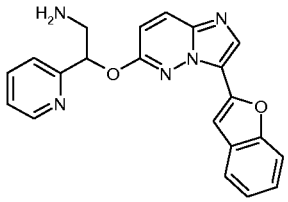
At 0-5 °C 157 mg (0.74 mmol) (1R)-2-amino-1-(pyridin-3-yl)ethanol dihydrochloride were added to 89 mg (2.23 mmol) sodiumhydride (60% in mineral oil) in 5 mL anhydrous DMF. After 15 min of stirring on the ice bath, 100 mg (0.37 mmol) 3-(1-benzofur-2-yl)-6-chloroimidazo-[1,2-b]pyridazine were added. The ice bath was removed and it was stirred 2 h at room temperature. The reaction mixture was poured into half saturated ammonium chloride solution, and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by HPLC. The HPLC solution was adjusted to an alkaline pH and concentrated. The residue was dissolved in chloroforme, washed twice with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated to yield 95 mg (68%) product.

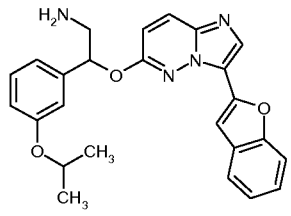
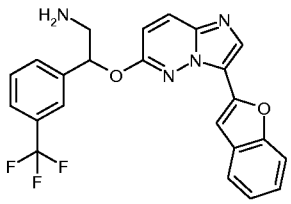
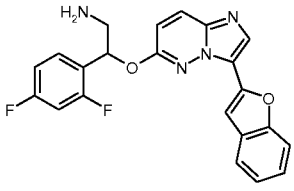
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.04-3.08 (1H), 3.12-3.17 (1H), 6.01-6.05 (1H), 7.18 (1H), 7.25 (1H), 7.34 (2H), 7.40-7.43 (1H), 7.62-7.65 (1H), 7.76-7.79 (1H), 7.95-7.98 (1H), 8.12 (1H), 8.21 (1H), 8.47-8.50 (1H), 8.83 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.74 min; MS (ESIpos) m/z = 372 $[M+H]^+$.

The examples in **table 2** were prepared in analogy to method **A**.

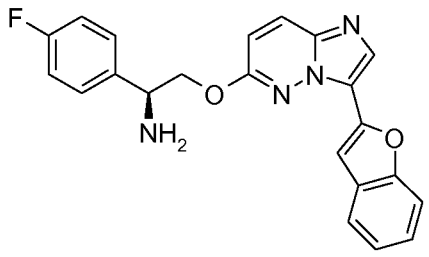
Table 2

Example	Structure	Name	^{1}H-NMR	LCMS Rt [min]; (ESIpos) m/z $[M+H]^+$; LCMS Method	Yield [%]
56		2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-[1,2-b]-pyridazin-6-yl]oxy}-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanamine	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.97-3.05 (1H), 3.07-3.15 (1H), 5.96-6.03 (1H), 7.13 (1H), 7.17-7.26 (3H), 7.31 (2H), 7.56-7.63 (3H), 7.72-7.78 (1H), 8.08 (1H), 8.17 (1H)	1.04 min; 389; Method 2	39
57		2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-[1,2-b]-pyridazin-6-yl]oxy}-2-(pyridin-2-yl)-ethanamine	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3.11-3.21 (2H), 5.93 (1H), 7.19-7.25 (2H), 7.28-7.38 (3H), 7.51 (1H), 7.59-7.64 (1H), 7.71-7.81 (2H), 8.10 (1H), 8.22 (1H), 8.69-8.74 (1H)	0.80 min; 372; Method 2	41

Example	Structure	Name	^{1}H-NMR	LCMS Rt [min]; (ESIpos) m/z $[M+H]^+$; LCMS Method	Yield [%]
58		2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-[1,2-b]-pyridazin-6-yl]oxy}-2-(3-iso-propoxy-phenyl)-ethanamine	^{1}H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 1.14 (6H), 3.04-3.11 (1H), 3.12-3.21 (1H), 4.49-4.61 (1H), 5.98-6.06 (1H), 6.76-6.85 (1H), 7.08 (1H), 7.11-7.19 (2H), 7.24-7.38 (4H), 7.59-7.66 (1H), 7.71-7.78 (1H), 8.10 (1H), 8.19 (1H)	1.01 min; 429; Method 2	49
59		2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-[1,2-b]-pyridazin-6-yl]oxy}-2-[3-(tri-fluoro-methyl)-phenyl]-ethanamine	^{1}H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 3.21-3.40 (2H), 6.08 (1H), 6.94 (1H), 7.12 (1H), 7.30 (2H), 7.48-7.66 (4H), 7.70 (1H), 7.81 (1H), 7.96 (1H), 8.13 (1H)	1.0 min; 439; Method 2	58
60		2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-[1,2-b]-pyridazin-6-yl]oxy}-2-(2,4-di-fluoro-phenyl)-ethanamine	^{1}H-NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 3.25-3.33 (2H), 6.34-6.38 (1H), 6.92 (3H), 7.27-7.34 (3H), 7.36-7.43 (1H), 7.51 (1H), 7.63-7.67 (1H), 7.97 (1H), 8.13 (1H)	0.95 min; 407; Method 2	62

Example 61

(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(4-fluorophenyl)ethanamine



In an ice bath, 45 mg (1.11 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) werde dispensed in 5 mL of tetrahydrofurane. 142 mg (0.742 mmol) (2S)-2-Amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol hydrochloride were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100 mg (0.371 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath removed and the resulting mixture was stirred for 120 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The mixture was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated.

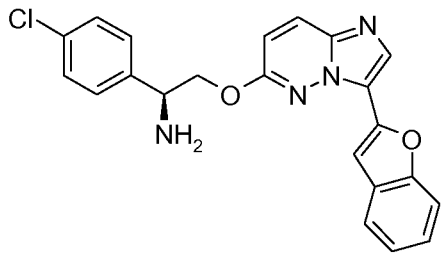
The crude product was purified by HPLC to give 96 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.51-2.55 (2H), 4.48 (1H), 4.58 (2H), 7.00 (1H), 7.20 (2H), 7.31 (2H), 7.53-7.62 (3H), 7.63-7.73 (2H), 8.11-8.23 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos) m/z = 389 $[M+H]^+$.

Example 62

(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(4-chlorophenyl)ethanamine



In an ice bath, 45 mg (1.11 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 5 mL of tetrahydrofurane. 154 mg (0.742 mmol) (2S)-2-Amino-2-(4-chlorophenyl)ethanol hydrochloride were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100 mg (0.371 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath removed and the resulting mixture was stirred for 120 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The mixture was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated

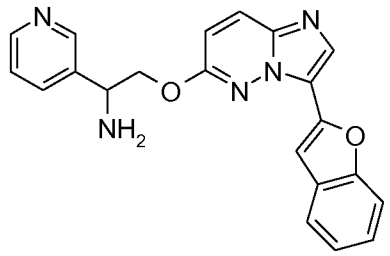
The crude product was purified by HPLC to give 65 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.51-2.55 (2H), 4.46 (1H), 4.58 (2H), 6.99 (1H), 7.31 (2H), 7.42 (2H), 7.53-7.60 (3H), 7.67 (2H), 8.12-8.22 (2H).

LC-MS (Method 2): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos) m/z = 405 $[M+H]^+$.

Example 63

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(pyridin-3-yl)ethanamine



In an ice bath, 119 mg (2.97 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 20 mL of tetrahydrofurane. 410 mg (2.97 mmol) 2-Amino-3-pyridinylethanol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 400 mg (1.48 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath removed and the resulting mixture was stirred for 18 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The mixture was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated

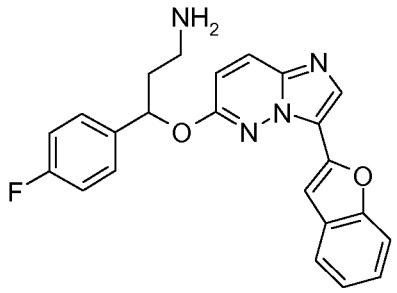
The crude product was purified by HPLC to give 356 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 4.44-4.51 (1H), 4.58-4.69 (2H), 7.01 (1H), 7.36 (3H), 7.62 (3H), 7.93-8.00 (1H), 8.12-8.23 (2H), 8.46-8.53 (1H), 8.73 (1H).

LC-MS (Method 3): R_t = 0.74 min; MS (ESIpos) m/z = 372 $[M+H]^+$.

Example 64

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(pyridin-3-yl)ethanamine



In an ice bath, 18 mg (0.741 mmol) sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) were dispensed in 11 mL of tetrahydrofurane. 94 mg (0.556 mmol) 3-Amino-1-(4-fluorophenyl)propan-1-ol were slowly added. After complete addition, stirring at 0°C was continued for 15 min. 100 mg (0.371 mmol) of intermediate **2** were added, the ice bath removed and the resulting mixture was stirred for 17 h at 40°C.

The reaction mixture was carefully poured into water. The mixture was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated

The crude product was purified by HPLC to give 27 mg of the title compound as a solid material.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2.05-2.19 (1H), 2.20-2.34 (1H), 2.85-2.94 (2H), 6.16-6.23 (1H), 7.15 (1H), 7.21-7.39 (5H), 7.63 (3H), 7.75-7.81 (1H), 8.11 (1H), 8.19 (1H), 8.38 (1H).

LC-MS (Method 2): R_t = 1.0 min; MS (ESIpos) m/z = 403 $[M+H]^+$.

Further, the compounds of formula (I) of the present invention can be converted to any salt as described herein, by any method which is known to the person skilled in the art. Similarly, any salt of a compound of formula (I) of the present invention can be converted into the free compound, by any method which is known to the person skilled in the art.

Pharmaceutical compositions of the compounds of the invention

This invention also relates to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of the present invention. These compositions can be utilised to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment for the particular condition or disease. Therefore, the present invention includes pharmaceutical compositions that are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound, or salt thereof, of the present invention. A pharmaceutically acceptable carrier is preferably a carrier that is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of the active ingredient. A pharmaceutically effective amount of compound is preferably that amount which produces a result or exerts an influence on the particular condition being treated. The compounds of the present invention can be administered with pharmaceutically-acceptable carriers well known in the art using any effective conventional dosage unit forms, including immediate, slow and timed release preparations, orally, parenterally, topically, nasally, ophthalmically, optically, sublingually, rectally, vaginally, and the like.

For oral administration, the compounds can be formulated into solid or liquid preparations such as capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts, powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms can be a capsule that can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatine type containing, for example, surfactants, lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

In another embodiment, the compounds of this invention may be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose and cornstarch in combination with binders such as acacia, corn starch or gelatine, disintegrating agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum, gum tragacanth, acacia, lubricants intended to improve the flow of tablet granulation and to prevent the

adhesion of tablet material to the surfaces of the tablet dies and punches, for example talc, stearic acid, or magnesium, calcium or zinc stearate, dyes, colouring agents, and flavouring agents such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavouring, intended to enhance the aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include dicalcium phosphate and diluents such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent or emulsifying agent. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance tablets, pills or capsules may be coated with shellac, sugar or both.

Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example those sweetening, flavouring and colouring agents described above, may also be present.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived form fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavouring agents.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or n-propyl p-hydroxybenzoate ; one or more colouring agents ; one or more

flavouring agents ; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservative, such as methyl and propyl parabens and flavouring and colouring agents.

The compounds of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intraocularly, intrasynovially, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable dosages of the compound in preferably a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which can be a sterile liquid or mixture of liquids such as water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions, an alcohol such as ethanol, isopropanol, or hexadecyl alcohol, glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol, glycerol ketals such as 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol, ethers such as poly(ethylene glycol) 400, an oil, a fatty acid, a fatty acid ester or, a fatty acid glyceride, or an acetylated fatty acid glyceride, with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant such as a soap or a detergent, suspending agent such as pectin, carbomers, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or carboxymethylcellulose, or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

Illustrative of oils which can be used in the parenteral formulations of this invention are those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, for example, peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum and mineral oil. Suitable fatty acids include oleic acid, stearic acid, isostearic acid and myristic acid. Suitable fatty acid esters are, for example, ethyl oleate and isopropyl myristate. Suitable soaps include fatty acid alkali metal, ammonium, and triethanolamine salts and suitable detergents include cationic detergents, for example dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, and alkylamine acetates ; anionic detergents, for example, alkyl, aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates ; non-ionic detergents, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and poly(oxyethylene-oxypropylene)s or ethylene oxide or propylene oxide copolymers ; and amphoteric detergents, for example, alkyl-beta-

aminopropionates, and 2-alkylimidazoline quarternary ammonium salts, as well as mixtures.

The parenteral compositions of this invention will typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimise or eliminate irritation at the site of injection, such compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) preferably of from about 12 to about 17. The quantity of surfactant in such formulation preferably ranges from about 5% to about 15% by weight. The surfactant can be a single component having the above HLB or can be a mixture of two or more components having the desired HLB.

Illustrative of surfactants used in parenteral formulations are the class of polyethylene sorbitan fatty acid esters, for example, sorbitan monooleate and the high molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.

The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions. Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents such as, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia ; dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadeca-ethyleneoxycetanol, a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived form a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or a condensation product of an ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, isotonic sodium chloride solutions and isotonic glucose solutions. In addition, sterile fixed

oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be used in the preparation of injectables.

A composition of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritation excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art (see, e.g., US Patent No. 5,023,252, issued June 11, 1991, incorporated herein by reference). Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

Controlled release formulations for parenteral administration include liposomal, polymeric microsphere and polymeric gel formulations that are known in the art.

It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. Direct techniques for, for example, administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific anatomical regions of the body, is described in US Patent No. 5,011,472, issued April 30, 1991.

The compositions of the invention can also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to as

carriers or diluents, as necessary or desired. Conventional procedures for preparing such compositions in appropriate dosage forms can be utilized. Such ingredients and procedures include those described in the following references, each of which is incorporated herein by reference: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349 ; and Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Commonly used pharmaceutical ingredients that can be used as appropriate to formulate the composition for its intended route of administration include:

acidifying agents (examples include but are not limited to acetic acid, citric acid, fumaric acid, hydrochloric acid, nitric acid) ;

alkalinizing agents (examples include but are not limited to ammonia solution, ammonium carbonate, diethanolamine, monoethanolamine, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, sodium hydroxide, triethanolamine, trolamine) ;

adsorbents (examples include but are not limited to powdered cellulose and activated charcoal) ;

aerosol propellants (examples include but are not limited to carbon dioxide, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ and $CClF_3$)

air displacement agents (examples include but are not limited to nitrogen and argon) ;

antifungal preservatives (examples include but are not limited to benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate) ;

antimicrobial preservatives (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, cetylpyridinium

chloride, chlorobutanol, phenol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric nitrate and thimerosal) ;

antioxidants (examples include but are not limited to ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorus acid, monothioglycerol, propyl gallate, sodium ascorbate, sodium bisulfite, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium metabisulfite) ;

binding materials (examples include but are not limited to block polymers, natural and synthetic rubber, polyacrylates, polyurethanes, silicones, polysiloxanes and styrene-butadiene copolymers) ;

buffering agents (examples include but are not limited to potassium metaphosphate, dipotassium phosphate, sodium acetate, sodium citrate anhydrous and sodium citrate dihydrate)

carrying agents (examples include but are not limited to acacia syrup, aromatic syrup, aromatic elixir, cherry syrup, cocoa syrup, orange syrup, syrup, corn oil, mineral oil, peanut oil, sesame oil, bacteriostatic sodium chloride injection and bacteriostatic water for injection)

chelating agents (examples include but are not limited to edetate disodium and edetic acid)

colourants (examples include but are not limited to FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel and ferric oxide red) ;

clarifying agents (examples include but are not limited to bentonite) ;

emulsifying agents (examples include but are not limited to acacia, cetomacrogol, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lecithin, sorbitan monooleate, polyoxyethylene 50 monostearate) ;

encapsulating agents (examples include but are not limited to gelatin and cellulose acetate phthalate)

flavourants (examples include but are not limited to anise oil, cinnamon oil, cocoa, menthol, orange oil, peppermint oil and vanillin) ;

humectants (examples include but are not limited to glycerol, propylene glycol and sorbitol) ;

levigating agents (examples include but are not limited to mineral oil and glycerin) ;

oils (examples include but are not limited to arachis oil, mineral oil, olive oil, peanut oil, sesame oil and vegetable oil) ;

ointment bases (examples include but are not limited to lanolin, hydrophilic ointment, polyethylene glycol ointment, petrolatum, hydrophilic petrolatum, white ointment, yellow ointment, and rose water ointment) ;

penetration enhancers (transdermal delivery) (examples include but are not limited to monohydroxy or polyhydroxy alcohols, mono-or polyvalent alcohols, saturated or unsaturated fatty alcohols, saturated or unsaturated fatty esters, saturated or unsaturated dicarboxylic acids, essential oils, phosphatidyl derivatives, cephalin, terpenes, amides, ethers, ketones and ureas)

plasticizers (examples include but are not limited to diethyl phthalate and glycerol) ;

solvents (examples include but are not limited to ethanol, corn oil, cottonseed oil, glycerol, isopropanol, mineral oil, oleic acid, peanut oil, purified water, water for injection, sterile water for injection and sterile water for irrigation) ;

stiffening agents (examples include but are not limited to cetyl alcohol, cetyl esters wax, microcrystalline wax, paraffin, stearyl alcohol, white wax and yellow wax) ;

suppository bases (examples include but are not limited to cocoa butter and polyethylene glycols (mixtures)) ;

surfactants (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate and sorbitan mono-palmitate) ;

suspending agents (examples include but are not limited to agar, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, methylcellulose, tragacanth and veegum) ;

sweetening agents (examples include but are not limited to aspartame, dextrose, glycerol, mannitol, propylene glycol, saccharin sodium, sorbitol and sucrose) ;

tablet anti-adherents (examples include but are not limited to magnesium stearate and talc) ;

tablet binders (examples include but are not limited to acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, methylcellulose, non-crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and pregelatinized starch) ;

tablet and capsule diluents (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate, kaolin, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, precipitated calcium carbonate, sodium carbonate, sodium phosphate, sorbitol and starch) ;

tablet coating agents (examples include but are not limited to liquid glucose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate and shellac) ;

tablet direct compression excipients (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate) ;

tablet disintegrants (examples include but are not limited to alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium alginate, sodium starch glycollate and starch) ;

tablet glidants (examples include but are not limited to colloidal silica, corn starch and talc) ;

tablet lubricants (examples include but are not limited to calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, stearic acid and zinc stearate) ;

tablet/capsule opaquants (examples include but are not limited to titanium dioxide) ;

tablet polishing agents (examples include but are not limited to carnuba wax and white wax) ;

thickening agents (examples include but are not limited to beeswax, cetyl alcohol and paraffin) ;

tonicity agents (examples include but are not limited to dextrose and sodium chloride) ;

viscosity increasing agents (examples include but are not limited to alginic acid, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, sodium alginate and tragacanth) ; and

wetting agents (examples include but are not limited to heptadecaethylene oxycetanol, lecithins, sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, and polyoxyethylene stearate).

Pharmaceutical compositions according to the present invention can be illustrated as follows:

Sterile IV Solution: A 5 mg/mL solution of the desired compound of this invention can be made using sterile, injectable water, and the pH is adjusted if necessary. The solution is diluted for administration to 1 – 2 mg/mL with sterile 5% dextrose and is administered as an IV infusion over about 60 minutes.

Lyophilised powder for IV administration: A sterile preparation can be prepared with (i) 100 - 1000 mg of the desired compound of this invention as a lyophilised powder, (ii) 32- 327 mg/mL sodium citrate, and (iii) 300 – 3000 mg Dextran 40. The formulation is reconstituted with sterile, injectable saline or dextrose 5% to a

concentration of 10 to 20 mg/mL, which is further diluted with saline or dextrose 5% to 0.2 – 0.4 mg/mL, and is administered either IV bolus or by IV infusion over 15 – 60 minutes.

Intramuscular suspension: The following solution or suspension can be prepared, for intramuscular injection:

50 mg/mL of the desired, water-insoluble compound of this invention

5 mg/mL sodium carboxymethylcellulose

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL sodium chloride

9 mg/mL benzyl alcohol

Hard Shell Capsules: A large number of unit capsules are prepared by filling standard two-piece hard galantine capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose and 6 mg of magnesium stearate.

Soft Gelatin Capsules: A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil is prepared and injected by means of a positive displacement pump into molten gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules are washed and dried. The active ingredient can be dissolved in a mixture of polyethylene glycol, glycerin and sorbitol to prepare a water miscible medicine mix.

Tablets: A large number of tablets are prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg. of colloidal silicon dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg of starch, and 98.8 mg of lactose. Appropriate aqueous and non-aqueous coatings may be applied to increase palatability, improve elegance and stability or delay absorption.

Immediate Release Tablets/Capsules: These are solid oral dosage forms made by conventional and novel processes. These units are taken orally without water for immediate dissolution and delivery of the medication. The active ingredient is

mixed in a liquid containing ingredient such as sugar, gelatin, pectin and sweeteners. These liquids are solidified into solid tablets or caplets by freeze drying and solid state extraction techniques. The drug compounds may be compressed with viscoelastic and thermoelastic sugars and polymers or effervescent components to produce porous matrices intended for immediate release, without the need of water.

Combination therapies

The compounds of this invention can be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. The present invention relates also to such combinations. For example, the compounds of this invention can be combined with known anti-hyper-proliferative or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof. Other indication agents include, but are not limited to, anti-angiogenic agents, mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, DNA-intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzyme inhibitors, toposisomerase inhibitors, biological response modifiers, or anti-hormones.

In accordance with an embodiment, the present invention relates to pharmaceutical combinations comprising :

- one or more first active ingredients selected from a compound of general formula (I) as defined *supra*, and

- one or more second active ingredients selected from chemotherapeutic anti-cancer agents.

The term “chemotherapeutic anti-cancer agents”, includes but is not limited to :

131I-chTNT, abarelix, abiraterone, aclarubicin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamine, aminoglutethimide, amrubicin, amsacrine, anastrozole, arglabin, arsenic trioxide, asparaginase, azacitidine, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustine, bevacizumab,

bexarotene, bicalutamide, bisantrene, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, calcium folinate, calcium levofolinate, capecitabine, carboplatin, carmofur, carmustine, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, cetuximab, chlorambucil, chlormadinone, chlormethine, cisplatin, cladribine, clodronic acid, clofarabine, crisantaspase, cyclophosphamide, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidium chloride, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, doxorubicin + estrone, eculizumab, edrecolomab, elliptinium acetate, eltrombopag, endostatin, enocitabine, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus, exemestane, fadrozole, filgrastim, fludarabine, fluorouracil, flutamide, formestane, fotemustine, fulvestrant, gallium nitrate, ganirelix, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamine dihydrochloride, histrelin, hydroxycarbamide, I-125 seeds, ibandronic acid, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, ipilimumab, irinotecan, ixabepilone, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozole, leuprorelin, levamisole, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamine, masoprocol, medroxyprogesterone, megestrol, melphalan, mepitiostane, mercaptopurine, methotrexate, methoxsalen, Methyl aminolevulinate, methyltestosterone, mifamurtide, miltefosine, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, nedaplatin, nelarabine, nilotinib, nilutamide, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, ofatumumab, omeprazole, oprelvekin, oxaliplatin, p53 gene therapy, paclitaxel, palifermin, palladium-103 seed, pamidronic acid, panitumumab, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (methoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocine, pentostatin, peplomycin, perfosfamide, picibanil, pirarubicin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphate, polysaccharide-K, porfimer sodium, pralatrexate, prednimustine, procarbazine, quinagolide, raloxifene, raltitrexed, ranimustine, razoxane, regorafenib, risedronic acid, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, sodium glycididazole, sorafenib, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifen, tasonermin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomide,

temsirolimus, teniposide, testosterone, tetrofosmin, thalidomide, thiotepa, thymalfasin, tioguanine, tocilizumab, topotecan, toremifene, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostane, triptorelin, trofosfamide, tryptophan, ubenimex, valrubicin, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine, vorinostat, vorozole, yttrium-90 glass microspheres, zinostatin, zinostatin stimalamer, zoledronic acid, zorubicin, or a combination thereof.

The additional pharmaceutical agent can be afinitor, aldesleukin, alendronic acid, alfaferone, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloxi, altretamine, aminoglutethimide, amifostine, amrubicin, amsacrine, anastrozole, anzmet, aranesp, arglabin, arsenic trioxide, aromasin, 5-azacytidine, azathioprine, BAY 80-6946, BCG or tice BCG, bestatin, betamethasone acetate, betamethasone sodium phosphate, bexarotene, bleomycin sulfate, broxuridine , bortezomib, busulfan, calcitonin, campath, capecitabine, carboplatin, casodex, cefesone, celmoleukin, cerubidine, chlorambucil, cisplatin, cladribine, clodronic acid, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, DaunoXome, decadron, decadron phosphate, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, deslorelin, dexrazoxane, diethylstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicin, epoetin alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, estradiol, estramustine phosphate sodium, ethinyl estradiol, ethyol, etidronic acid, etopophos, etoposide, fadrozole, farston, filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridine, fluconazole, fludarabine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, 5-fluorouracil (5-FU), fluoxymesterone, flutamide, formestane, fosteabine, fotemustine, fulvestrant, gammagard, gemcitabine, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelin, hycamtin, hydrocortone, eyrthro-hydroxynonyladenine, hydroxyurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, interferon alpha, interferon-alpha 2, interferon alfa-2A, interferon alfa-2B, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta, interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A, iressa, irinotecan, kytril, lapatinib, lentinan sulfate, letrozole, leucovorin, leuprolide, leuprolide acetate, levamisole, levofolinic acid calcium salt, levothroid, levoxyl, lomustine, lonidamine, marinol, mechlorethamine, mecobalamin, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, menest, 6-mercaptopurine, Mesna, methotrexate, metvix, miltefosine, minocycline, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, Modrenal, Myocet,

nedaplatin, neulasta, neumega, neupogen, nilutamide, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotide, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatin, paclitaxel, pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatin, picibanil, pilocarpine HCl, pirarubicin, plicamycin, porfimer sodium, prednimustine, prednisolone, prednisone, premarin, procarbazine, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, rhenium-186 etidronate, rituximab, roferon-A, romurtide, salagen, sandostatin, sargramostim, semustine, sizofiran, sobuzoxane, solu-medrol, sparfosic acid, stem-cell therapy, streptozocin, strontium-89 chloride, sunitinib, synthroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolactone, taxotere, teceleukin, temozolomide, teniposide, testosterone propionate, testred, thioguanine, thiotepa, thyrotropin, tiludronic acid, topotecan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimethylmelamine, trimetrexate, triptorelin acetate, triptorelin pamoate, UFT, uridine, valrubicin, vesnarinone, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, virulizin, zinecard, zinostatin stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifene, actimmune, affinitak, aminopterin, arzoxifene, asoprisnil, atamestane, atrasentan, sorafenib (BAY 43-9006), avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, cyproterone acetate, decitabine, DN-101, doxorubicin-MTC, dSLIM, dutasteride, edotecarin, eflornithine, exatecan, fenretinide, histamine dihydrochloride, histrelin hydrogel implant, holmium-166 DOTMP, ibandronic acid, interferon gamma, intron-PEG, ixabepilone, keyhole limpet hemocyanin, L-651582, lanreotide, lasofoxifene, libra, lonafarnib, miproxifene, minodronate, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubicin, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel polyglutamate, pamidronate disodium, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifene, ranpirnase, 13-cis -retinoic acid, satraplatin, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, thymosin alpha 1, tiazofurine, tipifarnib, tirapazamine, TLK-286, toremifene, TransMID-107R, valspodar, vapreotide, vatalanib, verteporfin, vinflunine, Z-100, zoledronic acid or combinations thereof.

Optional anti-hyper-proliferative agents which can be added to the composition include but are not limited to compounds listed on the cancer chemotherapy drug regimens in the 11th Edition of the Merck Index, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as asparaginase, bleomycin, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine,

dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamycine), epirubicin, epothilone, an epothilone derivative, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, hydroxyurea, ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifene, streptozocin, tamoxifen, thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of the invention include but are not limited to those compounds acknowledged to be used in the treatment of neoplastic diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff *et al.*, publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine cladribine, busulfan, diethylstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel, erythrohydroxynonyl adenine, ethinyl estradiol, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, fludarabine phosphate, fluoxymesterone, flutamide, hydroxyprogesterone caproate, idarubicin, interferon, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, mitotane, paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoacetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustine, teniposide, testosterone propionate, thiotepa, trimethylmelamine, uridine, and vinorelbine.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of the invention include but are not limited to other anti-cancer agents such as epothilone and its derivatives, irinotecan, raloxifene and topotecan.

The compounds of the invention may also be administered in combination with protein therapeutics. Such protein therapeutics suitable for the treatment of cancer or other angiogenic disorders and for use with the compositions of the invention include, but are not limited to, an interferon (e.g., interferon .alpha., .beta., or .gamma.) supraagonistic monoclonal antibodies, Tuebingen, TRP-1 protein vaccine, Colostrinin, anti-FAP antibody, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileukin diftitox, rituximab, thymosin alpha 1, bevacizumab, mecasermin, mecasermin rinfabate, oprelvekin, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-specific immunotoxin, SGN-35, MT-103,

rinfabate, AS-1402, B43-genistein, L-19 based radioimmunotherapeutics, AC-9301, NY-ESO-1 vaccine, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumine, MDX-1307, Her-2 vaccine, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatin, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, L19-IL-2 fusion protein, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, alpha-particle-emitting radioisotope-llinked lintuzumab, EM-1421, HyperAcute vaccine, tucotuzumab celmoleukin, galiximab, HPV-16-E7, Javelin - prostate cancer, Javelin - melanoma, NY-ESO-1 vaccine, EGF vaccine, CYT-004-MelQbG10, WT1 peptide, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vaccine, CTP-37, efungumab, or 131I-chTNT-1/B. Monoclonal antibodies useful as the protein therapeutic include, but are not limited to, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, and infliximab.

The compounds of the invention may also be combined with biological therapeutic agents, such as antibodies (e.g. avastin, rituxan, erbitux, herceptin), or recombinant proteins.

In accordance with an embodiment, the present invention relates to pharmaceutical combinations comprising :

- one or more compounds of general formula (I), *supra*, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same ;

and

- one or more agents selected from : a taxane, such as Docetaxel, Paclitaxel, lapatinib, sunitinib, or Taxol; an epothilone, such as Ixabepilone, Patupilone, or Sagopilone; Mitoxantrone; Predinisolone; Dexamethasone; Estramustin; Vinblastin; Vincristin; Doxorubicin; Adriamycin; Idarubicin; Daunorubicin; Bleomycin; Etoposide; Cyclophosphamide; Ifosfamide; Procarbazine; Melphalan; 5-Fluorouracil; Capecitabine; Fludarabine; Cytarabine; Ara-C; 2-Chloro-2´-deoxyadenosine; Thioguanine; an anti-androgen, such as Flutamide, Cyproterone acetate, or

Bicalutamide; Bortezomib; a platinum derivative, such as Cisplatin, or Carboplatin; Chlorambucil; Methotrexate; and Rituximab.

The compounds of the invention may also be in combination with antiangiogenesis agents, such as, for example, with avastin, axitinib, DAST, recentin, sorafenib or sunitinib. Combinations with inhibitors of proteasomes or mTOR inhibitors, or anti-hormones or steroidal metabolic enzyme inhibitors are also possible.

Generally, the use of cytotoxic and/or cytostatic agents in combination with a compound or composition of the present invention will serve to:

(1) yield better efficacy in reducing the growth of a tumour or even eliminate the tumour as compared to administration of either agent alone,

(2) provide for the administration of lesser amounts of the administered chemotherapeutic agents,

(3) provide for a chemotherapeutic treatment that is well tolerated in the patient with fewer deleterious pharmacological complications than observed with single agent chemotherapies and certain other combined therapies,

(4) provide for treating a broader spectrum of different cancer types in mammals, especially humans,

(5) provide for a higher response rate among treated patients,

(6) provide for a longer survival time among treated patients compared to standard chemotherapy treatments,

(7) provide a longer time for tumour progression, and/or

(8) yield efficacy and tolerability results at least as good as those of the agents used alone, compared to known instances where other cancer agent combinations produce antagonistic effects.

Methods of Sensitizing Cells to Radiation

In a distinct embodiment of the present invention, a compound of the present invention may be used to sensitize a cell to radiation. That is, treatment of a cell with a compound of the present invention prior to radiation treatment of the cell renders the cell more susceptible to DNA damage and cell death than the cell would be in the absence of any treatment with a compound of the invention. In one aspect, the cell is treated with at least one compound of the invention.

Thus, the present invention also provides a method of killing a cell, wherein a cell is administered one or more compounds of the invention in combination with conventional radiation therapy.

The present invention also provides a method of rendering a cell more susceptible to cell death, wherein the cell is treated with one or more compounds of the invention prior to the treatment of the cell to cause or induce cell death. In one aspect, after the cell is treated with one or more compounds of the invention, the cell is treated with at least one compound, or at least one method, or a combination thereof, in order to cause DNA damage for the purpose of inhibiting the function of the normal cell or killing the cell.

In one embodiment, a cell is killed by treating the cell with at least one DNA damaging agent. That is, after treating a cell with one or more compounds of the invention to sensitize the cell to cell death, the cell is treated with at least one DNA damaging agent to kill the cell. DNA damaging agents useful in the present invention include, but are not limited to, chemotherapeutic agents (*e.g.*, cisplatinum), ionizing radiation (X-rays, ultraviolet radiation), carcinogenic agents, and mutagenic agents.

In another embodiment, a cell is killed by treating the cell with at least one method to cause or induce DNA damage. Such methods include, but are not limited to, activation of a cell signalling pathway that results in DNA damage when the pathway is activated, inhibiting of a cell signalling pathway that results in DNA damage when the pathway is inhibited, and inducing a biochemical change in a cell, wherein the change results in DNA damage. By way of a non-limiting example,

a DNA repair pathway in a cell can be inhibited, thereby preventing the repair of DNA damage and resulting in an abnormal accumulation of DNA damage in a cell.

In one aspect of the invention, a compound of the invention is administered to a cell prior to the radiation or other induction of DNA damage in the cell. In another aspect of the invention, a compound of the invention is administered to a cell concomitantly with the radiation or other induction of DNA damage in the cell. In yet another aspect of the invention, a compound of the invention is administered to a cell immediately after radiation or other induction of DNA damage in the cell has begun.

In another aspect, the cell is in vitro. In another embodiment, the cell is in vivo.

As mentioned supra, the compounds of the present invention have surprisingly been found to effectively inhibit MKNK-1 and may therefore be used for the treatment or prophylaxis of diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, or diseases which are accompanied with uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by MKNK-1, such as, for example, haematological tumours, solid tumours, and/or metastases thereof, e.g. leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

In accordance with another aspect therefore, the present invention covers a compound of general formula (I), or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, as described and defined herein, for use in the treatment or prophylaxis of a disease, as mentioned supra.

Another particular aspect of the present invention is therefore the use of a compound of general formula (I), described *supra*, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, for the prophylaxis or treatment of a disease.

Another particular aspect of the present invention is therefore the use of a compound of general formula (I) described supra for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease.

The diseases referred to in the two preceding paragraphs are diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, or diseases which are accompanied with uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by MKNK-1, such as, for example, haematological tumours, solid tumours, and/or metastases thereof, e.g. leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

The term “inappropriate” within the context of the present invention, in particular in the context of “inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses”, as used herein, is to be understood as preferably meaning a response which is less than, or greater than normal, and which is associated with, responsible for, or results in, the pathology of said diseases.

Preferably, the use is in the treatment or prophylaxis of diseases, wherein the diseases are haemotological tumours, solid tumours and/or metastases thereof.

Method of treating hyper-proliferative disorders

The present invention relates to a method for using the compounds of the present invention and compositions thereof, to treat mammalian hyper-proliferative disorders. Compounds can be utilized to inhibit, block, reduce, decrease, etc., cell proliferation and/or cell division, and/or produce apoptosis. This method comprises administering to a mammal in need thereof, including a human, an amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, polymorph, metabolite, hydrate, solvate or ester thereof ; etc. which is effective to treat the disorder. Hyper-proliferative disorders include but are not limited, e.g., psoriasis, keloids, and other hyperplasias affecting the skin, benign prostate hyperplasia (BPH), solid tumours, such as cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid, parathyroid and their distant metastases. Those disorders also include lymphomas, sarcomas, and leukaemias.

Examples of breast cancer include, but are not limited to invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, ductal carcinoma in situ, and lobular carcinoma in situ.

Examples of cancers of the respiratory tract include, but are not limited to small-cell and non-small-cell lung carcinoma, as well as bronchial adenoma and pleuropulmonary blastoma.

Examples of brain cancers include, but are not limited to brain stem and hypophtalmic glioma, cerebellar and cerebral astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, as well as neuroectodermal and pineal tumour.

Tumours of the male reproductive organs include, but are not limited to prostate and testicular cancer. Tumours of the female reproductive organs include, but are not limited to endometrial, cervical, ovarian, vaginal, and vulvar cancer, as well as sarcoma of the uterus.

Tumours of the digestive tract include, but are not limited to anal, colon, colorectal, oesophageal, gallbladder, gastric, pancreatic, rectal, small-intestine, and salivary gland cancers.

Tumours of the urinary tract include, but are not limited to bladder, penile, kidney, renal pelvis, ureter, urethral and human papillary renal cancers.

Eye cancers include, but are not limited to intraocular melanoma and retinoblastoma.

Examples of liver cancers include, but are not limited to hepatocellular carcinoma (liver cell carcinomas with or without fibrolamellar variant), cholangiocarcinoma (intrahepatic bile duct carcinoma), and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.

Skin cancers include, but are not limited to squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, malignant melanoma, Merkel cell skin cancer, and non-melanoma skin cancer.

Head-and-neck cancers include, but are not limited to laryngeal, hypopharyngeal, nasopharyngeal, oropharyngeal cancer, lip and oral cavity cancer and squamous cell. Lymphomas include, but are not limited to AIDS-related lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoma of the central nervous system.

Sarcomas include, but are not limited to sarcoma of the soft tissue, osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphosarcoma, and rhabdomyosarcoma.

Leukemias include, but are not limited to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and hairy cell leukemia.

These disorders have been well characterized in humans, but also exist with a similar etiology in other mammals, and can be treated by administering pharmaceutical compositions of the present invention.

The term "treating" or "treatment" as stated throughout this document is used conventionally, *e.g.*, the management or care of a subject for the purpose of

combating, alleviating, reducing, relieving, improving the condition of, *etc.*, of a disease or disorder, such as a carcinoma.

Methods of treating kinase disorders

The present invention also provides methods for the treatment of disorders associated with aberrant mitogen extracellular kinase activity, including, but not limited to stroke, heart failure, hepatomegaly, cardiomegaly, diabetes, Alzheimer's disease, cystic fibrosis, symptoms of xenograft rejections, septic shock or asthma.

Effective amounts of compounds of the present invention can be used to treat such disorders, including those diseases (*e.g.*, cancer) mentioned in the background section above. Nonetheless, such cancers and other diseases can be treated with compounds of the present invention, regardless of the mechanism of action and/or the relationship between the kinase and the disorder.

The phrase "aberrant kinase activity" or "aberrant tyrosine kinase activity," includes any abnormal expression or activity of the gene encoding the kinase or of the polypeptide it encodes. Examples of such aberrant activity, include, but are not limited to, over-expression of the gene or polypeptide ; gene amplification ; mutations which produce constitutively-active or hyperactive kinase activity ; gene mutations, deletions, substitutions, additions, etc.

The present invention also provides for methods of inhibiting a kinase activity, especially of mitogen extracellular kinase, comprising administering an effective amount of a compound of the present invention, including salts, polymorphs, metabolites, hydrates, solvates, prodrugs (*e.g.*: esters) thereof, and diastereoisomeric forms thereof. Kinase activity can be inhibited in cells (*e.g.*, *in vitro*), or in the cells of a mammalian subject, especially a human patient in need of treatment.

Methods of treating angiogenic disorders

The present invention also provides methods of treating disorders and diseases associated with excessive and/or abnormal angiogenesis.

Inappropriate and ectopic expression of angiogenesis can be deleterious to an organism. A number of pathological conditions are associated with the growth of extraneous blood vessels. These include, e.g., diabetic retinopathy, ischemic retinal-vein occlusion, and retinopathy of prematurity [Aiello et al. New Engl. J. Med. **1994**, 331, 1480 ; Peer et al. Lab. Invest. **1995**, 72, 638], age-related macular degeneration [AMD ; see, Lopez et al. Invest. Opththalmol. Vis. Sci. **1996**, 37, 855], neovascular glaucoma, psoriasis, retrolental fibroplasias, angiofibroma, inflammation, rheumatoid arthritis (RA), restenosis, in-stent restenosis, vascular graft restenosis, etc. In addition, the increased blood supply associated with cancerous and neoplastic tissue, encourages growth, leading to rapid tumour enlargement and metastasis. Moreover, the growth of new blood and lymph vessels in a tumour provides an escape route for renegade cells, encouraging metastasis and the consequence spread of the cancer. Thus, compounds of the present invention can be utilized to treat and/or prevent any of the aforementioned angiogenesis disorders, e.g., by inhibiting and/or reducing blood vessel formation ; by inhibiting, blocking, reducing, decreasing, etc. endothelial cell proliferation or other types involved in angiogenesis, as well as causing cell death or apoptosis of such cell types.

Dose and administration

Based upon standard laboratory techniques known to evaluate compounds useful for the treatment of hyper-proliferative disorders and angiogenic disorders, by standard toxicity tests and by standard pharmacological assays for the determination of treatment of the conditions identified above in mammals, and by comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the compounds of this invention can readily be determined for treatment of each desired indication. The amount of the active ingredient to be administered in the treatment of one of these conditions can vary widely according to such considerations as the particular compound and dosage unit employed, the mode of administration, the period of treatment, the age and sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition treated.

The total amount of the active ingredient to be administered will generally range from about 0.001 mg/kg to about 200 mg/kg body weight per day, and preferably from about 0.01 mg/kg to about 20 mg/kg body weight per day. Clinically useful dosing schedules will range from one to three times a day dosing to once every four weeks dosing. In addition, "drug holidays" in which a patient is not dosed with a drug for a certain period of time, may be beneficial to the overall balance between pharmacological effect and tolerability. A unit dosage may contain from about 0.5 mg to about 1500 mg of active ingredient, and can be administered one or more times per day or less than once a day. The average daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 200 mg administered between one to four times daily. The transdermal concentration will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/kg. The average daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.01 to 100 mg/kg of total body weight.

Of course the specific initial and continuing dosage regimen for each patient will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician, the activity of the specific compound employed, the age and general condition of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion of the drug, drug combinations, and the like. The desired mode of treatment and number of doses of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester or composition thereof can be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

Preferably, the diseases of said method are haematological tumours, solid tumour and/or metastases thereof.

The compounds of the present invention can be used in particular in therapy and prevention, i.e. prophylaxis, of tumour growth and metastases, especially in solid

tumours of all indications and stages with or without pre-treatment of the tumour growth.

Methods of testing for a particular pharmacological or pharmaceutical property are well known to persons skilled in the art.

The example testing experiments described herein serve to illustrate the present invention and the invention is not limited to the examples given.

Biological assays:

Examples were tested in selected biological assays one or more times. When tested more than once, data are reported as either average values or as median values, wherein :

- the average value, also referred to as the arithmetic mean value, represents the sum of the values obtained divided by the number of times tested, and
- the median value represents the middle number of the group of values when ranked in ascending or descending order. If the number of values in the data set is odd, the median is the middle value. If the number of values in the data set is even, the median is the arithmetic mean of the two middle values.

Examples were synthesized one or more times. When synthesized more than once, data from biological assays represent average values or median values calculated utilizing data sets obtained from testing of one or more synthetic batch.

MKNK1 kinase assay

MKNK1-inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the MKNK1 TR-FRET assay as described in the following paragraphs.

A recombinant fusion protein of Glutathione-S-Transferase (GST, N-terminally) and human full-lengt MKNK1 (amino acids 1-424 and T344D of accession number BAA 19885.1), expressed in insect cells using baculovirus expression system and purified via glutathione sepharose affinity chromatography, was purchased from Carna Biosciences (product no 02-145) and used as enzyme. As substrate for the kinase reaction the biotinylated peptide biotin-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (C-terminus in amide form) was used which can be purchased e.g. form the company Biosyntan (Berlin-Buch, Germany).

For the assay 50 nL of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of MKNK1 in aqueous assay buffer [50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM magnesium chloride, 1.0 mM dithiothreitol, 0.005% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] was added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 10 µM) and substrate (0.1 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 0.06 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 45 min at 22°C. The concentration of MKNK1 was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentrations were in the range of 0.05 µg/ml. The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of TR-FRET detection reagents (5 nM streptavidine-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] and 1 nM anti-ribosomal protein S6 (pSer236)-antibody from Invitrogen [# 44921G] and 1 nM LANCE EU-W1024 labeled ProteinG [Perkin-Elmer, product no. AD0071]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.1 % (w/v) bovine serum albumin in 50 mM HEPES pH 7.5).

The resulting mixture was incubated for 1 h at 22°C to allow the formation of complex between the phosphorylated biotinylated peptide and the detection reagents. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Eu-chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm were measured in a TR-FRET reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio

of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Usually the test compounds were tested on the same microtiterplate in 11 different concentrations in the range of 20 µM to 0.1 nM (20 µM, 5.9 µM, 1.7 µM, 0.51 µM, 0.15 µM, 44 nM, 13 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.33 nM and 0.1 nM, the dilution series prepared separately before the assay on the level of the 100fold concentrated solutions in DMSO by serial 1:3.4 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit.

Table **1:** MKNK1 IC_{50}s

Example	MKNK1 IC_{50} [nM]
1	3
2	5
3	4
4	5
5	6
6	6
7	7
8	7
9	7
10	8
11	8
12	10
13	14
14	20
15	36
16	26

17	6
18	22
19	25
20	4
22	6
24	10
25	7
26	15
29	17
30	41
33	32
34	39
35	32
36	1
37	4
38	3
39	3
40	9
41	12
42	15
43	33
44	52
45	17
46	36
47	39
48	71
49	88

50	27
51	29
52	17
55	16
56	40
57	94
58	20
59	37
60	39
61	29
62	31
63	54
64	57

MKNK1 kinase high ATP assay

MKNK1-inhibitory activity at high ATP of compounds of the present invention after their preincubation with MKNK1 was quantified employing the TR-FRET-based MKNK1 high ATP assay as described in the following paragraphs.

A recombinant fusion protein of Glutathione-S-Transferase (GST, N-terminally) and human full-length MKNK1 (amino acids 1-424 and T344D of accession number BAA 19885.1), expressed in insect cells using baculovirus expression system and purified via glutathione sepharose affinity chromatography, was purchased from Carna

Biosciences (product no 02-145) and used as enzyme. As substrate for the kinase reaction the biotinylated peptide biotin-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (C-terminus in amide form) was used, which can be purchased e.g. from the company Biosyntan (Berlin-Buch, Germany).

For the assay 50 nL of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of MKNK1 in aqueous assay buffer [50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM magnesium chloride, 1.0 mM dithiothreitol, 0.005% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] was added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 3.3 mM => final conc. in the 5 µL assay volume is 2 mM) and substrate (0.1 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 0.06 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 30 min at 22°C. The concentration of MKNK1 was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentrations were in the range of 0.003 µg/mL. The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of TR-FRET detection reagents (5 nM streptavidine-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] and 1 nM anti-ribosomal protein S6 (pSer236)-antibody from Invitrogen [# 44921G] and 1 nM LANCE EU-W1024 labeled ProteinG [Perkin-Elmer, product no. AD0071]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.1 % (w/v) bovine serum albumin in 50 mM HEPES pH 7.5).

The resulting mixture was incubated for 1 h at 22°C to allow the formation of complex between the phosphorylated biotinylated peptide and the detection reagents. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Eu-chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm were measured in a TR-FRET reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount

of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Usually the test compounds were tested on the same microtiterplate in 11 different concentrations in the range of 20 µM to 0.1 nM (e.g. 20 µM, 5.9 µM, 1.7 µM, 0.51 µM, 0.15 µM, 44 nM, 13 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.33 nM and 0.1 nM, the dilution series prepared separately before the assay on the level of the 100fold concentrated solutions in DMSO by serial dilutions, the exact concentrations may vary depending on the pipettor used) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit.

Table 2 : MKNK1 high ATP IC_{50}s

Example	MKNK1 high ATP IC_{50} [nM]
1	5
2	6
3	17
4	15
5	18
6	13
7	18
8	17
9	22
10	31
11	24
12	27
13	34
14	39
15	197
16	49

17	10
18	33
19	111
20	6
21	14
22	17
23	18
24	19
25	22
26	25
27	29
28	45
29	59
30	75
31	78
32	79
33	83
34	92
35	52
36	2
37	5
38	6
39	6
40	18
41	27
42	43
43	62

44	63
45	71
46	67
47	95
48	115
49	154
50	54
51	74
52	30
53	46
54	19

CDK2/CycE kinase assay

CDK2/CycE -inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the CDK2/CycE TR-FRET assay as described in the following paragraphs.

Recombinant fusion proteins of GST and human CDK2 and of GST and human CycE, expressed in insect cells (Sf9) and purified by Glutathion-Sepharose affinity chromatography, were purchased from ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). As substrate for the kinase reaction biotinylated peptide biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminus in amid form) was used which can be purchased e.g. form the company JERINI peptide technologies (Berlin, Germany).

For the assay 50 nL of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of CDK2/CycE in aqueous assay buffer [50 mM Tris/HCl pH 8.0, 10 mM magnesium chloride, 1.0 mM dithiothreitol, 0.1 mM sodium ortho-vanadate, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase

reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of adenosine-triphosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 10 µM) and substrate (1.25 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 0.75 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 25 min at 22°C. The concentration of CDK2/CycE was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentrations were in the range of 130 ng/ml. The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of TR-FRET detection reagents (0.2 µM streptavidine-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] and 1 nM anti-RB(pSer807/pSer811)-antibody from BD Pharmingen [# 558389] and 1.2 nM LANCE EU-W1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin-Elmer, product no. AD0077, as an alternative a Terbium-cryptate-labeled anti-mouse IgG antibody from Cisbio Bioassays can be used]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 100 mM HEPES/NaOH pH 7.0).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the formation of complex between the phosphorylated biotinylated peptide and the detection reagents. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Eu-chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a TR-FRET reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0% inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Usually the test compounds were tested on the same microtiterplate in 11 different concentrations in the range of 20 µM to 0.1 nM (20 µM, 5.9 µM, 1.7 µM, 0.51 µM, 0.15 µM, 44 nM, 13 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.33 nM and 0.1 nM, the dilution series prepared separately before the assay on the level of the 100fold concentrated solutions in DMSO by serial 1:3.4 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit.

PDGFRß kinase assay

PDGFRß inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the PDGFRß HTRF assay as described in the following paragraphs.

As kinase, a GST-His fusion protein containing a C-terminal fragment of human PDGFRß (amino acids 561 – 1106, expressed in insect cells [SF9] and purified by affinity chromatography, purchased from Proqinase [Freiburg i.Brsg., Germany] was used. As substrate for the kinase reaction the biotinylated poly-Glu,Tyr (4:1) copolymer (# 61GT0BLA) from Cis Biointernational (Marcoule, France) was used.

For the assay 50 nL of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of PDGFRß in aqueous assay buffer [50 mM HEPES/NaOH pH 7.5, 10 mM magnesium chloride, 2.5 mM dithiothreitol, 0.01% (v/v) Triton-X100 (Sigma)] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 10 µM) and substrate (2.27 µg/ml => final conc. in the 5 µL assay volume is 1.36 µg/ml [~ 30 nM]) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 25 min at 22°C. The concentration of PDGFRß in the assay was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical enzyme concentrations were in the range of about 125 pg/µL (final conc. in the 5 µL assay volume). The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of HTRF detection reagents (200 nM streptavidine-XLent [Cis Biointernational] and 1.4 nM PT66-Eu-Chelate, an europium-chelate labelled anti-phospho-tyrosine antibody from Perkin Elmer [instead of the PT66-Eu-chelate PT66-Tb-Cryptate from Cis Biointernational can also be used]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 50 mM HEPES/NaOH pH 7.5).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the binding of the biotinylated phosphorylated peptide to the streptavidine-XLent and the PT66-Eu-Chelate. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by

measurement of the resonance energy transfer from the PT66-Eu-Chelate to the streptavidine-XLent. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a HTRF reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Normally test compound were tested on the same microtiter plate at 10 different concentrations in the range of 20 µM to 1 nM (20 µM, 6.7 µM, 2.2 µM, 0.74 µM, 0.25 µM, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM and 1 nM, dilution series prepared before the assay at the level of the 100fold conc. stock solutions by serial 1:3 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit.

Fyn kinase assay

C-terminally His6-tagged human recombinant kinase domain of the human T-Fyn expressed in baculovirus infected insect cells (purchased from Invitrogen, P3042) was used as kinase. As substrate for the kinase reaction the biotinylated peptide biotin-KVEKIGEGTYGVV (C-terminus in amid form) was used which can be purchased e.g. form the company Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Germany).

For the assay 50 nL of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of T-Fyn in aqueous assay buffer [25 mM Tris/HCl pH 7.2, 25 mM magnesium chloride, 2 mM dithiothreitol, 0.1 % (w/v) bovine serum albumin, 0.03% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]. were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 10 µM) and substrate (2 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 1.2 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 60 min at 22°C. The concentration of Fyn was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and

was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentration was 0.13 nM. The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of HTRF detection reagents (0.2 µM streptavidine-XL [Cisbio Bioassays, Codolet, France) and 0.66 nM PT66-Eu-Chelate, an europium-chelate labelled anti-phospho-tyrosine antibody from Perkin Elmer [instead of the PT66-Eu-chelate PT66-Tb-Cryptate from Cisbio Bioassays can also be used]) in an aqueous EDTA-solution (125 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 50 mM HEPES/NaOH pH 7.0).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the binding of the biotinylated phosphorylated peptide to the streptavidine-XL and the PT66-Eu-Chelate. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the PT66-Eu-Chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a HTRF reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Normally test compounds were tested on the same microtiter plate at 10 different concentrations in the range of 20 µM to 1 nM (20 µM, 6.7 µM, 2.2 µM, 0.74 µM, 0.25 µM, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM and 1 nM, dilution series prepared before the assay at the level of the 100fold conc. stock solutions by serial 1:3 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit.

Flt4 kinase assay

Flt4 inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the Flt4 TR-FRET assay as described in the following paragraphs.

As kinase, a GST-His fusion protein containing a C-terminal fragment of human Flt4 (amino acids 799 – 1298, expressed in insect cells [SF9] and purified by affinity chromatography, purchased from Proqinase [Freiburg i.Brsg., Germany] was used. As substrate for the kinase reaction the biotinylated peptide Biotin- Ahx-

GGEEEEYFELVKKKK (C-terminus in amide form, purchased from Biosyntan, Berlin-Buch, Germany) was used.

For the assay 50 nL of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of Flt4 in aqueous assay buffer [25 mM HEPES pH 7.5, 10 mM magnesium chloride, 2 mM dithiothreitol, 0.01% (v/v) Triton-X100 (Sigma), 0.5 mM EGTA, and 5 mM ß-phospho-glycerol] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 10 µM) and substrate (1.67 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 1 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 45 min at 22°C. The concentration of Flt4 in the assay was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical enzyme concentrations were in the range of about 120 pg/µL (final conc. in the 5 µL assay volume). The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of HTRF detection reagents (200 nM streptavidine-XL665 [Cis Biointernational] and 1 nM PT66-Tb-Cryptate, an terbium-cryptate labelled anti-phospho-tyrosine antibody from Cisbio Bioassays (Codolet, France) in an aqueous EDTA-solution (50 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 50 mM HEPES pH 7.5).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the binding of the biotinylated phosphorylated peptide to the streptavidine-XL665 and the PT66-Tb-Cryptate. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the PT66-Tb-Cryptate to the streptavidine-XL665. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a HTRF reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Normally test compound were tested on the same microtiter plate at 10

different concentrations in the range of 20 µM to 1 nM (20 µM, 6.7 µM, 2.2 µM, 0.74 µM, 0.25 µM, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM and 1 nM, dilution series prepared before the assay at the level of the 100fold conc. stock solutions by serial 1:3 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit.

TrkA kinase assay

TrkA inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the TrkA HTRF assay as described in the following paragraphs.

As kinase, a GST-His fusion protein containing a C-terminal fragment of human TrkA (amino acids 443 – 796, expressed in insect cells [SF9] and purified by affinity chromatography, purchased from Proqinase [Freiburg i.Brsg., Germany] was used. As substrate for the kinase reaction the biotinylated poly-Glu,Tyr (4:1) copolymer (# 61GT0BLA) from Cis Biointernational (Marcoule, France) was used.

For the assay 50 nL of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of TrkA in aqueous assay buffer [8 mM MOPS/HCl pH 7.0, 10 mM magnesium chloride, 1 mM dithiothreitol, 0.01% (v/v) NP-40 (Sigma), 0.2 mM EDTA] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 10 µM) and substrate (2.27 µg/ml => final conc. in the 5 µL assay volume is 1.36 µg/ml [~ 30 nM]) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 60 min at 22°C. The concentration of TrkA in the assay was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical enzyme concentrations were in the range of about 20 pg/µL (final conc. in the 5 µL assay volume). The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of HTRF detection reagents (30 nM streptavidine-XL665 [Cis Biointernational] and 1.4 nM PT66-Eu-Chelate, an europium-chelate labelled anti-phospho-tyrosine antibody

from Perkin Elmer [instead of the PT66-Eu-chelate PT66-Tb-Cryptate from Cis Biointernational can also be used]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 50 mM HEPES/NaOH pH 7.5).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the binding of the biotinylated phosphorylated peptide to the streptavidine-XL665 and the PT66-Eu-Chelate. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the PT66-Eu-Chelate to the streptavidine-XL665. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a HTRF reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Normally test compound were tested on the same microtiter plate at 10 different concentrations in the range of 20 µM to 1 nM (20 µM, 6.7 µM, 2.2 µM, 0.74 µM, 0.25 µM, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM and 1 nM, dilution series prepared before the assay at the level of the 100fold conc. stock solutions by serial 1:3 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit.

AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 phosphorylation assay

The AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 phoshorylation assay is used to measure the phosphorylation of endogenous eIF4E in cellular lysates. The AlphaScreen SureFire technology allows the detection of phosphorylated proteins in cellular lysates. In this assay, sandwich antibody complexes, which are only formed in the presence of the analyte (p-eIF4E Ser209), are captured by AlphaScreen donor and acceptor beads, bringing them into close proximity. The excitation of the donor bead provokes the release of singlet oxygen molecules that triggers a cascade of energy transfer in the Acceptor beads, resulting in the emission of light at 520-620nm.

Surefire EIF4e Alphascreen in A549 cells with 20% FCS stimulation

For the assay the *AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K Assay Kit* and the *AlphaScreen ProteinA Kit (for 10K assay points)* both from Perkin Elmer were used.

On day one 50.000 A549 cells were plated in a 96-well plate in 100 µL per well in growth medium (DMEM/Hams' F12 with stable glutamine, 10%FCS) and incubated at 37°C. After attachment of the cells, medium was changed to starving medium (DMEM, 0.1% FCS, without glucose, with glutamine, supplemented with 5g/L maltose). On day two, test compounds were serially diluted in 50 µL starving medium with a final DMSO concentration of 1% and were added to A549 cells in test plates at a final concentration range from as high 10 µM to as low 10 nM depending on the activities of the tested compounds. Treated cells were incubated at 37°C for 2h. 37 ul FCS was added to the wells (=final FCS concentration 20%) for 20 min. Then medium was removed and cells were lysed by adding 50 µL lysis buffer. Plates were then agitated on a plate shaker for 10 min. After 10 min lysis time, 4µL of the lysate is transfered to a 384well plate (Proxiplate from Perkin Elmer) and 5µL Reaction Buffer plus Activation Buffer mix containing AlphaScreen Acceptor beads was added. Plates were sealed with TopSeal-A adhesive film, gently agitated on a plate shaker for 2 hours at room temperature. Afterwards 2µL Dilution buffer with AlphaScreen Donor beads were added under subdued light and plates were sealed again with TopSeal-A adhesive film and covered with foil. Incubation takes place for further 2h gently agitation at room temperature. Plates were then measured in an EnVision reader (Perkin Elmer) with the AlphaScreen program. Each data point (compound dilution) was measured as triplicate.

The IC_{50} values were determined by means of a 4-parameter fit .

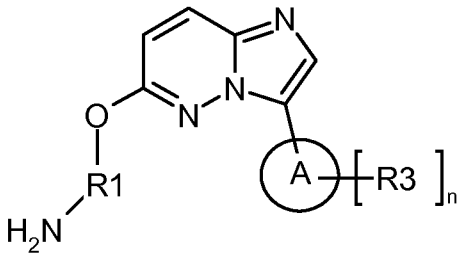
It will be apparent to persons skilled in the art that assays for other MKNK-1 kinases may be performed in analogy using the appropriate reagents.

Thus the compounds of the present invention effectively inhibit one or more MKNK-1 kinases and are therefore suitable for the treatment or prophylaxis of diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate

cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by MKNK-1, more particularly in which the diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses are haemotological tumours, solid tumours and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

CLAIMS

1. A compound of general formula (I) :



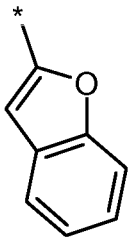
(I)

in which :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a linear C_1-C_6-alkyl-O-linear C_1-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, a C_3-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_3-C_6-cycloalkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, heteroaryl- which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group ;

(A) represents a :


group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

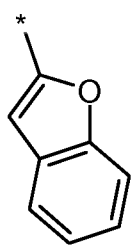
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

2. The compound according to claim 1, wherein :

R1 represents a linear C_2-C_6-alkyl-, a linear C_1-C_6-alkyl-O-linear C_1-C_6-alkyl-, a branched C_3-C_6-alkyl-, a C_3-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_3-C_6-cycloalkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, heteroaryl- which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'' group ;

(A) represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

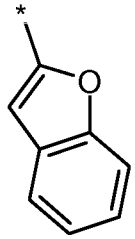
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-linear C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl-, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, heteroaryl-, heteroaryl- which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$ group ;

(A) represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

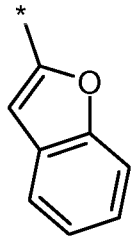
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

4. The compound according to any one of claims 1, 2 or 3 wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an -NH_2, C_1-C_6-alkyl-, a C_2-C_6-alkenyl-, a C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl- group, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, a heteroaryl-, or a heteroaryl- which is optionally substituted one or more times independently from each other with R ;

(A) represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a -CN, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_{10}-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocycloalkyl-, aryl-, heteroaryl-, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-haloalkoxy-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''group ;

R' and R'' represent, independently from each other, a substituent selected from :

C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-haloalkyl- ;

n represents an integer of 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ;

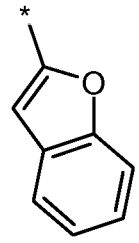
or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

5. The compound according to any one of claims 1 to 4, wherein :

R1 represents a linear C_2-C_5-alkyl-, a linear C_1-C_5-alkyl-O-linear C_1-C_5-alkyl-, a branched C_3-C_5-alkyl-, a C_4-C_6-cycloalkyl, a linear C_1-C_6-alkyl-C_4-C_6-cycloalkyl- or a C_4-C_6-cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl- group which is optionally substituted, one or more times, independently from each other, with a substituent selected from :

an -NH_2, C_2-C_6-alkenyl-, a C_3-C_{10}-cycloalkyl- which is optionally connected as spiro, a 3- to 10-membered heterocycloalkyl which is optionally connected as spiro, aryl, aryl which is optionally substituted one or more times independently from each other with R, a heteroaryl- group, or a heteroaryl- which is optionally substituted one or more times independently from each other with R ;

(A) represents a :



group ;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule ; and

R3 represents a substituent selected from :

a halogen atom, C_1-C_6-alkoxy- group, C_1-C_6-alkyl- group ;

R represents a substituent selected from :

a halogen atom, a C_1-C_6-haloalkyl-, C_1-C_6-alkoxy- ;

n represents an integer of 0 or 1 ;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

6. The compound according to any one of claims 1 to 5, which is selected from the group consisting of :

4-{[3-(4-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}butan-1-amine ;

trans-3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutanamine ;

cis-3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutanamine ;

3-{[3-(4-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine ;

2-{[3-(4-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine ;

2-{[3-(5-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine ;

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-2-amine ;

4-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}butan-1-amine ;

3-{[3-(5-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine ;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-methylbutan-1-amine ;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine ;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine ;

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine ;

4-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-methylbutan-2-amine ;

(2*R*)-2-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine ;

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-phenylethan-amine ;

(1*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenylethan-amine ;

(1*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenylethan-amine ;

(1*S*)-2-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenyl-ethanamine ;

1-(*trans*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutyl)-methanamine ;

2-(2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethoxy)ethanamine ;

trans-3-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)cyclo-butanamine ;

(1*R*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclohexan-amine;

(1*S*,2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclopentan-amine;

(1*S*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclopentan-amine salt with formic acid

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-phenylpropan-1-amine salt with formic acid

1-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)cyclobutan-amine;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}hex-5-en-1-amine;

1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-methylpropan-2-amine;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-cyclopropylethan-amine;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-(morpholin-4-yl)-propan-1-amine;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethanamine;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-4-methylpentan-1-amine;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propane-1,3-diamine;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-ethanamine;

trans-3-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutanamine;

trans-3-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutanamine;

trans-3-{[3-(5-Methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutanamine;

trans-3-{[3-(5-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}cyclobutanamine;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-methylpropan-1-amine;

1-Cyclopropyl-2-{[3-(4-methoxy-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}ethanamine;

(2*R*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-2-amine;

(2*R*)-1-{[3-(5-Chloro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-2-amine;

1-[3-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)oxetan-3-yl]-methanamine;

(2*S*)-1-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-2-amine;

(1*S*)-2-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-1-phenyl-ethanamine;

(2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine;

(2*R*)-2-{[3-(7-Fluoro-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine;

(2*R*)-2-{[3-(5-Methyl-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}propan-1-amine;

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-phenylpropan-2-amine;

1-({[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}methyl)cyclopropan-amine ;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-2-phenylpropan-1-amine ;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-(4-fluorophenyl)-propan-1-amine ;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]oxy}-3-(pyridin-4-yl)propan-1-amine ;

(2R)-2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(pyridin-3-yl)ethanamine ;

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(4-fluorophenyl)ethanamine ;

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(pyridin-2-yl)ethanamine ;

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(3-isopropoxyphenyl)ethanamine ;

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethanamine ;

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-2-(2,4-difluorophenyl)ethanamine ;

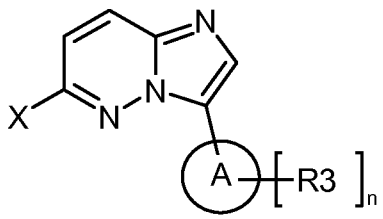
(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(4-fluorophenyl)ethanamine ;

(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(4-chlorophenyl)ethanamine ;

2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(pyridin-3-yl)ethanamine ; and

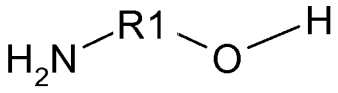
2-{[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]oxy}-1-(pyridin-3-yl)ethanamine.

7. A method of preparing a compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 6, said method comprising the step of allowing an intermediate compound of general formula (V) :



(V)

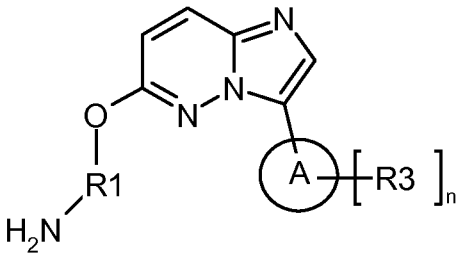
in which A, R3 and n are as defined for the compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 6, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group or a nonafluorobutylsulfonate group, for example,
to react with a compound of general formula (III) :



(III),

in which R1 is defined for the compound of general formula (I), *supra*,

thereby giving a compound of general formula (I) :



(I)

in which A, R1, R3 and n are defined for the compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 6.

8. A compound of general formula (I), or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, according to any one of claims 1 to 6, for use in the treatment or prophylaxis of a disease.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of general formula (I), or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same,

according to any one of claims 1 to 6, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

10. A pharmaceutical combination comprising :

- one or more first active ingredients selected from a compound of general formula (I) according to any of claims 1 to 6, and

- one or more second active ingredients selected from chemotherapeutic anti-cancer agents.

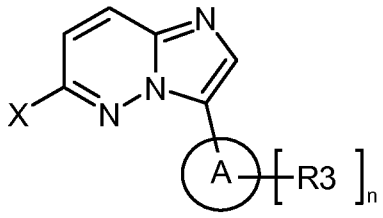
11. Use of a compound of general formula (I), or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, according to any one of claims 1 to 6, for the prophylaxis or treatment of a disease.

12. Use of a compound of general formula (I), or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, according to any one of claims 1 to 6, for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease.

13. Use according to claim 8, 11 or 12, wherein said disease is a disease of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, an inappropriate cellular immune response, or an inappropriate cellular inflammatory response, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune response, or inappropriate cellular inflammatory response is mediated by the MKNK-1 pathway, more particularly in which the disease of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune response, or inappropriate cellular inflammatory response is a haematological tumour, a solid tumour and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including

renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

14. A compound of general formula (V) :



(V)

in which A, R3 and n are defined for the compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 6, and X represents a leaving group, such as a halogen atom, for example a chlorine, bromine or iodine atom, or a perfluoroalkylsulfonate group for example, such as a trifluoromethylsulfonate group or a nonafluorobutylsulfonate group, for example.

15. Use of a compound according to claim 14 for the preparation of a compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/067264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/5025
ADD. A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/147646 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; PRIEN OLAF [DE]; EIS KNUT [DE]; BADER B) 27 December 2007 (2007-12-27) Formula I; Reaction scheme page 16; claims 1,12-16; examples 69,147,191,315	1-9, 11-15
X	US 2007/093490 A1 (PRIEN OLAF [DE] ET AL) 26 April 2007 (2007-04-26)	14
A	table 5, examples 5.28, 5.99, 5.250; claims 1,13, 14, 18, 19	1-13,15
X	WO 2008/030579 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; DURAND-REVILLE THOMAS [US]; JEWELL CHARLES [US];) 13 March 2008 (2008-03-13) Formula I; paragraphs [0011], [0033], [0039], [0045], [0046], [0051], [0052], [0128], [0129]; claims 1,29,31	1-6,8-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2012	18/12/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rudolf, Manfred

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/067264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007147646 A1	27-12-2007	CA 2656413 A1	27-12-2007
		DE 102006029447 A1	27-12-2007
		EP 2044071 A1	08-04-2009
		JP 2009541241 A	26-11-2009
		US 2009093475 A1	09-04-2009
		WO 2007147646 A1	27-12-2007
US 2007093490 A1	26-04-2007	NONE	
WO 2008030579 A2	13-03-2008	AU 2007292924 A1	13-03-2008
		CA 2663091 A1	13-03-2008
		CN 101594909 A	02-12-2009
		EP 2063962 A2	03-06-2009
		JP 2010502716 A	28-01-2010
		US 2011021513 A1	27-01-2011
		WO 2008030579 A2	13-03-2008

IMIDAZOPIRIDAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINO

La presente invención está relacionada con compuestos que son imidazopiridazinas sustituidas con amino de acuerdo con la fórmula general (I), que son como se los describe y se los define en la presente, con métodos para elaborarlos, con composiciones y combinaciones farmacéuticas que los comprenden, con su uso en la manufactura de una composición farmacéutica que es útil en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, particularmente de un trastorno hiperproliferativo y/o de un trastorno relacionado con la angiogénesis, y con compuestos intermediarios que son útiles en su elaboración.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con compuestos químicos que pueden inhibir la quinasa MKNK1 (que también se conoce como la quinasa que puede interactuar con la quinasa MAP Mnk1) y la quinasa MKNK2 (que también se conoce como la quinasa que puede interactuar con la quinasa MAP Mnk2). Las quinasas MKNK humanas son un grupo de cuatro proteínas que son codificadas por dos genes (la nomenclatura de los genes es MKNK1 y MKNK2), merced a una escisión alternativa. Las formas b carecen del dominio que puede unirse a la quinasa MAP en el extremo C. Los dominios catalíticos de las quinasas MKNK1 y MKNK2 son muy similares y contienen un motivo DFD (Asp-Phe-Asp) único en el subdominio VII, que usualmente es DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteína quinasas, del que se ha sugerido que altera

la unión al ATP (Jauch et al., Structure, 13, 1559-1568, 2005, y Jauch et al., EMBO J., 25, 4020-4032, 2006). La quinasa MKNK1a puede unirse a las quinasas ERK y MAP p38 y es activada por ellas, pero no interactúa con JNK1. La quinasa MKNK2a solamente puede unirse a la quinasa ERK, y también es activada por ella. La quinasa MKNK1b presenta una actividad reducida bajo cualquier condición, y la quinasa MKNK2b presenta una actividad basal que es independiente de las quinasas ERK o MAP p38 (Buxade, M., et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1° de Mayo de 2008).

Se ha demostrado que las quinasas MKNK fosforilan el factor de inicio de los eucariotas 4E (eIF4E), la proteína nuclear heterogénea que puede unirse al ARN A1 (hnRNP A1), el factor de escisión que está asociado a las proteínas y que puede unirse al tracto de polipirimidina (PSF), la fosfolipasa citoplasmática A2 (cPLA2) y Sprouty 2 (hSPRY2) (Buxade, M., et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1° de Mayo de 2008).

eIF4E es un oncogen que se encuentra amplificado en numerosos cánceres y que es fosforilado de manera exclusiva por las proteínas MKNK, según se ha demostrado en estudios basados en ratones KO (Konicek et al., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda et al., Mol. Cell Biol., 24, 6539-6549, 2004). eIF4E tiene una función fundamental, ya que posibilita la traducción del ARNm en las células. eIF4E se une al ápice de 7-metilguanosina que se halla en el extremo

5’ del ARNm en las células, lo que le permite transportarlo al ribosoma como parte de un complejo que forma con él, junto con eIF4G y eIF4A. Aunque eIF4E es imprescindible para la traducción del cualquier ARNm que comprenda ápices, un subconjunto de éste es excepcionalmente dependiente de una actividad elevada de eIF4E para la traducción. Se trata de lo que se conoce como el “ARN débil”, que usualmente es traducido de una manera menos eficiente a causa de su región UTR 5’ larga y compleja, y que codifica proteínas que tienen una participación importante en diversos aspectos relacionados con los tumores malignos, que abarcan elementos como el VEGF, FGF-2, c-Myc, la ciclina D1, la survivina, BCL-2, MCL-1, MMP-9 y la heparanasa, entre otros. La expresión y la función de eIF4E se encuentran incrementadas en múltiples cánceres humanos, y están asociadas de manera directa al progreso de la enfermedad (Konicek et al., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008).

MKNK1 y MKNK2 son las únicas quinasas conocidas que fosforilan eIF4E en Ser209. La velocidad de traducción en general no se ve afectada por la fosforilación de eIF4E, pero se ha sugerido la posibilidad de que la fosforilación de eIF4E contribuya a la formación de los polisomas (es decir, la presencia de múltiples ribosomas en un solo ARNm), que finalmente posibilita que haya una traducción más eficiente del “ARNm débil” (Buxade, M., et al., Frontiers in Bioscience, 5359-5374, 1° de Mayo de 2008). Como alternativa, la fosforilación de eIF4E por parte de

las proteínas MKNK podría facilitar la liberación del extremo 5’ de eIF4E, lo que posibilitaría que el complejo 48S recorriera el “ARNm débil” para localizar el codón de inicio (Blagden, S. P., y Willis, A. E., Nat. Rev. Clin. Oncol., 8(5):280-91, 2011). De esta manera, un incremento en la fosforilación de eIF4E podría ser útil para determinar un pronóstico pobre en aquellos pacientes que padecen cánceres en las células no pequeñas del pulmón (Yoshizawa et al., Clin. Cancer. Res., 16(1):240-8, 2010). Hay evidencias adicionales de la participación funcional de la quinasa MKNK1 en la carcinogénesis: la sobreexpresión de una variante de la quinasa MKNK1 con una actividad constitutiva en fibroblastos de embriones de ratón, pero no de una quinasa MKNK1 inactiva, da como resultado un incremento en la velocidad de formación de tumores (Chrestensen, C. A., et al., Genes Cells, 12, 1133-1140, 2007). Más aun, el incremento en la fosforilación y la actividad de las proteínas MKNK ha sido correlacionado con la sobreexpresión de HER2 en el contexto del cáncer de mama (Chrestensen, C. A., et al., J. Biol. Chem., 282, 4243-4252, 2007). La expresión de una variante de la quinasa MKNK1 con una actividad constitutiva, pero no de una quinasa MKNK1 inactiva, también dio como resultado un incremento en la velocidad de crecimiento de los tumores en un modelo de tumores en ratones basado en células madre hematopoyéticas Eμ-Myc transgénicas. Fue posible obtener resultados comparables cuando se analizó una variante de

eIF4E que comprendía la mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio propio de la quinasa MKNK1. En contraste, la forma no fosforilada de eIF4E dio como resultado una atenuación en el crecimiento de los tumores (Wendel, H. G., et al., Genes Dev., 21(24):3232-7, 2007). Se ha comprobado que un inhibidor selectivo de la quinasa MKNK que bloquea la fosforilación de eIF4E es útil para inducir la apoptosis y para suprimir la proliferación y el crecimiento de las células cancerosas en agar blando in vitro. Con este inhibidor, también es posible suprimir el crecimiento de las metástasis pulmonares del melanoma experimental B16, así como el crecimiento de los tumores del carcinoma de colon HCT116 xenoinjertados, sin afectar el peso corporal (Konicek et al., Cancer Res., 71(5):1849-57, 2011). En resumen, la fosforilación de eIF4E por parte de las proteínas MKNK podría ser útil para promover la proliferación y la supervivencia de las células y sería crítica para una transformación maligna, por lo que la inhibición de la actividad de las quinasas MKNK podría ser un abordaje terapéutico apropiado para combatir el cáncer.

WO 2007/025540 A2 (de Bayer Schering Pharma AG) se relaciona con imidazo[1,2-b]piridazinas sustituidas que son útiles como inhibidores de las quinasas, particularmente como inhibidores de la quinasa PKC (la proteína quinasa C), más particularmente como inhibidores de la quinasa PKC theta.

WO 2007/025090 A2 (de Kalypsis, Inc.) se relaciona con

compuestos heterocíclicos que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa que es activada por mitógenos (MAPK)/la quinasa que actúa sobre la proteína quinasa que es regulada por señales extracelulares (que se abrevian MEK y Erk, respectivamente). En particular, WO 2007/025090 A2 se relaciona, entre otros compuestos, con imidazo[1,2-b]piridazinas.

WO 2007/013673 A1 (de Astellas Pharma, Inc.) se relaciona con heterociclos fusionados que son útiles como inhibidores de la proteína tirosina quinasa de los linfocitos (que se abrevia “LCK”). En particular, entre otros compuestos, en WO 2007/013673 A1 se describen imidazo[1,2-b]piridazinas.

WO 2007/147646 A1 (de Bayer Schering Pharma AG) se relaciona con imidazo[1,2-b]piridazinas oxo-sustituidas que son útiles como inhibidores de las quinasas, particularmente como inhibidores de la PKC (la proteína quinasa C), y más particularmente como inhibidores de la PKC theta.

WO 2008/025822 A1 (de Cellzome (UK), Ltd.) se relaciona con derivados de diazolodiazina que son útiles como inhibidores de las quinasas. En particular, WO 2008/025822 A1 se relaciona, entre otros compuestos, con imidazo[1,2-b]piridazinas que son útiles como inhibidores de las quinasas, particularmente como inhibidores de la quinasa inducible de las células T (que se abrevia “Itk”).

WO 2008/030579 A2 (de Biogen Idec MA, Inc.) se

relaciona con moduladores de la quinasa que está asociada al receptor de la interleukina 1 (la interleukina 1 se abrevia IL-1, y su receptor se conoce como IRAK). En particular, WO 2008/030579 A2 se relaciona, entre otros compuestos, con imidazo[1,2-b]piridazinas.

WO 2008/058126 A2 (de Supergen, Inc.) se relaciona, entre otros compuestos, con derivados de imidazo[1,2-b]piridazina que son útiles como inhibidores de las proteína quinasas, particularmente como inhibidores de la quinasa PIM.

WO 2009/060197 A1 (del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)) se relaciona con imidazopiridazinas que son útiles como inhibidores de las proteína quinasas, particularmente como inhibidores de las quinasas de la familia PIM.

US 4408047 (de Merck & Co., Inc.) se relaciona, entre otros compuestos, con imidazopiridazinas que comprenden un sustituyente de 3-amino-2-OR-propoxilo y que presentan actividad de bloqueo beta-adrenérgico.

WO 03/018020 A1 (de Takeda Chemical Industries, Ltd.) se relaciona con inhibidores de la quinasa c-Jun que actúan sobre el extremo N. Más particularmente se relaciona, entre otros compuestos, con imidazo[1,2-b]-piridazinas.

WO 2008/052734 A1 (de Novartis AG) se relaciona con compuestos heterocíclicos que son útiles como agentes antiinflamatorios. Más particularmente, se relaciona, entre otros compuestos, con imidazo[1,2-b]piridazinas. Los

compuestos son útiles para tratar aquellas enfermedades que son mediadas por los receptores ALK-5 y/o ALK-4, y también son útiles para tratar aquellas enfermedades que son mediadas por el receptor PI3K, por el receptor JAK-2 o por el receptor TRK.

WO 2008/072682 A1 (de Daiichi Sankyo Company, Ltd.) se relaciona con un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina que puede inhibir la producción del TNF-alfa, que produce un efecto en un modelo patológico de una enfermedad inflamatoria o de una enfermedad autoinmune.

WO 2008/079880 A1 (de Alcon Research, Ltd.) se relaciona con análogos de 6-aminoimidazo[1,2-b]piridazinas que son útiles como inhibidores de la quinasa Rho, que en particular pueden usarse en el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular.

WO 2009/091374 A2 (de Amgen, Inc.) se relaciona con derivados heterocíclicos fusionados. Determinados compuestos son eficaces en la profilaxis y el tratamiento de diversas enfermedades, entre las cuales se hallan aquellas enfermedades que están asociadas al factor de crecimiento de los hepatocitos (“HGF”).

En J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614, que es un artículo que está intitulado “Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase”, se describen, entre otros compuestos, imidazo[1,2-b]piridazinas que son estructuras inhibidoras que resultan

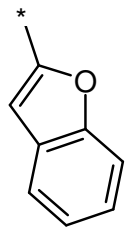
útiles en el estudio en cuestión.

En J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628, que es un artículo que está intitulado “Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach”, y más particularmente en la tabla 1, se describen, entre otros compuestos, determinadas imidazo[1,2-b]piridazinas que son útiles como inhibidores de la quinasa MKNK-1.

En Cancer. Res., del 1º de Marzo de 2011, 71, 1849-1857 que es un artículo que está intitulado “Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E fosforylation and suppresses outgrowth of experimental lung mestastases”, se describen, entre otros compuestos, el agente antifúngico conocido cercosporamida, que es útil como inhibidor de la quinasa MKNK1.

Sin embargo, en los antecedentes técnicos que se detallaron con anterioridad no se describen los compuestos que son imidazopiridazinas sustituidas con amino de la fórmula general (I) que se describen la presente invención, que en particular son unidades de imidazo[1,2-b]piridazinilo que

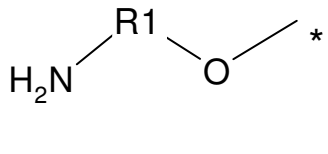
- en la posición 3 comprenden un grupo benzo[b]furilo que tiene la siguiente estructura:



,

donde * representa el punto de unión entre el grupo benzo[b]furilo y el resto de la molécula, es decir, la posición 2 del grupo benzo[b]furilo que se representa, y

- en la posición 6 comprenden un grupo que tiene la siguiente estructura:



donde * representa el punto de unión entre el grupo mencionado y el resto de la molécula, donde R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un grupo C_3-C_6-alquilo ramificado o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo, que opcionalmente puede estar sustituido como se define en la presente.

Dentro del alcance de la invención también se contemplan los estereoisómeros, los tautómeros, los N-óxidos, los hidratos, los solvatos o las sales de los compuestos que se definen en la presente, que presentan la actividad farmacológica que se indica y que se conocerán de aquí en adelante como los “compuestos de acuerdo con la presente invención”, así como las mezclas que los comprenden.

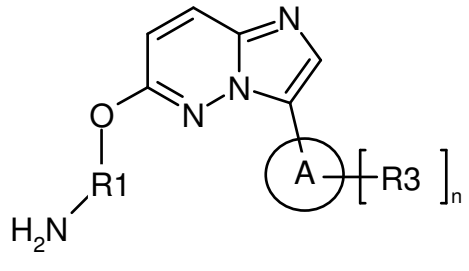
Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas, lo que constituye el fundamento para la presente invención.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden inhibir de manera efectiva la quinasa MKNK-1, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, más particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la

piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I):



(I)

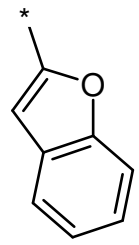
en donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_1-C_6-alquilo lineal-O-C_1-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, un C_3-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_3-C_6-cicloalquilo o un C_3-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con un sustituyente R, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,$-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, -

NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH$_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'';

A representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, -C(=O)R', -C(=O)NH$_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH$_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH$_2$, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH$_2$, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO$_2$, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-

haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)O', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R'';

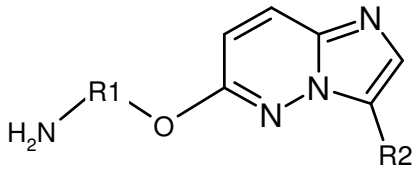
R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

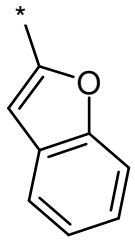
en donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-

alquilo ramificado, o un C_3-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', $-NH_2$, -NHR', -

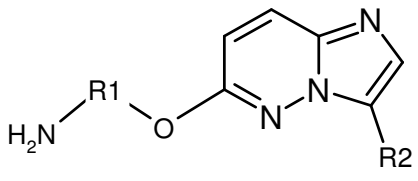
N(R’)R’’, –N(H)C(=O)R’, –N(R’)C(=O)R’, –N(H)C(=O)NH_2, –N(H)C(=O)NHR’, –N(H)C(=O)N(R’)R’’, –N(R’)C(=O)NH_2, –N(R’)C(=O)NHR’, –N(R’)C(=O)N(R’)R’’, –N(H)C(=O)O’, –N(R’)C(=O)O’, –NO_2, –N(H)S(=O)R’, –N(R’)S(=O)R’, –N(H)S(=O)$_2$R’, –N(R’)S(=O)$_2$R’, –N=S(=O)(R’)R’’, –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi–, –OC(=O)R’, –SH, C_1–C_6–alquil–S–, –S(=O)R’, –S(=O)$_2$R’, –S(=O)$_2$$NH_2$, –S(=O)$_2$NHR’, –S(=O)$_2$N(R’)R’’, –S(=O)(=NR’)R’’;

R’ y R’’ representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo;

o un estereoisomero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

en donde:

R1 representa un grupo C_2–C_6–alquilo lineal, un C_3–C_6–alquilo ramificado, o un C_3–C_6–cicloalquilo que:

- está sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:
  - arilo, que está sustituido una o más veces, en

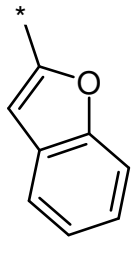
forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

- heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

y que:

- está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo –CN, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo, C_2–C_6–alquenilo, C_2–C_6–alquinilo, C_3–C_{10}–cicloalquilo, arilo, –C(=O)NH_2, –C(=O)N(H)R’,–C(=O)N(R’)R’’, –C(=O)OH, –C(=O)O’, –NH_2, –NHR’, –N(R’)R’’, –N(H)C(=O)R’, –N(R’)C(=O)R’, –N(H)S(=O)R’, –N(R’)S(=O)R’, –N(H)S(=O)$_2$R’, –N(R’)S(=O)$_2$R’, –N=S(=O)(R’)R’’, –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi–, –OC(=O)R’, –OC(=O)NH_2, –OC(=O)NHR’, –OC(=O)N(R’)R’’, –SH, C_1–C_6–alquil–S–, –S(=O)R’, –S(=O)$_2$R’, –S(=O)$_2$$NH_2$, –S(=O)$_2$NHR’, –S(=O)$_2$N(R’)R’’;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un

sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N(H)S(=O)$_2$$NH_2$, -N(H)S(=O)$_2$NHR', -N(R')S(=O)$_2$N(R')R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)O', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R'';

R’ y R’’ representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los terminus mencionados en la presente preferentemente tienen los siguientes significados:

El término “átomo de halógeno”, “halo-” o “Hal-” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo. De acuerdo con una forma de realización, el término “átomo de halógeno”, “halo-” o “Hal-” significa un átomo de flúor. De acuerdo con una forma de realización, el término “átomo de halógeno”, “halo-” o “Hal-” significa un átomo de cloro.

El término “C_1-C_6-alquilo” preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2,

3 o 4 átomos de carbono (“C_1-C_4-alquilo”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono (“C_1-C_3-alquilo”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

El término “C_2-C_6-alquil lineal” preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal, saturado, monovalente con 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, o n-hexilo. Particularmente, dicho grupo tiene 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono (“C_2-C_5-alquilo lineal”), por ejemplo un grupo etilo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo. De manera alternativa, dicho grupo tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono (“C_2-C_4-alquilo lineal”), por ejemplo un grupo etilo, n-propilo o n-butilo. De manera alternativa, dicho grupo tiene 2 o 3 átomos de carbono (“C_2-C_3-alquilo lineal”), por ejemplo un grupo etilo o n-propilo.

El término “C_3-C_6-alquilo ramificado” preferentemente significa un grupo hidrocarbonado ramificado, saturado, monovalente con 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un

isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 3, 4 o 5 átomos de carbono (“C_3-C_5-alquilo ramificado”), por ejemplo un grupo iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo. Particularmente, dicho grupo tiene 3 o 4 átomos de carbono (“C_3-C_4-alquilo ramificado”), por ejemplo un grupo iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, más particularmente 3 átomos de carbono (“C_3-alquilo” ramificado), por ejemplo un grupo iso-propilo.

El término “halo-C_1-C_6-alquilo” preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en donde el término “C_1-C_6-alquilo” es como se ha definido, y en donde uno o más átomos hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, por ejemplo un átomo de halógeno en forma independiente entre sí. De acuerdo con una forma de realización, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alquilo es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, o $-CH_2CF_3$. De acuerdo con una forma de realización, dicho átomo de halógeno es Cl. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alquilo es, por ejemplo, $-CCl_3$, $-CCl_2CCl_3$, o $-CH_2CCl_3$.

El término “C_1-C_6-alcoxi” preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, saturado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en donde el término “alquilo” es como se ha definido, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, ciclo-propoxi, n-

butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, ciclo-butoxi pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero del mismo.

El término "halo-C_1-C_6-alcoxi" preferentemente significa un grupo C_1-C_6-alcoxi lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido, en donde uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alcoxi es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, o $-OCH_2CF_3$.

El término "C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo" preferentemente significa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido, en donde uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un grupo C_1-C_6-alcoxi, como se ha definido, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, tert-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, en donde el término "C_1-C_6-alquilo" es como se ha definido, o un isómero del mismo.

El término "halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo" preferentemente significa un grupo C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido, en donde uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo es, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCF_3$,

$-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_2F$, $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$, o $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$.

El término "C_2-C_6-alquenilo" preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más enlaces dobles, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("C_2-C_3-alquenilo"), donde debe comprenderse que en el caso en donde dicho grupo alquenilo contiene más que un enlace doble, luego dichos enlaces dobles pueden estar aislados o conjugados entre sí. Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-

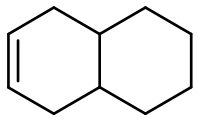
enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término “C_2-C_6-alquinilo” preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más enlaces triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono (“C_2-C_3-alquinilo”). Dicho grupo C_2-C_6-alquinilo es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

El término “C_3-C_{10}-cicloalquilo” significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono (“C_3-C_{10}-cicloalquilo”). Dicho grupo C_3-C_{10}-cicloalquilo es por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico, por ejemplo un anillo perhidropentalenileno o decalina. Particularmente, dicho grupo tiene 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono ("C_3-C_6-cicloalquilo"), por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Particularmente, dicho grupo tiene 4, 5, o 6 átomos de carbono ("C_4-C_6-cicloalquilo"), por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

El término "C_4-C_{10}-cicloalquenilo" preferentemente significa un anillo hidrocarbonado monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro enlaces dobles, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalquenilo. Dicho grupo C_4-C_{10}-cicloalquenilo es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo o un hidrocarburo bicíclico, por ejemplo:



.

El término "heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros", significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6-alquilo o halo-C_1-C_6-alquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al

resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno.

Particularmente, dicho heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un “heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros”), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un “heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros”).

Particularmente, sin que esto constituya limitación alguna, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, como por ejemplo un grupo azetidinilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, como por ejemplo tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, como por ejemplo tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritianilo, o un anillo de 7 miembros, como por ejemplo un anillo diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede ser benzofusionado.

Dicho heterociclilo puede ser bicíclico, como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclo-penta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6

miembros, por ejemplo un anillo hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Como se ha mencionado, dicho anillo que contiene nitrógeno puede ser parcialmente insaturado, por ejemplo puede contener uno o más enlaces dobles, como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o puede ser benzofusionado, como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

El término “heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros”, significa un anillo hidrocarbonado insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6-alquilo o halo-C_1-C_6-alquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquenilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo pueden contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 3H-diazirinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-

dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, o puede ser benzofusionado.

El término “arilo” preferentemente significa un anillo hidrocarbonado monovalente, aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 6, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo “C_6-C_{14}-arilo”), particularmente un anillo con 6 átomos de carbono (un grupo “C_6-arilo”), por ejemplo un grupo fenilo; o un grupo bifenilo, o un anillo con 9 átomos de carbono (un grupo “C_9-arilo”), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo con 10 átomos de carbono (un grupo “C_{10}-arilo”), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo con 13 átomos de carbono, (un grupo “C_{13}-arilo”), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo con 14 átomos de carbono, (un grupo “C_{14}-arilo”), por ejemplo un grupo antranilo.

El término “heteroarilo” preferentemente significa un sistema de anillos aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo “heteroarilo de entre 5 y 14 miembros”), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo,

oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc*., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc*.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc*., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc*.; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, *etc*., y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, *etc*..

En general, y salvo que se especifique lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. De este modo, a modo de ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

El término "C_1-C_6", como se lo utiliza a lo largo de la presente, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_6-alquilo", "C_1-C_6-haloalquilo", "C_1-C_6-alcoxi", o "C_1-C_6-haloalcoxi" significa un grupo hidrocarbonado con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por

ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1-C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_1-C_6 , C_2-C_5 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5; particularmente C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5, C_1-C_6; más particularmente C_1-C_4; en el caso de "C_1-C_6-haloalquilo" o "C_1-C_6-haloalcoxi" aun más particularmente C_1-C_2.

De manera similar, como se lo utiliza en la presente, el término "C_2-C_6", como se lo utiliza a lo largo de la presente, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "C_2-C_6-alquilo", "C_2-C_6-alquilo lineal", "C_2-C_6-alquenilo" y "C_2-C_6-alquinilo", significa un grupo hidrocarbonado con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 2 y 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_2-C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_2-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_2-C_3 , C_2-C_4 , C_2-C_5; particularmente C_2-C_3.

Además, como se lo utiliza en la presente, el término "C_3-C_6", como se lo utiliza a lo largo de la presente, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_3-C_6-alquilo ramificado", "C_3-C_6-cicloalquilo", significa un grupo hidrocarbonado con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_3-C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_3-C_6 , C_4-C_5 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6, C_5-C_6;

particularmente C_3-C_6.

El término “sustituido" denota que uno o más hidrógenos en el átomo designado han sido reemplazados por una selección de los grupos que se enumeran, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo bajo las circunstancias del caso y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

El término “opcionalmente sustituido" hace referencia a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o las unidades que se enumeran.

Como se lo usa en la presente, el término “una o más veces”, por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, ha de interpretarse como “una, dos, tres, cuatro o cinco veces”, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces”.

Los sustituyentes en los sistemas de anillos abarcan aquellos sustituyentes que están unidos a los sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos, por ejemplo, en reemplazo de un hidrógeno disponible.

Dentro del alcance de la invención también se incluyen todas las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de

acuerdo con la invención se define como una variante en la cual se ha reemplazado al menos un átomo natural por otro que tiene un número atómico idéntico pero que se caracteriza por un número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de acuerdo con la invención incluyen los isótopos del hidrógeno, del carbono, del nitrógeno, del oxígeno, del fósforo, del azufre, del flúor, del cloro, del bromo y del iodo, tales como el ^{2}H (el deuterio), el ^{3}H (el tritio), el ^{13}C, el ^{14}C, el ^{15}N, el ^{17}O, el ^{18}O, el ^{32}P, el ^{33}P, el ^{33}S, el ^{34}S, el ^{35}S, el ^{36}S, el ^{18}F, el ^{36}Cl, el ^{82}Br, el ^{123}I, el ^{124}I, el ^{129}I y el ^{131}I. Algunas de las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radiactivos como el ^{3}H o el ^{14}C, pueden resultar útiles para analizar la distribución de una droga y/o de un sustrato en un tejido. Desde el punto de vista de la facilitad de la manipulación y la idoneidad para la detección, resultan preferibles los isótopos tritio y ^{14}C. Por otra parte, mediante una sustitución con un isótopo como el deuterio, pueden obtenerse determinadas ventajas terapéuticas a causa de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o un menor requerimiento de dosificación. Como consecuencia, estos isótopos pueden resultar preferibles bajo circunstancias específicas. En general, las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden elaborarse de acuerdo con

procedimientos convencionales conocidos por aquellos versados en la técnica, por ejemplo, sobre la base de los métodos o los procedimientos ilustrativos que se describen en la sección de ejemplos en la presente, mediante el uso de las variantes isotópicas correspondientes en lugar de los reactivos que se mencionan.

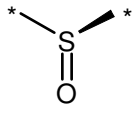
Cuando en la presente se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o semejantes.

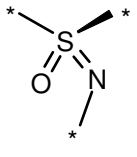
Un “compuesto estable” o una “estructura estable” representan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil para formar una mezcla de reacción y para formularlo en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Puede haber átomos de carbono asimétricos en la configuración (R) o (S), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, también puede haber asimetría presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos

aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener átomos de azufre asimétricos, como es el caso de los grupos sulfóxido o sulfoximina asimétricos, que tienen la siguiente estructura:





, por ejemplo,

donde * representa los átomos a los cuales puede estar unido el resto de la molécula.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) han de quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente

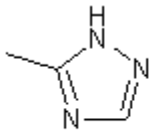
activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltártarico, ditoluiltartárico y canforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales iniciales ópticamente activos.

Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros unos de otros, puede usarse la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

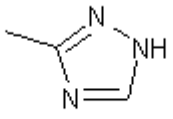
Dentro del alcance de la presente invención se

incluyen todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de estereoisómeros individuales o de mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, de isómeros R o S o de isómeros E o Z, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual de un compuesto de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, de un enantiómero o un diastereómero individual, puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, lo que en particular abarca la cromatografía, especialmente la cromatografía quiral.

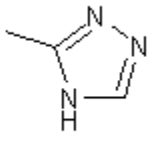
Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que, por ejemplo, contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo podrá tomar la forma de un tautómero 1H o de un tautómero 2H, o incluso podrá tomar la forma de una mezcla de los tautómeros en cualquier cantidad. En otro ejemplo, una unidad de triazol podrá tomar la forma de un tautómero 1H, de un tautómero 2H o de un tautómero 4H tautómero, o incluso de una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad, donde los tautómeros 1H, 2H y 4H son como se los representa a continuación:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H .

Dentro del alcance de la presente invención se

incluyen todos los tautómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Por otro lado, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de N-óxidos, los cuales se definen como compuestos de acuerdo con la presente invención en los que al menos un átomo de nitrógeno ha sido oxidado. Más particularmente, dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los N-óxidos posibles de este tipo.

La presente invención también se relaciona con aquellas formas de los compuestos que se describen en la presente que pueden resultar útiles, lo que abarca los metabolitos, los hidratos, los solvatos, las prodrogas y las sales, particularmente las sales y los coprecipitados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de hidratos o de solvatos, en cuyo caso los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener solventes polares, particularmente agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red cristalina. La cantidad de los solventes polares, particularmente del agua, puede presentan en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra,

penta-solvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los hidratos y los solvatos que se han definido.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar formas libres, por ejemplo, pueden tomar la forma de bases libres o de ácidos libres. Como alternativa, pueden tomar la forma de zwitteriones o de sales. Las sales abarcan todas las sales de adición orgánicas o inorgánicas, particularmente las sales orgánicas o inorgánicas que son farmacéuticamente aceptables y que suelen emplearse en el ámbito de la farmacia.

El término “sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical sals,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de acuerdo con la presente invención, que por ejemplo, puede comprender un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo que sea suficientemente básico para formar una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, o con un ácido orgánico, tal como los ácidos

fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoíl)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico.

Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen

nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruros, bromuros y ioduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Aquellos versados en la técnica comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de acuerdo con la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todas las sales posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de sales, en cualquier proporción.

Como se lo usa en la presente, el término “éster que puede hidrolizarse *in vivo*” se interpreta como un éster que puede hidrolizarse *in vivo* de un compuesto de acuerdo con la presente invención que contiene un grupo carboxilo o

hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o el animal para producir el ácido o el alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de C_1-C_6 alcoximetilo, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de C_1-C_6 alcanoiloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C_3-C_8 cicloalcoxi-carboniloxi-C_1-C_6 alquilo, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C_1-C_6-alcoxicarboniloxietilo, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *en vivo* de un compuesto de acuerdo con la presente invención que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tal como ésteres de fosfato y éteres de aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *en vivo* para dar el grupo hidroxi madre. Los ejemplos de ésteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *en vivo* para hidroxi comprende alcanoilo. benzoilo fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato),

dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos),dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los ésteres que se han definido.

Por otra parte, dentro del alcance de la presente invención se incluyen todas las formas cristalinas o polimórficas de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden ser formas polimórficas individuales o mezclas de formas polimórficas, en cualquier proporción.

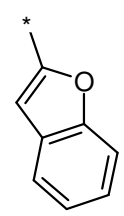
De acuerdo con una segunda forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_1-C_6-alquilo lineal-O-C_1-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, un C_3-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_3-C_6-cicloalquilo o un C_3-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, -C(=O)NH_2, -

C(=O)N(H)R’,-C(=O)N(R’)R’’, -C(=O)OH, -C(=O)O’, $-NH_2$, -NHR’, -N(R’)R’’, -N(H)C(=O)R’, -N(R’)C(=O)R’, -N(H)S(=O)R’, -N(R’)S(=O)R’, $-N(H)S(=O)_2R’$, $-N(R’)S(=O)_2R’$, -N=S(=O)(R’)R’’, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R’, $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR’, -OC(=O)N(R’)R’’, -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R’, $-S(=O)_2R’$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR’$, $-S(=O)_2N(R’)R’’$;

(A) representa un grupo:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R’, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R’,-C(=O)N(R’)R’’, -C(=O)O’, $-NH_2$, -NHR’, -N(R’)R’’, -N(H)C(=O)R’, -N(R’)C(=O)R’, $-N(H)C(=O)NH_2$, -N(H)C(=O)NHR’, -N(H)C(=O)N(R’)R’’, $-N(R’)C(=O)NH_2$, -N(R’)C(=O)NHR’, -N(R’)C(=O)N(R’)R’’, -N(H)C(=O)O’, -N(R’)C(=O)O’, $-NO_2$, -N(H)S(=O)R’, -N(R’)S(=O)R’, $-N(H)S(=O)_2R’$, $-N(R’)S(=O)_2R’$, -N=S(=O)(R’)R’’, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -

$OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

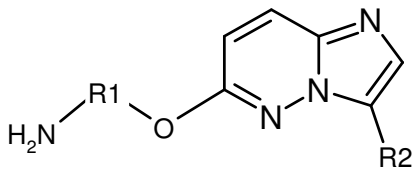
R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la segunda forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



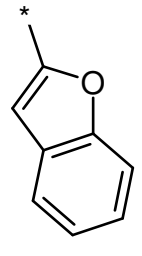
(Ia)

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, o un C_3-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-

alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -$S(=O)_2$R', -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHR', -$S(=O)_2$N(R')R'';

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

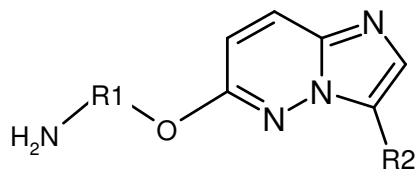
un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la segunda forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

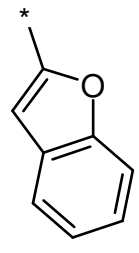
R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, o un C_3-C_6-cicloalquilo que:

- está sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:
  - arilo, que está sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;
  - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

y que:

- está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,$-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)O', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', $-N(H)C(=O)NH_2$, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', $-N(R')C(=O)NH_2$, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', $-NO_2$, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, - S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un

sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

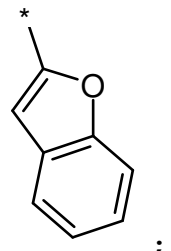
De acuerdo con una tercera forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_1-C_5-alquilo lineal-O-C_1-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, un C_4-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_4-C_6-cicloalquilo o un C_4-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, -SH, C_1-

C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -$S(=O)_2$R', -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHR', -$S(=O)_2$N(R')R'';

(A) representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -$C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)O', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)$S(=O)_2$R', -N(R')$S(=O)_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -$S(=O)_2$R', -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHR', -$S(=O)_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un

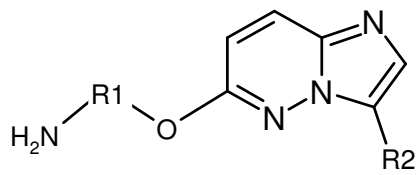
sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la tercera forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):

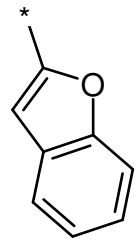


(Ia)

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, o un C_4-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

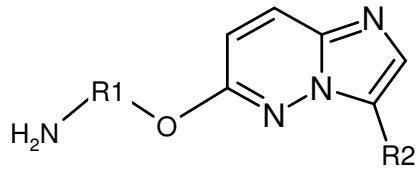
un átomo de halógeno, un grupo –CN, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo, –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi;

R’ y R’’ representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo;

o un estereoisomero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la tercera forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

R1 representa un grupo C_2–C_5–alquilo lineal, un C_3–C_5–alquilo ramificado, o un C_4–C_6–cicloalquilo que:

- está sustituido, una o más veces, en forma

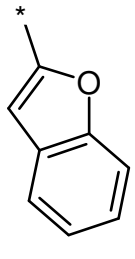
independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- arilo, que está sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;
- heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

y

- está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el

resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', $-N(H)C(=O)NH_2$, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', $-N(R')C(=O)NH_2$, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', $-NO_2$, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, - S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

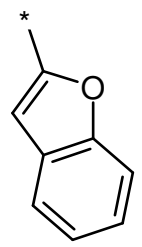
o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una cuarta forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_1-C_5-alquilo lineal-O-C_1-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, un C_4-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_4-C_6-cicloalquilo o un C_4-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo $-NH_2$, C_1-C_6-alquilo, un C_2-C_6-alquenilo, un C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, o un heteroarilo;

A representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo –CN, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo, C_2–C_6–alquenilo, C_2–C_6–alquinilo, C_3–C_{10}–cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, –C(=O)R', –$C(=O)NH_2$, –C(=O)N(H)R',–C(=O)N(R')R'', –C(=O)O', –NH_2, –NHR', –N(R')R'', –N(H)C(=O)R', –N(R')C(=O)R', –N(H)C(=O)NH_2, –N(H)C(=O)NHR', –N(H)C(=O)N(R')R'', –N(R')C(=O)NH_2, –N(R')C(=O)NHR', –N(R')C(=O)N(R')R'', –N(H)C(=O)O', –N(R')C(=O)O', –NO_2, –N(H)S(=O)R', –N(R')S(=O)R', –N(H)$S(=O)_2$R', –N(R')$S(=O)_2$R', –N=S(=O)(R')R'', –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi–, –OC(=O)R', –OC(=O)NH_2, –OC(=O)NHR', –OC(=O)N(R')R'', –SH, C_1–C_6–alquil–S–, –S(=O)R', –$S(=O)_2$R', –$S(=O)_2NH_2$, –$S(=O)_2$NHR', –$S(=O)_2$N(R')R'', – S(=O)(=NR')R'';

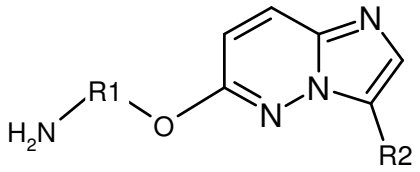
R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la cuarta forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



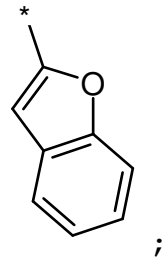
(Ia)

R1 representa un grupo C_2–C_5–alquilo lineal, un C_3–C_5–

alquilo ramificado, o un C_4-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo C_1-C_6-alquilo o arilo;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

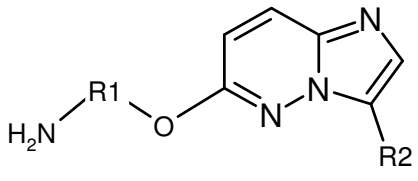
un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la cuarta forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):

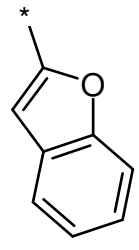


(Ia)

R1 representa un grupo C_2–C_5–alquilo lineal, un C_3–C_5–alquilo ramificado, o un C_4–C_6–cicloalquilo que:

- está sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:
  - arilo, que está sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;
  - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo –CN, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo, –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo –CN, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo, C_2–C_6–alquenilo, C_2–C_6–alquinilo, C_3–C_{10}–cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, –C(=O)NH_2, –C(=O)N(H)R’,–C(=O)N(R’)R’’, –C(=O)O’, –NH_2, –NHR’, –N(R’)R’’, –N(H)C(=O)R’, –N(R’)C(=O)R’, –N(H)C(=O)NH_2, –N(H)C(=O)NHR’, –N(H)C(=O)N(R’)R’’, –N(R’)C(=O)NH_2, –N(R’)C(=O)NHR’, –N(R’)C(=O)N(R’)R’’, –N(H)C(=O)O’, –N(R’)C(=O)O’, –NO_2, –N(H)S(=O)R’, –N(R’)S(=O)R’, –N(H)S(=O)$_2$R’, –N(R’)S(=O)$_2$R’, –N=S(=O)(R’)R’’, –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi–, –OC(=O)R’, –OC(=O)NH_2, –OC(=O)NHR’, –OC(=O)N(R’)R’’, –SH, C_1–C_6–alquil–S–, –S(=O)R’, –S(=O)$_2$R’, –S(=O)$_2$$NH_2$, –S(=O)$_2$NHR’, –S(=O)$_2$N(R’)R’’, – S(=O)(=NR’)R’’;

R’ y R’’ representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo;

o un estereoisomero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

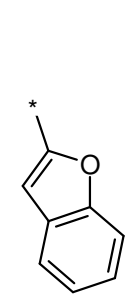
De acuerdo con una quinta forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde:

R1 representa un grupo C_2–C_5–alquilo lineal, un C_1–C_5–alquilo lineal–O–C_1–C_5–alquilo lineal, un C_3–C_5–alquilo ramificado, un C_4–C_6–cicloalquilo, un C_1–C_6–alquilo lineal–C_4–C_6–cicloalquilo o un C_4–C_6–cicloalquil–C_1–C_6–alquilo que

está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo $-NH_2$, C_2–C_6–alquenilo, un C_3–C_{10}–cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, o un grupo heteroarilo;

A representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–alquilo;

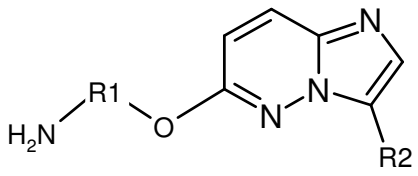
R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno;

n representa el entero 0 o 1;

o un estereoisomero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la quinta forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):

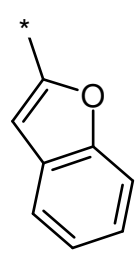


(Ia)

R1 representa un grupo C_2–C_5–alquilo lineal, un C_3–C_5–alquilo ramificado, o un C_4–C_6–cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo arilo;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

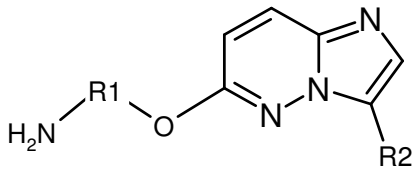
que está opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, C_1–C_6–alcoxi;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la quinta forma de realización del primer aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):

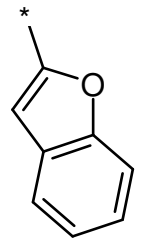


(Ia)

R1 representa un grupo C_2–C_5–alquilo lineal, un C_3–C_5–alquilo ramificado, o un C_4–C_6–cicloalquilo que:

- está sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:
  - arilo, que está sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;
  - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

R2 representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, C_1–C_6–alcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un C_1–C_6–haloalquilo, C_1–C_6–alcoxi;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

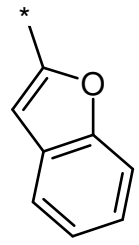
En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_1-C_6-alquilo lineal-O-C_1-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, un C_3-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_3-C_6-cicloalquilo o un C_3-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, -SH, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

(A) representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I)

supra, donde:

R’ y R’’ representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R’, -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R’,-C(=O)N(R’)R’’, -C(=O)O’, -NH_2, -NHR’, -N(R’)R’’, -N(H)C(=O)R’, -N(R’)C(=O)R’, -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR’, -N(H)C(=O)N(R’)R’’, -N(R’)C(=O)NH_2, -N(R’)C(=O)NHR’, -N(R’)C(=O)N(R’)R’’, -N(H)C(=O)O’, -N(R’)C(=O)O’, -NO_2, -N(H)S(=O)R’, -N(R’)S(=O)R’, -N(H)S(=$O)_2$R’, -N(R’)S(=$O)_2$R’, -

N=S(=O)(R')R'', –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi–, –OC(=O)R', –OC(=O)NH_2, –OC(=O)NHR', –OC(=O)N(R')R'', –SH, C_1–C_6–alquil–S–, –S(=O)R', –S(=O)$_2$R', –S(=O)$_2$$NH_2$, –S(=O)$_2$NHR', –S(=O)$_2$N(R')R'', – S(=O)(=NR')R''.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R1 representa un grupo C_2–C_5–alquilo lineal, un C_1–C_5–alquilo lineal–O–C_1–C_5–alquilo lineal, un C_3–C_5–alquilo ramificado, un C_4–C_6–cicloalquilo, un C_1–C_6–alquilo lineal–C_4–C_6–cicloalquilo o un C_4–C_6–cicloalquil–C_1–C_6–alquilo lineal– que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo –CN, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo, C_2–C_6–alquenilo, C_2–C_6–alquinilo, C_3–C_{10}–cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, –C(=O)NH_2, –C(=O)N(H)R',–C(=O)N(R')R'', –C(=O)OH, –C(=O)O', –NH_2, –

NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R''.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_1-C_5-alquilo lineal-O-C_1-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, un C_4-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_4-C_6-cicloalquilo o un C_4-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo -NH_2, C_1-C_6-alquilo, un C_2-C_6-alquenilo, un C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, o un heteroarilo.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_1-C_5-alquilo lineal-O-C_1-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo

ramificado, un C_4-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_4-C_6-cicloalquilo o un C_4-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo $-NH_2$, C_2-C_6-alquenilo, un C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, o un grupo heteroarilo.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

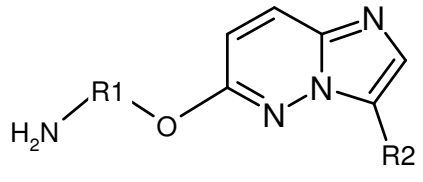
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-alquilo.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, donde:

n representa el entero 0 o 1.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, o de fórmula general (Ia):



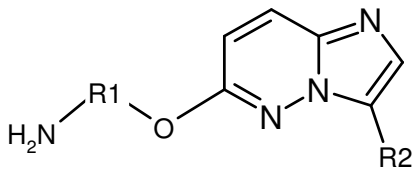
(Ia)

donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, o un C_3-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, -SH, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$;

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, o de fórmula general (Ia):



(Ia)

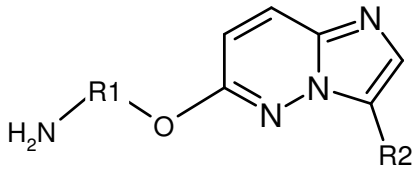
donde:

R1 representa un C_2-C_6-alquilo lineal que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-

cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,-$C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, o de fórmula general (Ia):



(Ia)

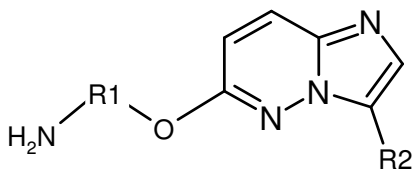
donde:

R1 representa un grupo C_3-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,-$C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$,

$-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

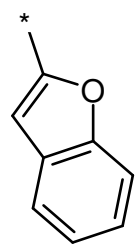
En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

donde:

R2 representa un grupo:

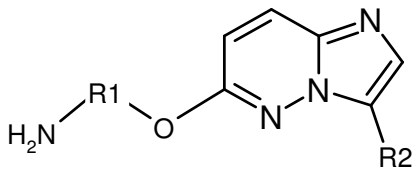


;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

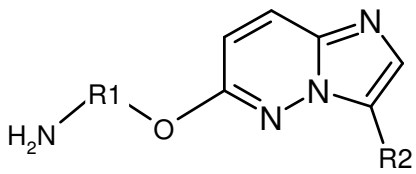
un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, $-C(=O)R'$, $-$

$C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)O'$, $-N(R')C(=O)O'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi–, $-OC(=O)R'$, $-SH$, C_1–C_6–alquil–S–, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



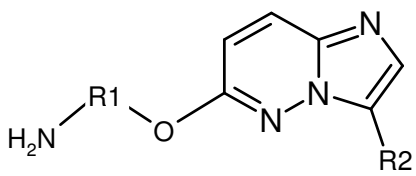
(Ia)

donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo –CN, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–haloalquilo, –OH, C_1–C_6–alcoxi–, C_1–C_6–haloalcoxi.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, o de fórmula general (Ia):



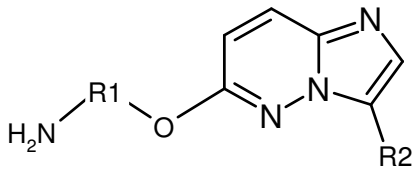
(Ia)

donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, o un C_4-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, o de fórmula general (Ia):



(Ia)

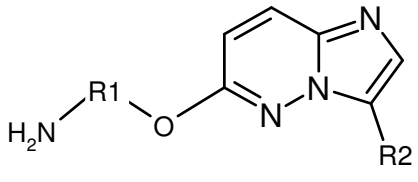
donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, o un C_4-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado

entre:

un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo arilo.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, o de fórmula general (Ia):



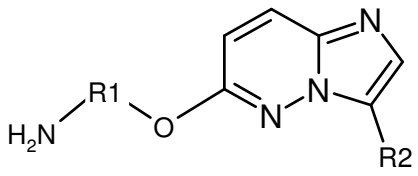
(Ia)

donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, o un C_4-C_6-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo arilo.

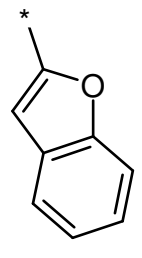
En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

donde:

R2 representa un grupo:

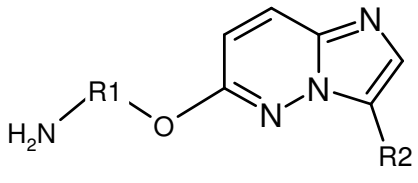


.

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente R3.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ia):



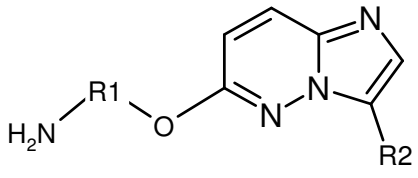
(Ia)

donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, C_1-C_6-alcoxi.

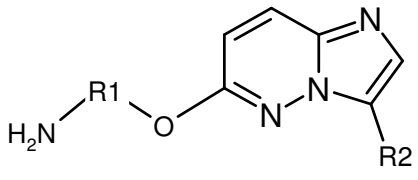
En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) *supra*, o de fórmula general (Ia):



(Ia)

de acuerdo con cualquiera de las formas de realización que se han mencionado, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, o un C_3-C_6-cicloalquilo que:

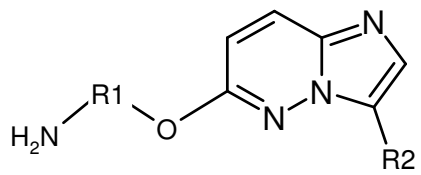
- está sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:
  - arilo, que está sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;
  - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

y que:

- está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,$-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, -

$S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

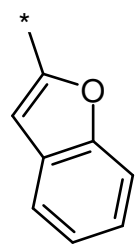
En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

donde:

R2 representa un grupo:

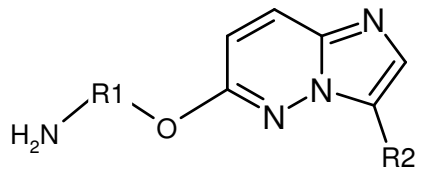


;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R3.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

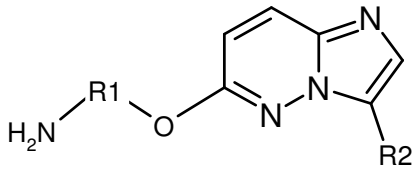
donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, $-C(=O)R'$, $-$

$C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,$-C(=O)N(R')R''$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)O'$, $-N(R')C(=O)O'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

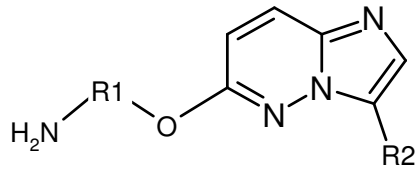
donde:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,$-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)O'$, $-N(R')C(=O)O'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-

C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -$S(=O)_2$R', -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHR', -$S(=O)_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R''.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



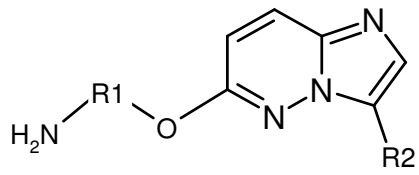
(Ib)

donde:

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



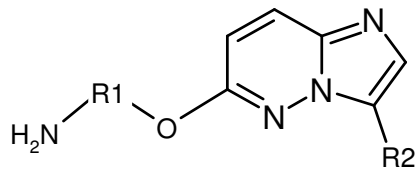
(Ib)

donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

donde:

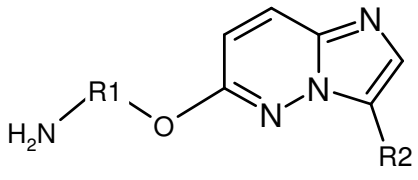
R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, o un C_4-C_6-cicloalquilo que:

- está sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:
  - arilo, que está sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;
  - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;

y

- está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, arilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$,$-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



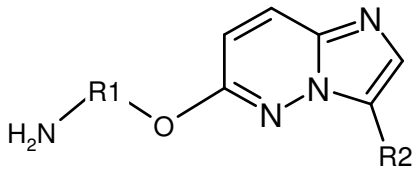
(Ib)

donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, o un C_4-C_6-cicloalquilo que:

- está sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:
  - arilo, que está sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R;
  - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente R.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



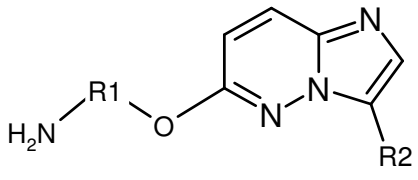
(Ib)

donde:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, C_1-C_6-alcoxi.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

donde:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un C_1–C_6–haloalquilo, C_1–C_6–alcoxi.

Debe comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.

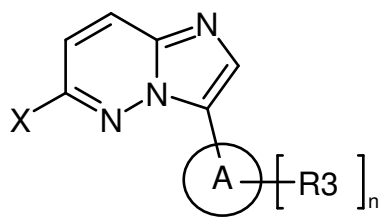
Además debe comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I) o de fórmula general (Ia), *supra*.

Aun más particularmente, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de la presente, *infra*.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención comprende métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, donde dichos métodos comprenden los pasos descritos en la Sección Experimental de la presente.

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención comprende un método para preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, donde dicho método comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto

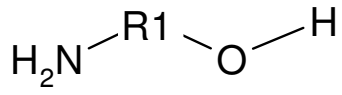
intermediario de fórmula general (V):



(V)

en donde A, R3 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo,

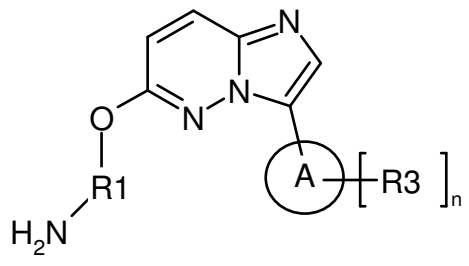
con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en donde R1 se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*,

dando así un compuesto de fórmula general (I):

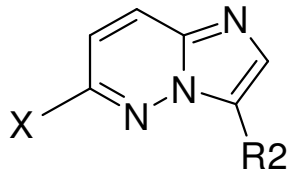


(I)

en donde A, R1, R3 y n se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

De acuerdo con una forma de realización, la presente

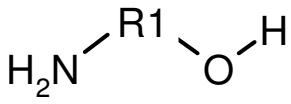
invención comprende un método para preparar compuestos de fórmula general (Ia) de la presente invención, donde dicho método comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (Va):



(Va)

en donde R2 es como se define para el compuesto de fórmula general (Ia) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo,

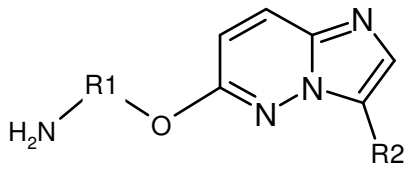
con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en donde R1 se define para el compuesto de fórmula general (Ia), *supra*,

dando así un compuesto de fórmula general (Ia):

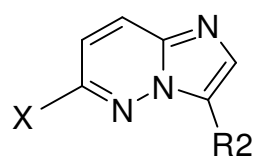


(Ia)

en donde R1 y R2 se definen para el compuesto de fórmula general (Ia) *supra*.

De acuerdo con una forma de realización, la presente

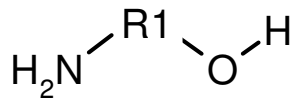
invención comprende un método para preparar compuestos de fórmula general (Ib) de la presente invención, donde dicho método comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (Vb):



(Vb)

en donde R2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo,

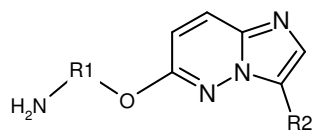
con un compuesto de fórmula general (IIIb):



(IIIb),

en donde R1 se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*,

dando así un compuesto de fórmula general (Ib):



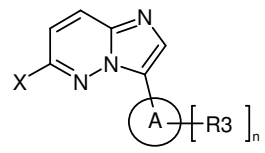
(Ib)

en donde R1 y R2 se definen para el compuesto de fórmula general (Ib) *supra*.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención comprende compuesto intermediarios que son útiles en la

preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o de fórmula general (Ia), particularmente en el método descrito en la presente. En particular, la presente invención comprende

- compuestos de fórmula general (V):

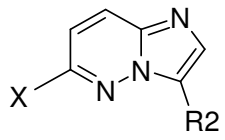


(V)

en donde A, R3 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo,

y

- compuestos de fórmula general (Va):

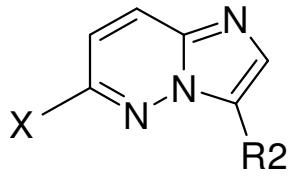


(Va)

en donde R2 es como se define para el compuesto de fórmula general (Ia) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato,

y

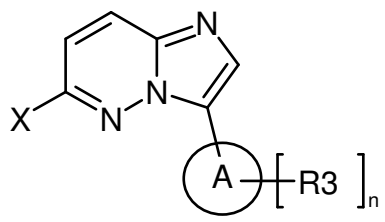
- compuestos de fórmula general (Vb):



(Vb)

en donde R2 es como se define para el compuesto de fórmula general (Ib) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato.

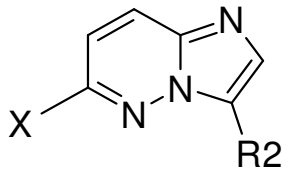
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención comprende el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general (V):



(V)

en donde A, R3 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido.

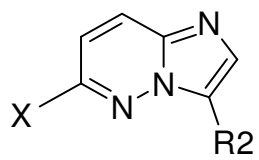
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención comprende el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general (Va):



(Va)

en donde R2 es como se define para el compuesto de fórmula general (Ia) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato, para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia) como se ha definido.

De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención comprende el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general (Vb):



(Vb)

en donde R2 es como se define para el compuesto de fórmula general (Ib) *supra*, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

En la siguiente tabla se proveen las abreviaturas que se emplean en esta sección y en la sección de ejemplos.

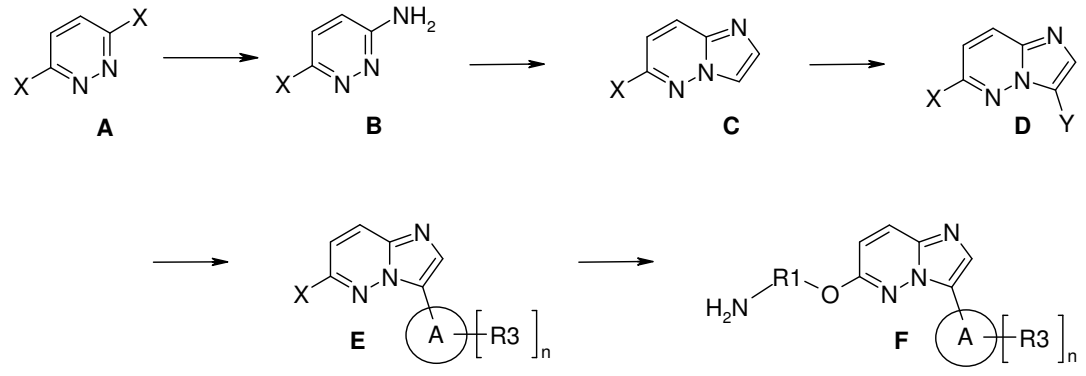
Abreviatura	**Significado**
BINAP	(+/−)-2,2’-bis(difenilfosfino)-1,1’-binaftaleno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
NaO^tBu	Terbutanolato de sodio
h	Hora
min	minutos
rt	temperatura ambiente
RMN	resonancia magnética nuclear
MS	Espectroscopía de masa
Rt	tiempo de retención
NMP	N-Metilpirrolidinona
HPLC, LC	cromatografía líquida de alta presión

Síntesis de los compuestos (consideraciones generales)

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse como se describe en la siguiente sección. En el Esquema 1 y procedimientos descriptos a continuación se ilustran rutas de síntesis para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no han de interpretarse de forma limitativa. Para el especialista en la técnica resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 de diversas maneras. Por ello es que el orden de las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 no pretende ser limitativo. Además, es posible convertir cualquiera de

los sustituyentes R1 y R2 sobre la base de las transformaciones que se describen a modo de ejemplo. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, el intercambio, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por aquellos versados en la técnica. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducicón de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por aquellos versados en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describen ejemplos específicos. Adicionalmente, es posible poner en práctica dos o más pasos sucesivos sin un procesamiento intermedio, por ejemplo, en una reacción en un solo recipiente, lo cual ha de resultar evidente para aquellos versados en la técnica.

Esquema 1



En el esquema 1, R1, R3, A y n son como se los definió

con anterioridad para el compuesto de la fórmula general (I) y X e Y representan un grupo saliente, que puede ser un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato.

En el primer paso, un compuesto de fórmula A, es decir, una dicloropiridazina que comprende sustituyentes X apropiados, puede hacerse reaccionar con amoníaco a una temperatura y una presión elevadas, de manera tal de obtener un compuesto de la fórmula general B (esto puede llevarse a cabo de manera análoga a lo que se describe en WO 200733080, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad).

En el segundo paso, el compuesto de la fórmula general B puede hacerse reaccionar, por ejemplo, con un diacetal de cloro-acetaldehído o de bromo-acetaldehído, de manera tal de obtener el sistema de anillos bicíclico C (esto puede llevarse a cabo de manera análoga a lo que se describe en DE 102006029447, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad).

La activación de la posición 3 del sistema de anillos bicíclico, que tiene por objeto obtener un compuesto de la fórmula general D, puede llevarse a cabo, por ejemplo, sobre la base de la bromación o la iodación de un compuesto de la fórmula general C, mediante el uso de N-bromo-succinimida o de N-iodo-succinimida, respectivamente.

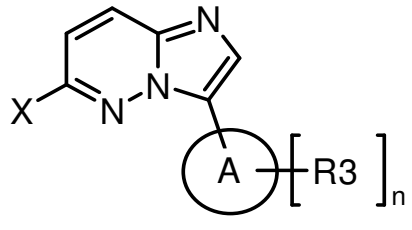
En el cuarto paso, es posible introducir un residuo A-$[R3]_n$ sobre la base de una reacción de unión transversal catalizada de manera apropiada, para lo cual puede emplearse, por ejemplo, un ácido o un estañato borónico. De este modo, puede obtenerse un compuesto de la fórmula general E.

El compuesto de la fórmula general E puede ser usado como un intermediario central en la introducción de diversas cadenas laterales que contienen funciones de alcoholes, con lo que puede obtenerse un éter de imidazopiridazinilo de la fórmula general F. Las cadenas laterales pueden introducirse, por ejemplo, mediante el uso de bases como el hidruro de sodio. En función de la naturaleza de la cadena lateral, puede ser necesario poner en práctica estas reacciones a temperaturas elevadas. También es posible que resulte imprescindible introducir cadenas laterales que comprendan grupos protectores apropiados para los grupos funcionales que puedan alterar las reacciones que se desee completar.

El cuarto paso y el quinto paso de la secuencia que se describió con anterioridad pueden ponerse en práctica en cualquier orden.

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención también está relacionada con un método con el que puede elaborarse un compuesto de la fórmula general (I), que es como se lo definió con anterioridad, donde dicho método comprende hacer reaccionar un compuesto

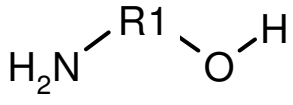
intermediario de la fórmula general (V)



(V),

donde A y R3 son como se los definió con anterioridad para el compuesto de la fórmula general (I) y X representa un grupo saliente, que puede ser un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato,

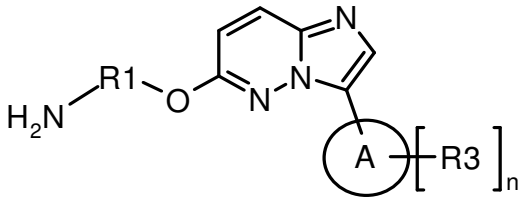
con un compuesto de la fórmula general (III)



(III),

donde R1 es como se lo definió con anterioridad para el compuesto de la fórmula general (I),

con lo que puede obtenerse un compuesto de la fórmula general (I)



(I)

donde R1, R3, A y n son como se los definió con anterioridad.

Sección general

Los nombres químicos se generaron con el programa ACD/Name Batch, versión 12.01.

Métodos de HPLC

Método 1

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS ZQ4000; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7 µm y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en volumen de ácido fórmico, gradiente: 0–1,6 minutos: 1–99% de B, 1,6–2,0 minutos: 99% de B; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60°C; volumen inyectado: 2 µl; barrido DAD: 210–400 nm; ELSD.

Método 2

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7 µm y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico (95%), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0–1,6 minutos: 1–99% de B, 1,6–2,0 minutos: 99% de B; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60°C; volumen inyectado: 2 µl; barrido DAD: 210–400 nm; ELSD.

Método 3

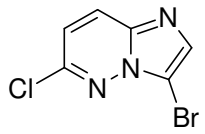
Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7 µm y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de ácido fórmico (95%), eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en volumen de ácido fórmico (95%), gradiente: 0–1,6 minutos: 1–99% de B, 1,6–2,0 minutos: 99% de B; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60°C;

volumen inyectado: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD

Intermediarios

Intermediario 1

3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina



Se sintetizó 3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina como se describe por ejemplo en WO 2007/147646 o DE 10 2006 029447, por ejemplo como se muestra a continuación:

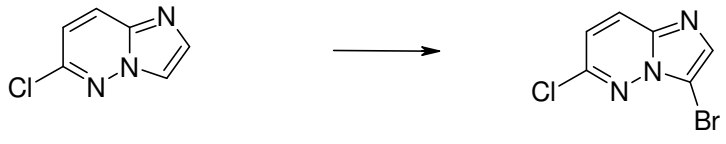
Paso 1: Preparación de 6-Cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina:



Se calentaron 5,0 g (38,6 mmol) de 3-amino-6-cloropiridazina junto con 4,7 mL (40 mmol) de cloracetaldehido (55% de concentración en agua) en 15 mL de n-butanol a 120°C durante un periodo de 5 días. Luego de completarse la reacción, a la mezcla de la reacción se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas luego se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se eliminó al vacío. En la purificación final mediante cromatografía sobre gel de sílice, se aislaron 4,17 g (70%) del producto deseado en forma de un sólido blanco amorfo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, almacenado en tamices moleculares): δ [ppm]= 7,06 (1H); 7,79 (1H); 7,92, (1H); 7,96 (1H) ppm.

Paso 2: Preparación de 3-Bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina



Se introdujeron 478 mg (3,11 mmol) de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina en 10 mL de cloroformo bajo argón y se agregaron 664 mg (3,73 mmol) de *N*-bromosuccinimida con enfriamiento en hielo. Luego de completarse la adición, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción luego se mezcló con agua y acetato de etilo y, luego de la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo otras tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas luego se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. En la remoción final del solvente al vacío, el producto deseado se aisló en rendimiento cuantitativo en forma de un sólido blanco amorfo que se empleó sin purificación cromatográfica ulterior en las reacciones subsiguientes.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, almacenado en tamices moleculares): δ [ppm]= 7,12 (1H); 7,79 (1H); 7,90, (1H) ppm.

Intermediario 2

3-(1-Benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina



Se suspendieron 13,9 g (59,8 mmol) 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina en 508 mL 1,4-dioxano. Se agregaron 10,1 g (62,8 mmol) de ácido 2-benzofuranilborónico, 2,76 g (2,29 mmol) de tetrakis(trifenilfosfino)paladio-(0) y 19,0 g (179 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla obtenida se calentó a 100°C durante 24 h.

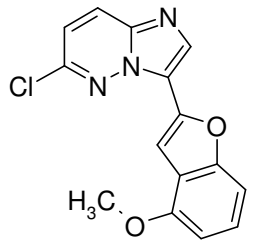
Se agregaron 400 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego de la evaporación del solvente, el material sólido obtenido se digirió en 40 mL de una mezcla de diclorometano y metanol (8:2), se separó por filtración y se secó al vacío para dar 5,42 g (44%) del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 7,23 - 7,40 (2H), 7,51 (1H), 7,59 - 7,67 (2H), 7,77 (1H), 8,33 - 8,40 (2H).

LCMS (Método 1): temperatura ambiente = 1,35 min; MS (ESIpos) m/z = 270 $[M+H]^+$.

Intermediario 3

6-Cloro-3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



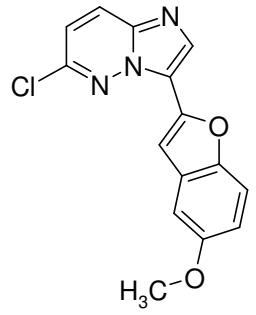
Se preparó 6-Cloro-3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **2** comenzando a partir de 1,68 g (7,22 mmol) del intermediario **1** para dar 43% de un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6), δ [ppm]= 3,96 (3H), 6,85-6,91 (1H), 7,25-7,38 (2H), 7,52-7,59 (2H), 8,37-8,43 (2H).

LCMS (Método 1): temperatura ambiente = 1,31 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediario 4

6-Cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



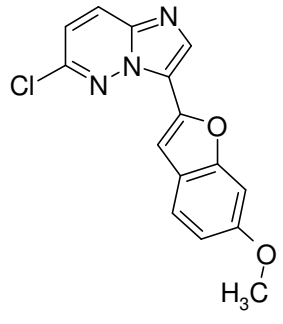
Se preparó 6-Cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **2** comenzando a partir de 1,74 g (7,5 mmol) del intermediario **1** para dar 45% de un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,81 (3H), 6,91-6,99 (1H), 7,33 (1H), 7,50-7,60 (3H), 8,35-8,42 (2H).

LCMS (Método 1): temperatura ambiente = 1,29 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediario 5

6-Cloro-3-(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



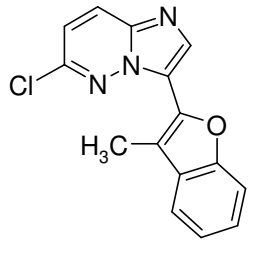
Se preparó 6-Cloro-3-(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina análogamente al intermediario **2** comenzando a partir de 1,68 g (7,2 mmol) del intermediario **1** para dar 53% de un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,84 (3H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,51 (1H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,31 (1H), 8,38 (1H).

LCMS (Método 1): temperatura ambiente = 1,30 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediario 6

6-Cloro-3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



Se preparó 6-Cloro-3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **2** comenzando a partir de 174 mg (0,75 mmol) del intermediario **1** para dar 24% de un material sólido.

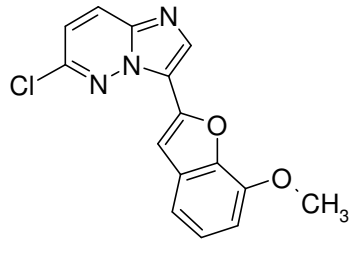
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,84 (3H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,51 (1H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,31 (1H), 8,38

(1H).

LCMS (Método 1): temperatura ambiente = 1,30 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediario 7

6-Cloro-3-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



Una mezcla de 500 mg (3,38 mmol) 7-metoxi-1-benzofurano en THF anhidro (30 mL) se enfrió a -78°C. se agregó 3,2 mL (5 mmol) de una solución 1,6 M de n-butillitio en hexano y la mezcla resultante se agitó durante 1h a -78°C. Se agregó 1,37 mL (5 mmol) de cloruro de tributilestaño. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se agregó metanol cuidadosamente y el solvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash para dar 1,3 g de producto crudo del 2-estannilbenzofurano correspondiente, que se usó sin purificación adicional.

En una atmósfera inerte, se agitaron 506 mg (2,2 mmol) del intermediario **1**, 1 g (2,3 mmol) del crudo 2-estannilbenzofurano, 41 mg (0,22 mmol) de yoduro de cobre (I) y 76 mg (0,11 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin) paladio(II) en 18 mL de THF durante la noche a 85°C en un tubo de presión sellado. El solvente se evaporó, el sólido

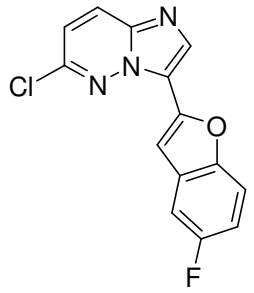
obtenido se digirió en metanol y se separó por filtración. El sólido remanente se sometió a cromatografía flash para dar 282 mg (39%) del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,99 (3H), 7,02 (1H), 7,23 (1H), 7,35 (1H), 7,55 (1H), 7,62 (1H), 8,37-8,43 (6H).

LCMS (Método 1): temperatura ambiente = 1,29 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[M+H]^+$.

Intermediario 10

6-Cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

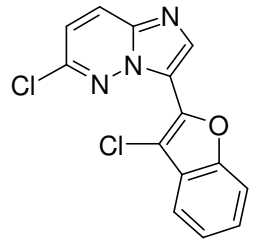


Se preparó 6-Cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **7** comenzando a partir de 513 mg (2,21 mmol) del intermediario **1** para dar un material sólido.

LCMS (Método 2): temperatura ambiente = 1,34 min; MS (ESIpos) m/z = 288 $[M+H]^+$.

Intermediario 11

6-Cloro-3-(3-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

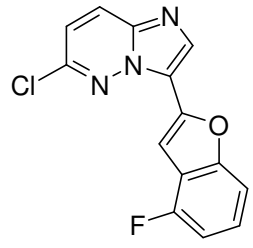


Se preparó 6-Cloro-3-(3-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **7** comenzando a partir de 219 mg (0,94 mmol) del intermediario **1** para dar 62% de un material sólido.

LCMS (Método 2): temperatura ambiente = 1,38 min; MS (ESIpos) m/z = 304 $[M+H]^+$.

Intermediario 12

6-Cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



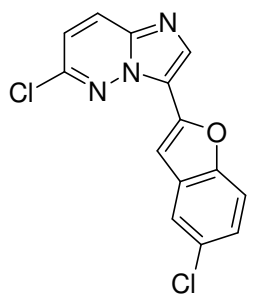
Se preparó 6-Cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **7** comenzando a partir de 921 mg (3,96 mmol) del intermediario **1** para dar 929 mg de un material sólido que se usó como producto crudo.

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 7,09-7,23 (1H), 7,32-7,45 (1H), 7,55 (3H), 8,41 (2H).

LCMS (Método 3): temperatura ambiente = 1,42 min; MS (ESIpos) m/z = 288 [M+H]+.

Intermediario 13

6-Cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

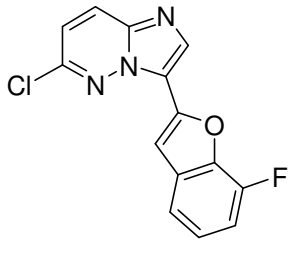


Se preparó 6-Cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **7** comenzando a partir de 2,34 g (10,1 mmol) del intermediario **1** para dar 2,73 g de un material sólido que se usó como producto crudo.

LCMS (Método 3): temperatura ambiente = 1,00 min; MS (ESIpos) m/z = 304 $[M+H]^+$.

Intermediario 14

6-Cloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

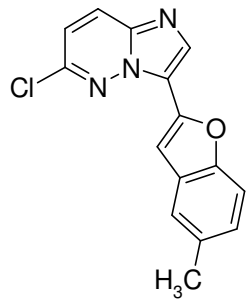


Se preparó 6-Cloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina análogamente al intermediario **7** comenzando a partir de 1,0 g (4,31 mmol) del intermediario **1** para dar 918 mg de un material sólido que se usó como producto crudo.

LCMS (Método 3): temperatura ambiente = 1,39 min; MS (ESIpos) m/z = 288 $[M+H]^+$.

Intermediario 15

6-Cloro-3-(5-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



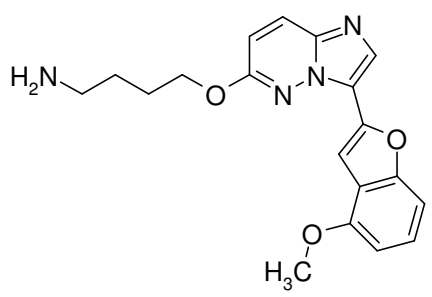
Se preparó 6-Cloro-3-(5-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina análogamente al intermediario **7** comenzando a partir de 2,7 g (11,6 mmol) del intermediario **1** para dar 2,61 g de un material sólido que se usó como producto crudo.

LCMS (Método 2): temperatura ambiente = 1,45 min; MS (ESIpos) m/z = 284 $[M+H]^+$.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

4-{[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}butan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 14,1 mg (0,352 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 2,7 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente36,4 mg (0,40 mmol) de 4-amino-butan-1-ol. Luego de completarse la

adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 60,0 mg (0,20 mmol) de intermediario **3** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 72 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

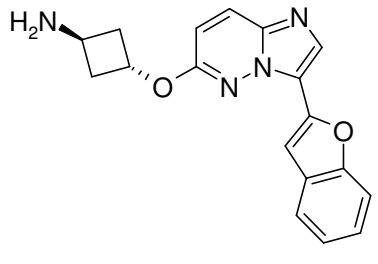
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 50 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,61-1,76 (2H), 1,81-1,97 (2H), 2,78 (2H), 3,92 (3H), 4,48 (2H), 6,83 (1H), 6,99 (1H), 7,19-7,33 (2H), 7,51 (1H), 8,08-8,19 (2H), 8,41 (1H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,80 min; MS (ESIpos) m/z = 353 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

***trans*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina**

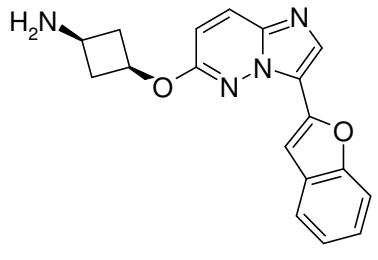


En un baño de hielo, se dispensaron 44,5 mg (1,12 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 91,6 mg (0,742 mmol) de trans-3-aminociclobutan-1-ol (sal clorhidrato). Se

continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron100 mg (0,371 mmol) de intermediario **2** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 5 días a 40°C.
La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 32 mg del compuesto del título como un material sólido.
^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,49-2,57 (2H), 3,72 (2H), 5,53 (1H), 7,01 (1H), 7,31 (2H), 7,58-7,67 (2H), 7,71-7,77 (1H), 8,11-8,19 (2H).
LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,73 min; MS (ESIpos) m/z = 321 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

***cis*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutan-amina**



En un baño de hielo, se dispensaron 18,2 mg (0,457 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4,3 mL de THF anhidro. Se agregaron 64,2 mg (0,519 mmol) de *cis*-3-aminociclobutan-1-ol (sal clorhidrato) lentamente. Se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron70 mg (0,260 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró

y la mezcla resultante se agitó por 16 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

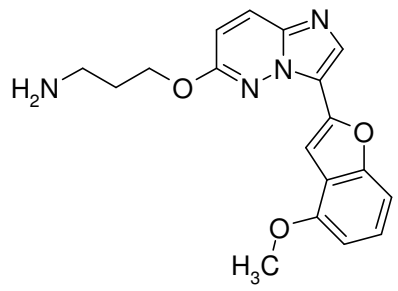
El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 36 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6), δ [ppm]= 1,85 (3H), 1,96 (2H), 2,90 (2H), 3,19-3,32 (1H), 4,99 (1H), 6,99 (1H), 7,30 (2H), 7,56-7,67 (2H), 7,71-7,80 (1H), 8,09-8,21 (1H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,72 min; MS (ESIpos) m/z = 321 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

3-{[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 1,6 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 35,8 mg (0,467 mmol) de 3-amino-propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermediario **3** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 96 h

a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

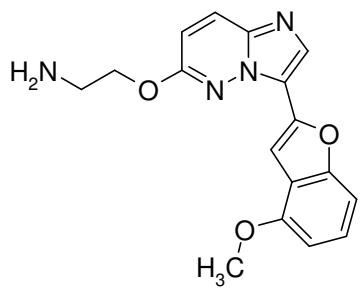
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 54 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,00-2,14 (2H), 2,92 (2H), 3,92 (3H), 4,55 (2H), 6,83 (1H), 7,02 (1H), 7,19-7,33 (2H), 7,52 (1H), 8,09-8,20 (2H), 8,37 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

2-{[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etan-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 3,1 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 29,1 mg (0,467 mmol) de 2-amino-etan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermediario **3** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 96 h

a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

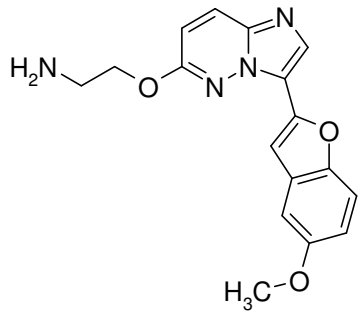
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 49 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,15 (2H), 3,91 (3H), 4,50 (2H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,20-7,31 (2H), 7,49 (1H), 8,09-8,20 (2H), 8,29 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,73 min; MS (ESIpos) m/z = 325 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

2-{[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etan-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 3,1 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 29,1 mg (0,467 mmol) de 2-amino-etan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermediario **4** , el baño

de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 17 h a 35°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

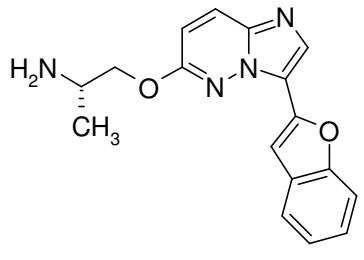
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 14 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,05 (2H), 3,78 (3H), 4,46 (2H), 6,89 (1H), 7,01 (1H), 7,23 (1H), 7,46-7,59 (2H), 8,08-8,18 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 1,02 min; MS (ESIpos) m/z = 325 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 48,2 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente97,4 mg (1,3 mmol) de (S)-2-Amino-propan-1-ol. Se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 250 mg (0,0,927 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla

resultante se agitó por 16 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

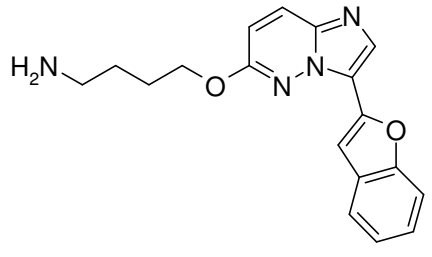
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 77 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,21 (3H), 3,38-3,53 (1H), 4,34-4,41 (2H), 7,01 (1H), 7,22-7,37 (2H), 7,56-7,65 (2H), 7,68-7,75 (1H), 8,11-8,19 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,75 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

4-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}butan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 18,3 mg (0,457 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 3,5 mL de THF. Se agregaron lentamente 47,2 mg (0,519 mmol) de 4-amino-butan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron70,0 mg (0,26 mmol) de intermediario **2** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 16 h

a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

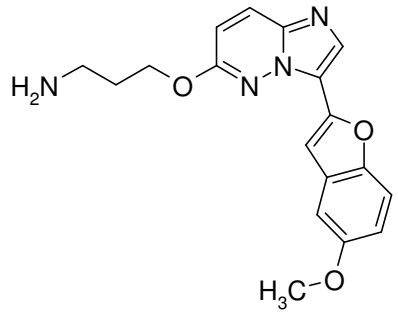
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 73 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,66-1,81 (2H), 1,81-1,97 (2H), 2,83 (2H), 4,50 (2H), 6,98 (1H), 7,22-7,38 (2H), 7,57-7,64 (2H), 7,71 (1H), 8,07-8,16 (2H), 8,38 (5H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,79 min; MS (ESIpos) m/z = 323 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

3-{[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 3,1 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 35,8 mg (0,467 mmol) de 3-amino-propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermediario **4** , el baño

de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 17 h a 35°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

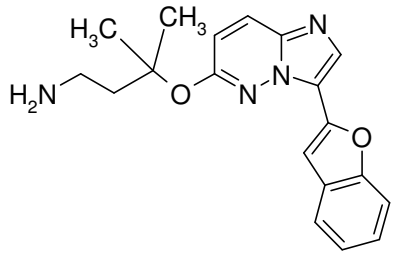
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 47 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,99-2,13 (2H), 2,92 (2H), 3,78 (3H), 4,56 (2H), 6,89 (1H), 7,01 (1H), 7,23 (1H), 7,47-7,63 (2H), 8,07-8,19 (2H), 8,39 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-metilbutan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 26,1 mg (0,653 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente78,1 mg (0,742 mmol) de 4-amino-2-metilbutan-2-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 100,0 mg (0,371 mmol) de intermediario **2** , el

baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 96 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

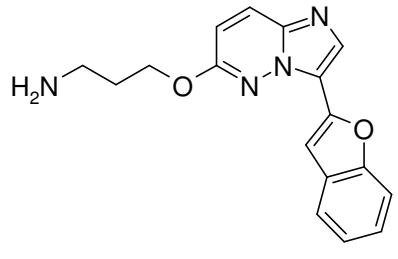
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 2 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,20 (6H), 1,72-1,83 (2H), 3,39-3,53 (2H), 6,73 (1H), 7,17-7,34 (3H), 7,54-7,64 (2H), 7,68 (1H), 7,78 (1H), 7,89 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,98 min; MS (ESIpos) m/z = 337 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 18,3 mg (0,457 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 3,5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 39,8 mg (0,519 mmol) de 3-amino-propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 70,0 mg (0,26 mmol) de intermediario **2** , el baño

de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 18 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

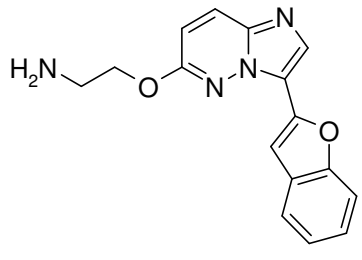
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 54 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,12 (2H), 2,99 (2H), 4,56 (2H), 7,01 (1H), 7,22-7,38 (2H), 7,56-7,66 (2H), 7,67-7,75 (1H), 8,07-8,18 (2H), 8,36 (1H).

LC-MS (Método 1): temperatura ambiente = 0,75 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 10,4 mg (0,261 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 2 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 18,5 mg (0,297 mmol) de 2-aminoetan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 40,0 mg (0,148 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró

y la mezcla resultante se agitó por 17 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo/metanol (9:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

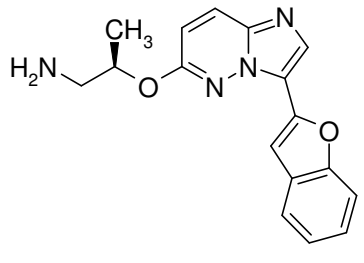
El producto crudo (90 mg) se disolvió en diclorometano, se agregó una traza de metanol. La mezcla se extrajo con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar 45 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,98 (2H), 4,43 (2H), 7,00 (1H), 7,21-7,36 (2H), 7,56-7,64 (2H), 7,71 (1H), 8,06-8,16 (2H).

LC-MS (Método 1): temperatura ambiente = 0,72 min; MS (ESIpos) m/z = 295 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 479 mg (12 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 75 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 600 mg (8 mmol) (2*R*)-1-aminopropan-2-ol. Luego de completarse la

adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 1,08 g (4 mmol) de intermediario **2** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 16 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución de salmuera semisaturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró.

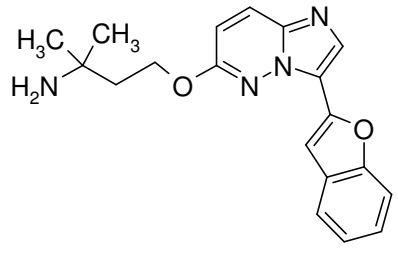
El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 387 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,48 (3H), 3,06-3,23 (2H), 5,44 (1H), 6,95 (1H), 7,22-7,35 (2H), 7,55 (1H), 7,61 (1H), 7,70 (1H), 8,12-8,19 (2H), 8,34 (1H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

4-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-metilbutan-2-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 26,1 mg (0,653 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 78,1 mg (0,742

mmol) de 3-amino-3-metilbutan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 100,0 mg (0,371 mmol) de intermediario **2** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 17 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

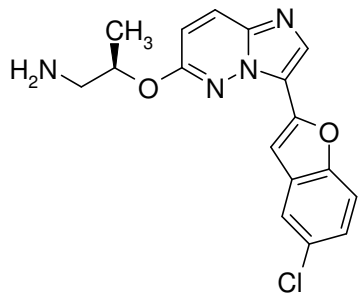
El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 81 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,12 (6H), 1,87 (2H), 4,62 (2H), 6,98 (1H), 7,22-7,37 (2H), 7,59-7,70 (3H), 8,10-8,16 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,81 min; MS (ESIpos) m/z = 337 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

(2*R*)-2-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 12,4 mg (0,518 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4

mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 29,2 mg (0,388 mmol) (2*R*)-1-aminopropan-2-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 105,0 mg (0,259 mmol) de intermediario **13** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 16 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró.

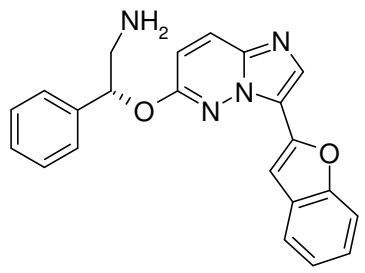
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 43 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,42 (3H), 2,78-2,97 (2H), 5,08-5,24 (1H), 6,99 (1H), 7,33 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 7,82 (1H), 8,09-8,19 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 343 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-feniletanamina



A 0-5 °C se agregaron 102 mg (0,74 mmol) de (1*R*)-2-amino-1-feniletanol a 30 mg (0,75 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 5 mL DMF anhidro. Luego de 15 min de

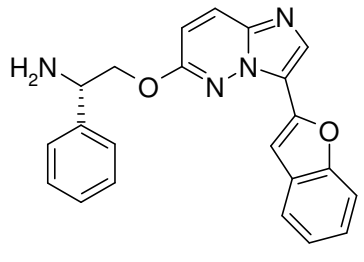
agitación en el baño de hielo, se agregaron 100 mg (0,37 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La fase de salmuera se alcalinizó y se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 39,8 mg (30%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz ,CLOROFORMO-d), δ [ppm]= 3,19-3,36 (2H), 5,96 (1H), 6,91 (1H), 7,13 (1H), 7,23-7,35 (3H), 7,41 (2H), 7,51 (3H), 7,63 (1H), 7,90 (1H), 8,10 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,90 min; MS (ESIpos) m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

(1*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 48,2 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 178 mg (1,3 mmol) de (S)-2-fenilglicinol. Luego de completarse la

adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 250 mg (0,927 mmol) de intermediario **2** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

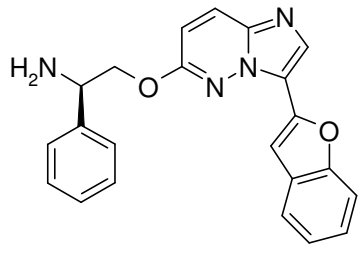
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 200 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 4,35-4,44 (1H), 4,45-4,53 (1H), 4,56-4,64 (1H), 6,96 (1H), 7,21-7,38 (5H), 7,47-7,57 (3H), 7,59-7,67 (2H), 8,08-8,15 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,88 min; MS (ESIpos) m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

(1*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-fenil-etanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 48,2 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 178 mg (1,3 mmol) (*R*)-2-fenilglicinol. Luego de completarse la adición,

se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 250 mg (0,927 mmol) de intermediario **2** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

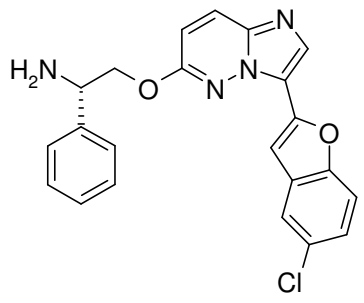
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 192 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 4,37-4,44 (1H), 4,45-4,54 (1H), 4,56-4,65 (1H), 6,97 (1H), 7,21-7,39 (5H), 7,47-7,57 (3H), 7,59-7,68 (2H), 8,09-8,15 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

(1*S*)-2-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 20,7 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 71 mg (0,52 mmol) de (S)-2-fenilglicinol. Luego de completarse la

adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 105 mg (0,259 mmol) de intermediario **13** , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 16 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró.

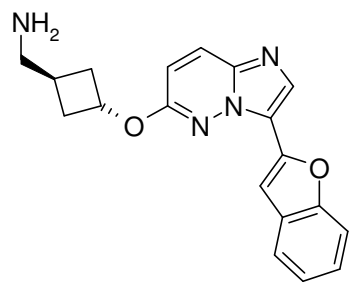
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 41 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 4,38-4,44 (1H), 4,51-4,63 (2H), 7,01 (1H), 7,24-7,31 (1H), 7,36 (3H), 7,49-7,57 (3H), 7,65-7,70 (1H), 7,73 (1H), 8,13-8,18 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

1-(*trans*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutil)metanamina



A 0-5 °C, se agregaron 153 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de trans-3-(aminometil)ciclobutanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-

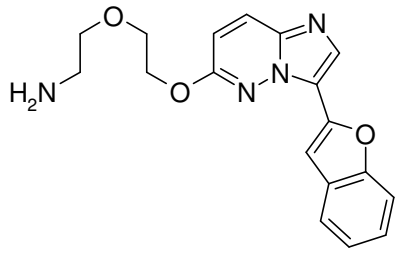
cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 114 mg (61%) de producto.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,21-2,44 (5H), 2,77 (2H), 5,36-5,44 (1H), 7,01 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,59 (1H), 7,62 (1H), 7,70-7,75 (1H), 7,71-7,75 (1H), 8,11-8,17 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,75 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

2-(2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etoxi)etanamina



A 0-5 °C, se agregaron 117 mg (1,11 mmol) de 2-(2-aminoetoxi)etanol a 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción

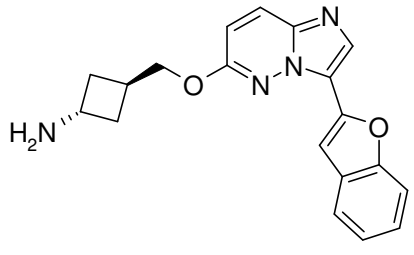
se vertió en solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 138 mg (73%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz, METANOL-d_4), δ [ppm] = 2,84 (2H), 3,63 (2H), 3,95-4,01 (2H), 4,67-4,73 (2H), 7,00 (1H), 7,22-7,36 (2H), 7,51-7,56 (1H), 7,60 (1H), 7,63-7,69 (1H), 7,98 (1H), 8,09 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,75 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

***trans*-3-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)ciclobutanamina**



A 0-5 °C, se agregaron 153 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (trans-3-aminociclobutil)metanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla

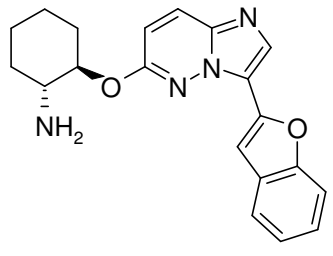
de la reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 77 mg (41%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,79-1,92 (2H), 2,11-2,22 (2H), 2,58-2,69 (1H), 3,46-3,59 (1H), 4,49 (2H), 7,02 (1H), 7,23-7,36 (2H), 7,57-7,66 (2H), 7,71-7,77 (1H), 8,14 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,78 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

(1*R*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclohexanamina



A 0-5 °C, se agregaron 168,7 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclohexanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó mediante HPLC

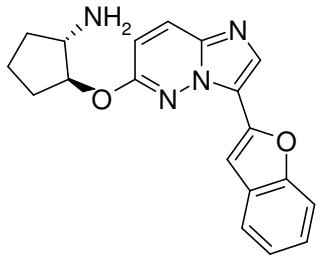
para dar 113 mg (58%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,26-1,59 (4H), 1,63-1,94 (3H), 2,81-2,91 (1H), 4,66-4,77 (1H), 7,01 (1H), 7,23-7,37 (2H), 7,52 (1H), 7,61 (1H), 7,68-7,73 (1H), 8,11-8,19 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

(1*S*,2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclopentanamina



A 0-5 °C , se agregaron 204 mg (1,48 mmol) de clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol a 118,6 mg (2,97 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 10 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 200 mg (0,74 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se disolvió en DMF. El material insoluble se retiró por filtración y se lavó con metanol.

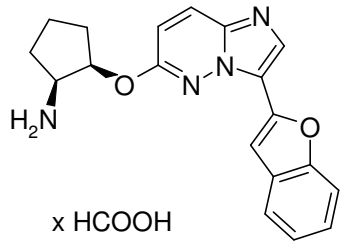
El material filtrado se purificó mediante HPLC para dar 66,7 mg (27%) de producto.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,45 (1H), 1,63-1,87 (3H), 1,90-2,01 (1H), 2,30-2,41 (1H), 3,41-3,47 (1H), 5,07-5,14 (1H), 6,97 (1H), 7,23-7,36 (2H), 7,59-7,66 (2H), 7,72 (1H), 8,09-8,16 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,82 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

Sal de (1*S*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclopentanamina con ácido fórmico



A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 153 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1S,2R)-2-aminociclopentanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para

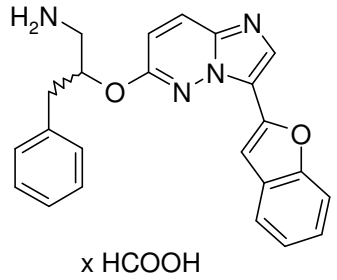
dar 78 mg (37%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,54-1,87 (3H), 1,92-2,05 (2H), 2,18-2,32 (1H), 3,49-3,58 (1H), 5,28-5,35 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,37 (2H), 7,57 (1H), 7,59-7,65 (1H), 7,70-7,76 (1H), 8,12-8,19 (2H), 8,24 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

Sal de 2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-fenilpropan-1-amina con ácido fórmico



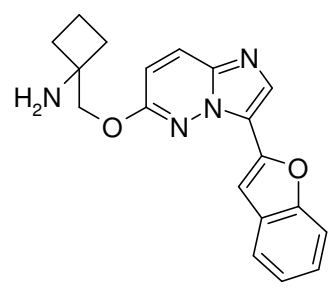
A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 209 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3-fenilpropan-2-ol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 105 mg (44%) de producto.

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,96-3,05 (2H), 3,12-3,17 (1H), 3,18-3,23 (1H), 5,45-5,51 (1H), 7,01 (1H), 7,18-7,22 (1H), 7,26 (2H), 7,32-7,40 (4H), 7,60 (1H), 7,66-7,69 (1H), 7,70-7,73 (1H), 8,16-8,19 (2H), 8,25 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 385 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

1-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)ciclobutanamina



A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 112,5 mg (1,11 mmol) de (1-aminociclobutil)metanol a 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 53 mg (28%) de producto.

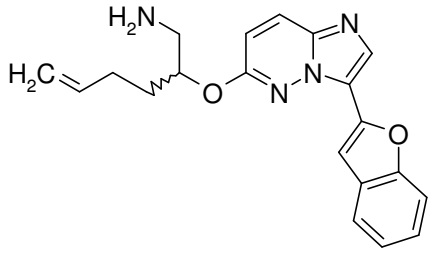
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,74-1,85 (2H), 1,99

(2H), 2,16-2,24 (2H), 4,45 (2H), 7,04 (1H), 7,25-7,35 (2H), 7,61-7,66 (2H), 7,74 (1H), 8,13-8,19 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,83 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}hex-5-en-1-amina



Paso 1: Se agregaron Algunos pequeños cristales de yodo a 458 mg (18,85 mmol) de viruta de magnesio en 5 mL THF anhidro. Se agregó una solución de 2,544 g (18,85 mmol) (bromometil)ciclopropano en 5 mL THF anhidro. Se agitó 10 min y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se agregó lentamente bajo enfriamiento a 1 g (6,28 mmol) de (2-oxoetil)carbamato de tert-butilo en 10 mL THF anhidro. Se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se agregó solución saturada de cloruro de amonio , las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo gradiente 1:1) para dar 363 mg (27%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,44 (9H), 1,49-1,58 (2H), 2,05-2,30 (2H), 2,37 (1H), 2,97-3,03 (1H), 3,23-

3,37 (1H), 3,66-3,79 (1H), 4,90 (1H), 4,98 (1H), 5,05 (1H), 5,83 (1H).

Paso 2: 2,09 mL (8,36 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano) se agregó lentamente a 0,36 g (1,67 mmol) de *carbamato de (2-hidroxihex-5-en-1-il) tert-butilo* en 3,6 mL de 1,4-dioxano. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo sólido se trituró dos veces con éter dietílico para dar 190 mg (67%) del producto como cloruro de hidrógeno.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,32-1,52 (2H), 1,93-2,18 (2H), 2,51-2,65 (1H), 2,74-2,88 (1H), 3,57-3,68 (1H), 4,93 (1H), 5,00 (1H), 5,21 (1H), 5,78 (1H), 7,90 (3H).

Paso 3: A una temperatura de 0-5 °C , se agregaron 168,7 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 1-aminohex-5-en-2-ol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL de DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 92 mg (47%) de producto.

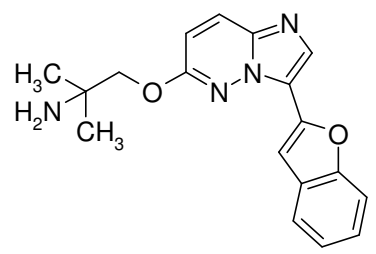
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,86-1,94 (2H), 2,11-

2,27 (2H), 2,87-2,98 (2H), 4,90-4,95 (1H), 4,97-5,05 (1H), 5,11-5,18 (1H), 5,79-5,91 (1H), 6,99 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,57 (1H), 7,63 (1H), 7,68-7,73 (1H), 8,13 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,88 min; MS (ESIpos) m/z = 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-metilpropan-2-amina



A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 132,2 mg (1,48 mmol) de 2-amino-2-metilpropan-1-ol a 59 mg (1,48 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 200 mg (0,74 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se agregaron 20 mL de acetato de etilo y las capas se separaron. El sólido en la fase acuosa se retiró por filtración, se lavó dos veces con agua y dos veces con hexano. El sólido se secó al vacío a una temperatura de 40 °C para dar 133 mg (56%) de producto.

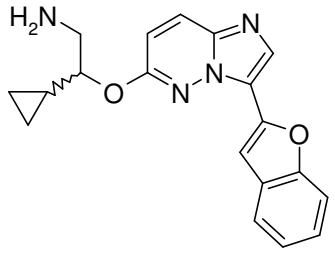
^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0,50-0,55 (1H), 0,56-0,67 (3H), 1,23-1,30 (1H), 3,08-3,13 (1H), 3,14-3,18 (1H),

4,82–4,87 (1H), 7,04 (1H), 7,31 (1H), 7,34–7,39 (1H), 7,54 (1H), 7,64–7,67 (1H), 7,74–7,77 (1H), 8,16–8,19 (2H).

LC–MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,83 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

2–{[3–(1–Benzofuran–2–il)imidazo[1,2–*b*]piridazin–6–il]oxi}–2–ciclopropiletanamina



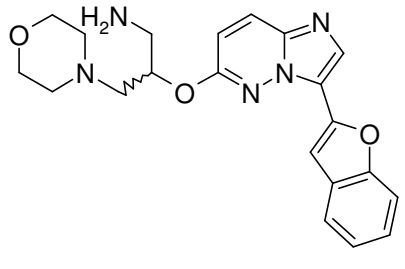
A una temperatura de 0–5 °C, se agregaron 150 mg (1,48 mmol) de 2–amino–1–ciclopropiletanol a 59,3 mg (1,48 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 10 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 200 mg (0,74 mmol) de 3–(1–benzofur–2–il)–6–cloroimidazo[1,2–*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 89 mg (36%) de producto.

^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d_6), δ [ppm] = 0,50–0,55 (1H), 0,56–0,67 (3H), 1,23–1,30 (1H), 3,08–3,13 (1H), 3,14–3,18 (1H), 4,82–4,87 (1H), 7,04 (1H), 7,31 (1H), 7,34–7,39 (1H), 7,54 (1H), 7,64–7,67 (1H), 7,74–7,77 (1H), 8,16–8,19 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,87 min; MS (ESIpos) m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(morfolin-4-il)propan-1-amina



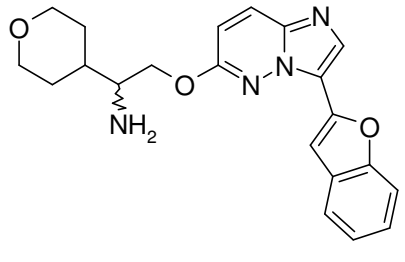
A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 278,4 mg (1,11 mmol) etandioato de 1-amino-3-(morfolin-4-il)propan-2-ol (1:1) a 144,6 mg (3,62 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se agregaron 26,7 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 145 mg (66%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,70 (2H), 2,96-3,05 (1H), 3,08-3,17 (1H), 3,38-3,53 (4H), 5,38-5,48 (1H), 6,98 (1H), 7,24-7-37 (2H), 7,60-7,70 (3H), 8,11-8,18 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,71 min; MS (ESIpos) m/z = 394 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanamina



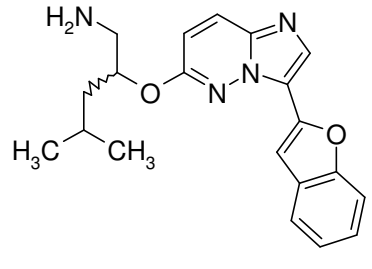
A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 107 mg (0,74 mmol) de 2-amino-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanol a 29,7 mg (0,74 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, se lavó con hexano) en 5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 100 mg (0,37 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se agregó acetato de etilo, las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 85 mg (61%) de producto.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,30-1,52 (2H), 1,55-1,62 (1H), 1,68-1,82 (2H), 3,04 (1H), 3,28 (2H), 3,84-3,92 (2H), 4,37 (1H), 4,56 (1H), 7,02 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,60 (1H), 7,61-7,64 (1H), 7,67-7,71 (1H), 8,13-8,18 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,82 min; MS (ESIpos) m/z = 379 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-4-metilpentan-1-amina



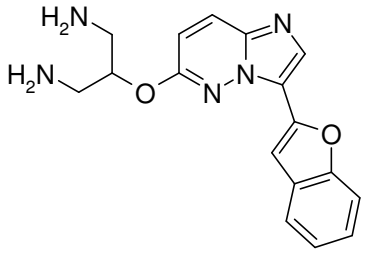
A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 173,8 mg (1,48 mmol) 1-amino-4-metilpentan-2-ol a 59,3 mg (1,48 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 10 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 200 mg (0,74 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó por 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 135 mg (52%) de producto.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,55-1,65 (1H), 1,68-1,80 (2H), 2,97 (1H), 3,03 (1H), 5,36 (1H), 6,97 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,60-7,69 (3H), 8,11-8,16 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 1,01 min; MS (ESIpos) m/z = 351 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1,3-diamina



A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 100 mg (1,11 mmol) 1,3-diaminopropan-2-ol a 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se trató con DMF y el producto insoluble se retiró por filtración para dar 18,5 mg (10%) de producto después de secar al vacío. El material filtrado se purificó mediante HPLC para dar otros 35 mg (17%) de producto como una sal con ácido fórmico.

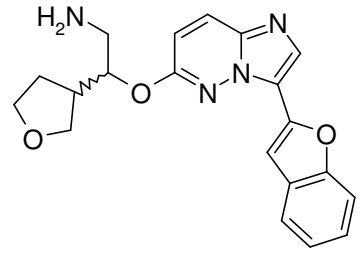
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,90-3,02 (4H), 5,02 (1H), 6,99 (1H), 7,24-7,35 (2H), 7,58-7,64 (2H), 7,72 (1H), 8,10-8,15 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,53 min; MS

(ESIpos) m/z = 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-(tetrahidrofurano-3-il)etanamina



A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 186,5 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(tetrahidrofurano-3-il)etanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 60 mg (30%) de producto como una mezcla de diastereómeros.

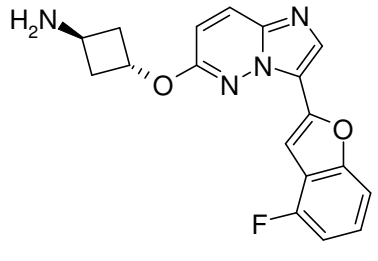
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,51-1,92 (3H), 1,93-2,09 (1H), 2,73-3,11 (3H), 3,53-3,69 (2H), 3,69-3,85 (2H), 5,14-5,22 (1H), 6,97-7,04 (1H), 7,24-7,36 (2H), 7,55-7,66 (2H), 7,70-7,75 (1H), 8,13 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,76 min; MS

(ESIpos) m/z = 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

***trans*-3-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-ciclobutanamina**



Paso 1: En un baño de hielo, se dispensaron 17,4 mg (0,434 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 81,3 mg (0,434 mmol) de (*trans*-3-hidroxiciclobutil)carbamato de *tert*-butilo. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 73,5 mg (0,217 mmol) de 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 18 h a 40°C

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en salmuera semisaturada. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar un producto crudo el cual se usó sin purificación adicional en el paso 2.

Paso 2: A 95 mg del producto crudo del paso 1 en 4 mL de diclorometano se agregaron 2 mL ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente. Se

agregaron 2 mL de amoníaco acuoso (30 vol% amoníaco en agua). Se agregó agua y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (95:5 vol%). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

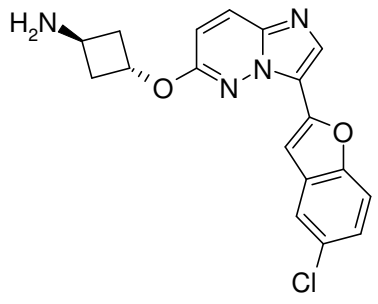
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 28 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,40-2,48 (2H), 2,54 (3H), 3,71-3,82 (1H), 5,43-5,53 (1H), 7,07 (1H), 7,16 (1H), 7,38 (1H), 7,52-7,61 (2H), 8,19-8,33 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

***trans*-3-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-ciclobutanamina**



En un baño de hielo, se dispensaron 33,5 mg (0,838 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 2 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 69,1 mg (0,559 mmol) de clorhidrato de trans-3-aminociclobutanol en 2 mL de una mezcla 1:1 de DMF anhidro y THF anhidro. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 100mg (0,279 mmol) de 6-cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 72 h a

40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

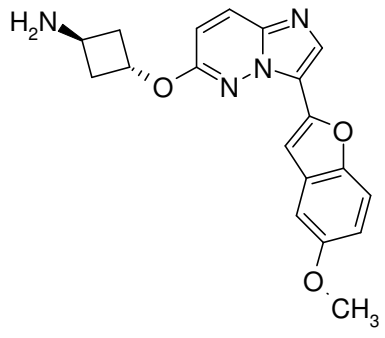
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 44 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3,65-3,80 (1H), 5,46-5,58 (1H), 7,03 (1H), 7,30-7,38 (1H), 7,60 (1H), 7,63-7,70 (1H), 7,81 (1H), 8,12-8,20 (1H) (los grupos metileno en porciones ciclobutilo están ocultos, probablemente bajo pico de DMSO).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,83 min; MS (ESIpos) m/z = 355 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

***trans*-3-{[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-ciclobutanamina**



En un baño de hielo, se dispensaron 25,4 mg (0,635 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 2 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 52,9 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de trans-3-aminociclobutanol en 2 mL de una mezcla 1:1 de DMF anhidro y THF anhidro. Luego de

completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 100 mg (0,287 mmol) de 6-cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 72 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron una mezcla recién preparada de 9 mg (0,225 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) y 18 mg (0,146 mmol) de clorhidrato de trans-3-aminociclobutanol en 1 mL de una mezcla 1:1 de DMF anhidro y THF anhidro a la mezcla de la reacción. Se continuó agitando a 40°C por 18 h.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

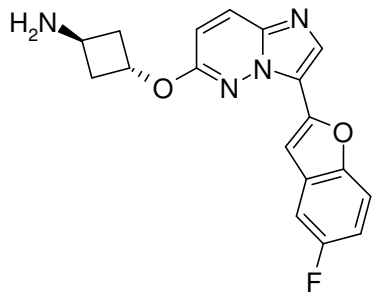
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 54 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,53 (4H), 3,68-3,77 (1H), 3,79 (3H), 5,47-5,58 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 7,26 (1H), 7,48-7,57 (2H), 8,09-8,17 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 351 [M+H]+.

Ejemplo 39

***trans*-3-{[3-(5-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-ciclobutanamina**



Paso 1: En un baño de hielo, se dispensaron 11,5 mg (0,288 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 53,9 mg (0,288 mmol) de (*trans*-3-hidroxiciclobutil)carbamato de tert-butilo. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 69 mg (0,144 mmol) de 6-cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 18 h a 40°C

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en salmuera semisaturada. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar un producto crudo el cual se usó sin purificación adicional en el paso 2.

Paso 2: A 63 mg del producto crudo del paso 1 en 4 mL de diclorometano se agregaron 2 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente se agregaron 2 mL de amoníaco acuoso (30 vol% amoníaco en agua). Se agregó agua y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (95:5 vol%). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

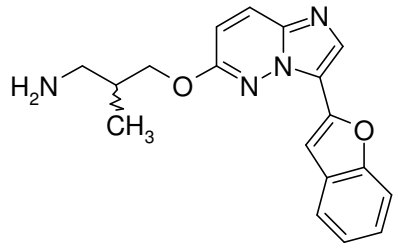
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 18 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,56-2,63 (4H), 3,78-3,87 (1H), 5,53-5,62 (1H), 7,07 (1H), 7,16-7,24 (1H), 7,48-7,53 (1H), 7,62 (1H), 7,67-7,72 (1H), 8,17-8,25 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 339 [M+H]+.

Ejemplo 40

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-metilpropan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 8 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 99,2 mg (1,11 mmol) de 3-amino-2-metil-propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 150 mg (0,556 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 72 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 147 mg

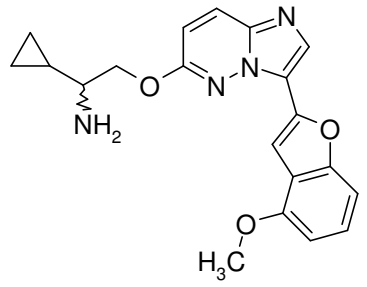
del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,12 (3H), 2,22-2,32 (1H), 2,74-2,82 (1H), 2,87-2,96 (1H), 4,40-4,54 (2H), 7,03-7,11 (1H), 7,26-7,42 (2H), 7,68 (2H), 7,73-7,80 (1H), 8,16-8,23 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 323 [M+H]+.

Ejemplo 41

1-Ciclopropil-2-{[3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 32 mg (0,8 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 3 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 73,5 mg (0,534 mmol) de clorhidrato de 2-amino-2-ciclopropiletanol y 1 mL de DMF anhidro. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 80 mg (0,267 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 20 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio,

y se concentró.

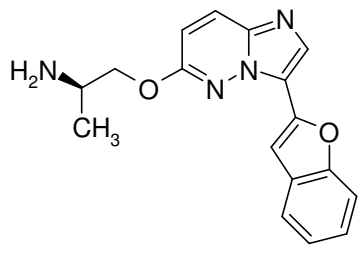
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 52 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 0,44 (4H), 0,80-0,97 (1H), 2,63-2,71 (1H), 3,91 (3H), 4,25-4,33 (1H), 4,53-4,62 (1H), 6,83 (1H), 7,01 (1H), 7,19-7,32 (2H), 7,53 (1H), 8,09-8,18 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,82 min; MS (ESIpos) m/z = 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

(2*R*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 57,8 mg (1,44 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 6 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 117 mg (1,56 mmol) (*R*)-2-amino-propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 300 mg (1,11 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 18 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El

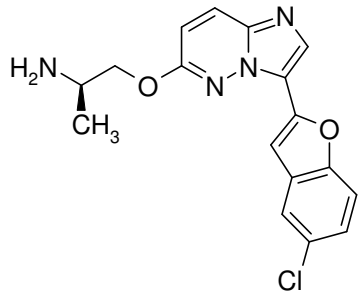
precipitado se retiró por filtración y se sometió a cromatografía flash para dar 23 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,16 (3H), 1,70-1,75 (1H), 4,28 (2H), 7,06 (1H), 7,30 (2H), 7,62 (1H), 7,64 (1H), 7,73-7,77 (1H), 8,15-8,20 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,78 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

(2*R*)-1-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-propan-2-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 21 mg (0,526 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 3,5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 39,5 mg (0,526 mmol) de (*R*)-2-amino-propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 94,1 mg (0,263 mmol) de 6-cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 16 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio,

y se concentró.

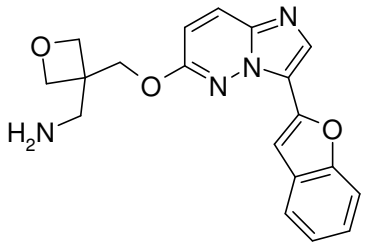
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 72 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,20 (3H), 3,43 (1H), 4,29-4,41 (2H), 7,03 (1H), 7,33 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,79 (1H), 8,13-8,20 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,91 min; MS (ESIpos) m/z = 343 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

1-[3-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)oxetan-3-il]metanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 23,7 mg (0,593 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4,8 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 69,5 mg (0,593 mmol) ([3-(aminometil)oxetan-3-il]metanol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 80 mg (0,297 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 72 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró.

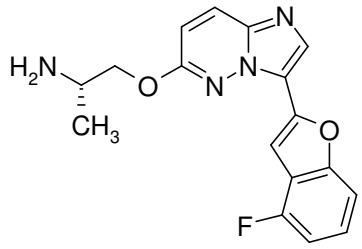
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 64 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3,12 (2H), 3,82-3,91 (2H), 4,49 (2H), 4,58 (2H), 4,76 (2H), 7,07 (1H), 7,27-7,40 (2H), 7,66 (1H), 7,73-7,80 (2H), 8,19 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 351 [M+H]+.

Ejemplo 45

(2*S*)-1-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-propan-2-amina



En un baño de hielo, e dispensaron 21,2 mg (0,532 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 39,9 mg (0,532 mmol) de (S)-2-aminopropan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. se agregaron 90 mg (0,266 mmol) de 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 23 h a 40°C. La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 41 mg

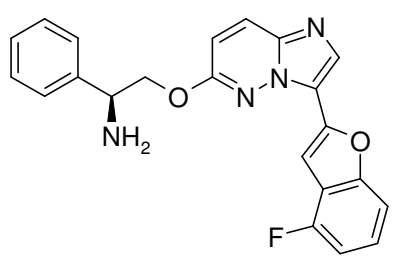
del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,12 (3H), 1,63-1,98 (1H), 4,23 (2H), 7,04 (1H), 7,12 (1H), 7,34 (1H), 7,49-7,55 (2H), 8,12-8,17 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,85 min; MS (ESIpos) m/z = 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

(1*S*)-2-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 21,2mg (0,532 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 73 mg (0,532 mmol) de (S)-2-fenilglicinol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 90 mg (0,266 mmol) de 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 23 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

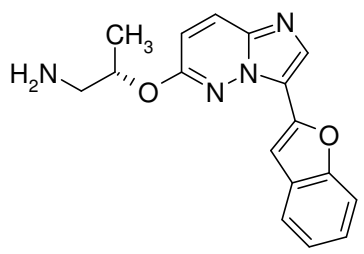
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 41 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 4,42 (2H), 4,59 (1H), 7,00 (1H), 7,07-7,15 (1H), 7,22-7,29 (1H), 7,30-7,38 (3H), 7,48-7,56 (4H), 8,11-8,18 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,95 min; MS (ESIpos) m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

(2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 3,91 g (97,9 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 616 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 5 g (65,2 mmol) de (S)-1-amino-propan-2-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C por 15 min. Se agregaron 8,78 g (32,6 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina , el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó por 12 h a temperatura ambiente.

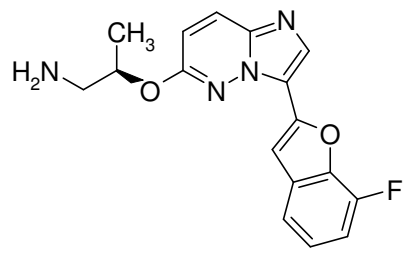
La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en 500 mL de salmuera semisaturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró.

El producto crudo se digirió con metil-*tert*-butiléter para dar 5,5 g del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,18 (3H), 3,28-3,43 (2H), 3,94-4,08 (1H), 4,81 (1H), 6,85 (1H), 7,19-7,33 (3H), 7,54 (1H), 7,59 (1H), 7,64-7,70 (1H), 7,79 (1H), 7,90 (1H).
LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 309 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

(2*R*)-2-{[3-(7-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 21,3 mg (0,532 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 39,9 mg (0,532 mmol) (*R*)-1-amino-propan-2-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 90 mg (0,266 mmol) de 6-cloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

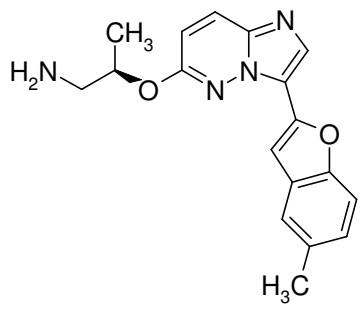
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 58 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,46 (3H), 2,96 (2H), 5,18-5,31 (1H), 7,02 (1H), 7,21-7,37 (2H), 7,55-7,73 (2H), 8,12-8,27 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,83 min; MS (ESIpos) m/z = 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

(2*R*)-2-{[3-(5-Metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 20,6 mg (0,515 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 38,7 mg (0,515 mmol) (*R*)-1-amino-propan-2-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 100,0 mg (0,257 mmol) de 6-Cloro-3-(5-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 48 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

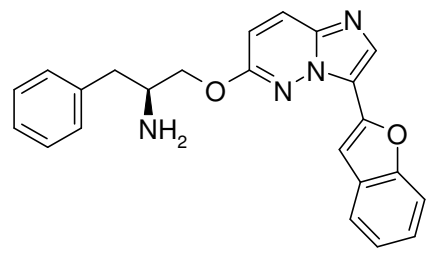
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 46 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 1,42 (3H), 2,38 (3H), 2,87 (2H), 5,15 (1H), 6,96 (1H), 7,08-7,15 (1H), 7,46-7,53 (3H), 8,07-8,16 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 323 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-fenilpropan-2-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 29,7 mg (0,742 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 112 mg (0,742 mmol) (2*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 60,0 mg (0,20 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 117 mg del compuesto del título como un material sólido.

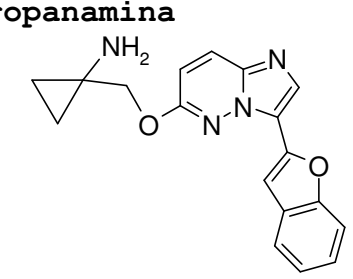
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,74-2,82 (1H), 2,92

(1H), 3,45-3,52 (1H), 4,27 (1H), 4,40 (1H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,23-7,37 (6H), 7,50 (1H), 7,62 (1H), 7,71 (1H), 8,11-8,18 (2H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,92 min; MS (ESIpos) m/z = 385 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

1-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)ciclopropanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 20,4 mg (0,512 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 4 mL de THF anhidro. Se agregaron lentamente 44,6 mg (0,512 mmol) de (1-aminociclopropil)metanol disuelto en una mezcla de 2 mL de THF anhidro y 2 mL de DMF anhidro. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 100 mg (0,371 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40°C. Se trataron 20 mg (0,23 mmol) de (1-aminociclopropil)-metanol disuelto en 1 mL de THF anhidro con 9,2 mg (0,23 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) a 0°C durante 15 min. Luego la mezcla resultante se agregó al recipiente de la reacción y la reacción se agitó durante 48 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró.

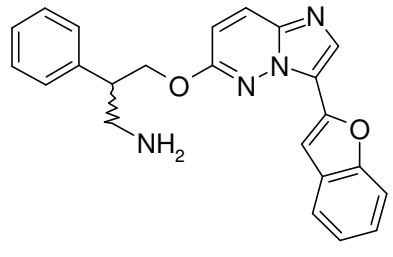
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 14 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,60 – 0,67 (m, 2H), 0,72 – 0,79 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,29 –7,32 (m, 1H), 7,34 – 7,38 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,64 – 7,68(m, 1H), 7,75 – 7,78 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,19(d, 1H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,79 min; MS (ESIpos) m/z = 321 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-fenilpropan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en una mezcla de 4 mL de THF anhidro y 4 mL de DMF anhidro. Se agregaron lentamente 209 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 3-amino-2-fenilpropan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 150 mg (0,556 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y

la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

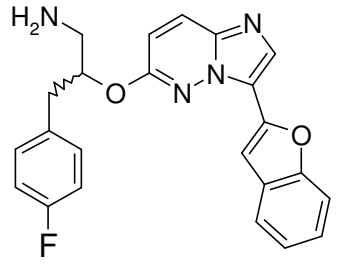
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 149 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,99-3,07 (1H), 3,13-3,21 (1H), 3,34-3,43 (1H), 4,70-4,85 (2H), 6,97 (1H), 7,23-7,42 (7H), 7,60-7,68 (3H), 8,09-8,16 (2H), 8,27 (1H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 385 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina



Paso 1: Se agregaron algunos pequeños cristales de yodo a 1,145 g (47,1 mmol) viruta de magnesio en 25 mL de éter dietílico anhidro. Se agregó una solución de 8,906 g (47,1 mmol) 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en 20 mL éter dietílico anhidro. Se agitó 1 h bajo reflujo y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se agregó lentamente con enfriamiento en baño de hielo a 2,5 g (15,7 mmol) de carbamato de *tert*-butilo (2-oxoetil) en 25 mL de

THF anhidro. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó solución saturada de cloruro de amonio, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, gradiente 1:1) para dar 1,72 g (41%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz ,CLOROFORMO-d), δ [ppm]= 1,45 (9H), 2,64-2,82 (2H), 3,00-3,13 (1H), 3,28-3,41 (1H), 3,85-3,95 (1H), 4,81-4,99 (1H), 6,95-7,04 (2H), 7,18 (2H).

Paso 2: se agregó lentamente 1,62 mL (6,50 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano) a 0,35 g (1,30 mmol) de [3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]carbamato de *tert*-butilo en 2,8 mL de 1,4-dioxano. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró en evaporador rotativo. El residuo sólido se trituró dos veces con éter dietílico y tres veces con tolueno. El sólido se secó a 45 °C bajo vacío para dar 240 mg (90%) del producto como cloruro de hidrógeno.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,51-2,84 (4H), 3,78-3,90 (1H), 7,03-7,13 (2H), 7,19-7,28 (2H), 7,95 (3H).

Paso 3: A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 240 mg (1,17 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ol a 93,3 mg (2,33 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 7,5 mL de DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se

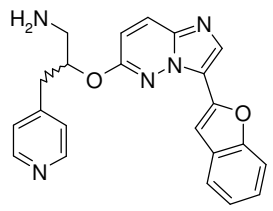
agregaron 157,4 mg (0,58 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 18 mg (8%) de producto.

^{1}H-RMN (600 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,93 (2H), 3,11-3,20 (2H), 5,33-5,39 (1H), 7,01 (1H), 7,07 (2H), 7,32-7,40 (4H), 7,57 (1H), 7,66-7,69 (1H), 7,75 (1H), 8,16 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 1,27 min; MS (ESIpos) m/z = 403 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(piridin-4-il)propan-1-amina



A una temperatura de 0-5 °C, se agregaron 269,5 mg (1,11 mmol) de etandioato de 1-amino-3-(piridin-4-il)propan-2-ol (1:1) (disuelto en 4 mL de DMF anhidro y se secó 96 h sobre tamices moleculares de 0,3 nm) a 133,5 mg (3,34 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 4 mL de DMF anhidro. Luego de 5 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-

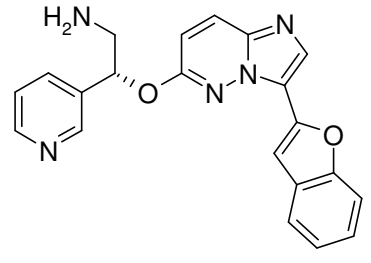
cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar 26 mg (12%) de producto.

^{1}H-RMN (300 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,93-3,10 (2H), 3,11-3,26 (2H), 5,47-5,59 (1H), 6,96 (1H), 7,26-7,39 (4H), 7,52 (1H), 7,60-7,72 (2H), 8,10-8,18 (2H), 8,38 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,63 min; MS (ESIpos) m/z = 386 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55, Método A

(2R)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-2-(piridin-3-il)etanamina



A una temperatura de 0-5 °C se agregaron 157 mg (0,74 mmol) de diclorhidrato de (1R)-2-amino-1-(piridin-3-il)etanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en 5 mL de DMF anhidro. Luego de 15 min de agitación en el baño de hielo, se agregaron 100 mg (0,37 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo-[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a

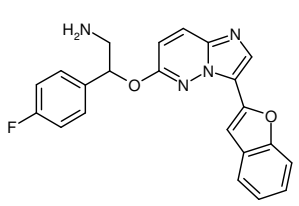
temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio, y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC. La solución de HPLC se ajustó a un pH alcalino y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar 95 mg (68%) de producto.

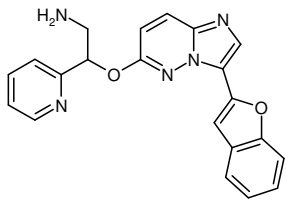
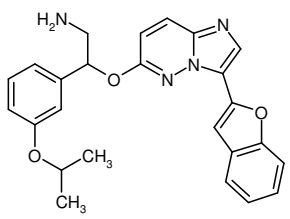
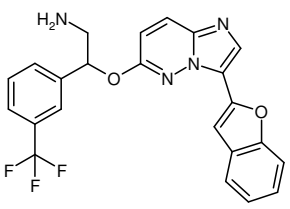
^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,04-3,08 (1H), 3,12-3,17 (1H), 6,01-6,05 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,34 (2H), 7,40-7,43 (1H), 7,62-7,65 (1H), 7,76-7,79 (1H), 7,95-7,98 (1H), 8,12 (1H), 8,21 (1H), 8,47-8,50 (1H), 8,83 (1H).

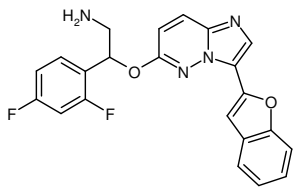
LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 372 $[M+H]^+$.

Loa ejemplos de la **Tabla 2** se prepararon análogamente al método **A**.

Tabla 2

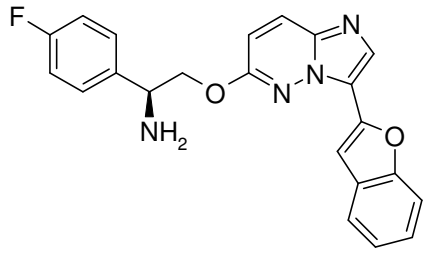
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H-RMN	LCMS temperatura ambiente [min]; (ESIpos) m/z $[M+H]^+$; Método LCMS	Rendimiento [%]
56		2-{[3-(1-benzofuran-2-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]oxi}-2-(4-fluoro-fenil)-etanamina	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,97-3,05 (1H), 3,07-3,15 (1H), 5,96-6,03 (1H), 7,13 (1H), 7,17-7,26 (3H), 7,31 (2H),	1,04 min; 389; Método 2	39

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H-RMN	LCMS temperatura ambiente [min]; (ESIpos) m/z $[M+H]^+$; Método LCMS	Rendimiento [%]
			7,56-7,63 (3H), 7,72-7,78 (1H), 8,08 (1H), 8,17 (1H)		
57		2-{[3-(1-benzofuran-2-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]oxi}-2-(piridin-2-il)-etanamina	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,11-3,21 (2H), 5,93 (1H), 7,19-7,25 (2H), 7,28-7,38 (3H), 7,51 (1H), 7,59-7,64 (1H), 7,71-7,81 (2H), 8,10 (1H), 8,22 (1H), 8,69-8,74 (1H)	0,80 min; 372; Método 2	41
58		2-{[3-(1-benzofuran-2-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]oxi}-2-(3-iso-propoxi-fenil)-etanamina	^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm]= 1,14 (6H), 3,04-3,11 (1H), 3,12-3,21 (1H), 4,49-4,61 (1H), 5,98-6,06 (1H), 6,76-6,85 (1H), 7,08 (1H), 7,11-7,19 (2H), 7,24-7,38 (4H), 7,59-7,66 (1H), 7,71-7,78 (1H), 8,10 (1H), 8,19 (1H)	1,01 min; 429; Método 2	49
59		2-{[3-(1-benzofuran-2-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]oxi}-2-[3-(tri-fluoro-	^{1}H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm]= 3,21-3,40 (2H), 6,08 (1H), 6,94 (1H), 7,12	1.0 min; 439; Método 2	58

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H-RMN	LCMS temperatura ambiente [min]; (ESIpos) m/z $[M+H]^+$; Método LCMS	Rendimiento [%]
		metil)-fenil]-etanamina	(1H), 7,30 (2H), 7,48-7,66 (4H), 7,70 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H), 8,13 (1H)		
60		2-{[3-(1-benzofuran-2-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]oxi}-2-(2,4-di-fluoro-fenil)-etanamina	^{1}H-RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm]= 3,25-3,33 (2H), 6,34-6,38 (1H), 6,92 (3H), 7,27-7,34 (3H), 7,36-7,43 (1H), 7,51 (1H), 7,63-7,67 (1H), 7,97 (1H), 8,13 (1H)	0,95 min; 407; Método 2	62

Ejemplo 61

(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(4-fluorofenil)etanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 45 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de tetrahidrofurano. Se agregaron lentamente 142 mg (0,742 mmol) de clorhidrato de (2S)-2-Amino-2-(4-fluorofenil)etanol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 100 mg

(0,371 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 120 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró.

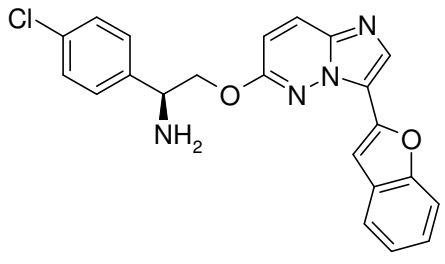
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 96 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,51-2,55 (2H), 4,48 (1H), 4,58 (2H), 7,00 (1H), 7,20 (2H), 7,31 (2H), 7,53-7,62 (3H), 7,63-7,73 (2H), 8,11-8,23 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,92 min; MS (ESIpos) m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(4-clorofenil)etanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 45 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de tetrahidrofurano. Se agregaron lentamente 154 mg (0,742 mmol) de clorhidrato de (2S)-2-Amino-2-(4-clorofenil)etanol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 100 mg (0,371 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 120 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró

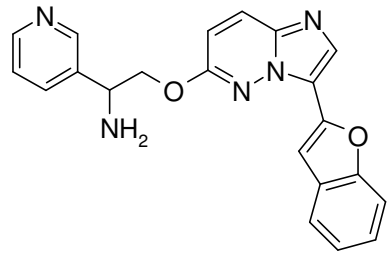
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 65 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,51-2,55 (2H), 4,46 (1H), 4,58 (2H), 6,99 (1H), 7,31 (2H), 7,42 (2H), 7,53-7,60 (3H), 7,67 (2H), 8,12-8,22 (2H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(piridin-3-il)etanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 119 mg (2,97 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 20 mL de tetrahidrofurano. Se agregaron lentamente 410 mg (2,97 mmol) de 2-amino-3-piridiniletanol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 400 mg (1,48 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró

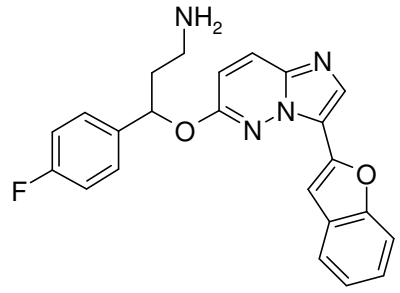
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 356 mg del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 4,44-4,51 (1H), 4,58-4,69 (2H), 7,01 (1H), 7,36 (3H), 7,62 (3H), 7,93-8,00 (1H), 8,12-8,23 (2H), 8,46-8,53 (1H), 8,73 (1H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 372 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(piridin-3-il)etanamina



En un baño de hielo, se dispensaron 18 mg (0,741 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 11 mL de tetrahidrofurano. Se agregaron lentamente 94 mg (0,556 mmol) de 3-amino-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 100 mg (0,371 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 40°C.

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró

El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 27 mg

del compuesto del título como un material sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 2,05-2,19 (1H), 2,20-2,34 (1H), 2,85-2,94 (2H), 6,16-6,23 (1H), 7,15 (1H), 7,21-7,39 (5H), 7,63 (3H), 7,75-7,81 (1H), 8,11 (1H), 8,19 (1H), 8,38 (1H).

LC-MS (Método 2): temperatura ambiente = 1,0 min; MS (ESIpos) m/z = 403 $[M+H]^+$.

Se hace notar que los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal tal como se describe aquí, mediante cualquier método conocido para los expertos en el arte. De igual forma, cualquier sal de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier método conocido para los expertos en el arte.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de acuerdo con la invención

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto,

o una sal de éste, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferiblemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

Para administración oral, pueden formularse los compuestos en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, tabletas, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y puede preparárselos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos

inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, pueden colocarse los compuestos de esta invención en tabletas con bases para tabletas convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de la tableta una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación de la tableta y a evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de los colorantes de la tableta y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las tabletas y tornarlas más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilen alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsificante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física

de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse tabletas, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservadores. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descriptos previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de ocurrencia natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de ocurrencia natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más preservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elíxires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un preservador, tal como metil y propil paraben, y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferiblemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol,

cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, meticelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y

monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso de ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente preservadores y amortiguadores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferiblemente varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base

hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los solventes que pueden

emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

También puede administrarse una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal de la droga. Pueden prepararse estas composiciones mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se funda en el recto para liberar la droga. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica (“parches”). Pueden usarse dichos parches transdérmicos para obtener una infusión continua o discontinua de los compuestos de acuerdo con la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N° 5023252, publicada el 11 de Junio de 1991, incorporada en la

presente documentación a modo de referencia). Pueden construirse dichos parches para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar una droga directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración de la droga en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EEUU N° 5011472, publicada el 30 de Abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee.

Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de referencia: Powell, M.F. et al, “Compendium of Excipients for Parenteral Formulations” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G “Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. et al, “Excipients and Their Use in Injectable Products” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones,

celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de carbono, CCl_2F_2, $F_2ClC-CClF_2$ y $CClF_3$);

agentes de desplazamiento aéreo (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, nitrógeno y argón);

preservadores antifúngicos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato de sodio);

preservadores antimicrobianos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido ascórbico, palmitato de asrcobilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de

dihidrato de sodio);

agentes de transporte (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Yellow N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Orange N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo);

agentes de transparentado (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);

agentes de encapsulamiento (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);

saborizantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes levigantes (los ejemplos incluyen, sin

limitaciones, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de ungüentos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);

potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

plastificadores (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ftalato de dietilo y glicerol);

solventes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera

blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

agentes tensioactivos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, kaolina, metilcelulosa, tragacanto y goma vee);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);

diluyentes para tabletas y cápsulas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico, kaolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio,

fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);

excipientes para la compresión directa de tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico);

desintegradores para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacantes para tabletas/cápsulas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de titanio);

agentes de acabado de tabletas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de carnuba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes para proporcionar tonicidad (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes para incrementar la viscosidad (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y agentes humectantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, heptadecaetilen oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación.

Solución IV estéril. Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril 5% y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

Polvo liofilizado que puede administrarse por vía IV. A sterile preparation can be prepared con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg Dextran 40. La formulación se reconstituye con solución salina o dextrosa estéril, inyectable 5% a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa 5% a 0.2 - 0.4 mg/ml, y se administra bien bolus IV o por infusión IV durante 15 - 60 minutos.

Suspensión intramuscular. Puede prepararse la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas con un recubrimiento duro. Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

Cápsulas de gelatina duras. Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. Puede disolverse el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

Tabletas. Se prepara una gran cantidad de tabletas empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de

estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

Tabletas/cápsulas de liberación inmediata. Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en tabletas o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de droga pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

Terapias de combinación

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también está relacionada con las combinaciones de este tipo. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de esta invención con agentes anti-hiperproliferativos conocidos o con agentes para tratar

otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de éstos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención está relacionada con combinaciones farmacéuticas que comprenden

- uno o más primeros ingredientes activos que se seleccionan entre los compuestos de la fórmula general (I) que se definieron con anterioridad y
- uno o más segundos ingredientes activos que se seleccionan entre los agentes quimioterapéuticos anticancerígenos.

El término “agentes quimioterapéuticos anticancerígenos” hace referencia, sin limitaciones, a los agentes que se detallan a continuación: ^{131}I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida,

bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftitox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas de $I-^{125}$, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol,

melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-^{103}, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazina, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina,

vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-^{90} microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina o combinaciones de los mismos.

El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleuquina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o *tice* BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona sódica, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campat, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleuquina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrógeno, denileuquina diftitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epógeno, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina sódica, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstón, filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-

fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestane, fosteabine, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabine, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetrón HCl, histrelina, hicamtina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleuquina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kitrilo, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levotroide, levoxilo, lomustine, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargase, Pegasis, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazina, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con

células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sunitinib, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleuquina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tirotropina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexal, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, estimalamer zinostatina, zofrán, ABI-007, acolbifeno, actinmune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan, fenretinide, diclorhidrato de histamina, implantae de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa, L-651582, lanreotide, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnase, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib,

tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vapreotide, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de éstos.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden agregarse a la composición incluyen, sin limitaciones, los compuestos indicados para los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11ª edición de *Merck Index*, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como asparraginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorrubicina (adriamicina), epirrubicina, epotilona y sus derivados, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos apropiados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, aquellos compuestos que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásticas, según se indica en *Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis de Terapéuticos* (novena edición), editado por Molinoff et al., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que

se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparraginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfan, dietilstilbestrol, 2'0,2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritroidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos apropiados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, otros agentes anti-cáncer, tales como epotilona y sus derivados, irinotecan, raloxifeno y topotecan.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos de proteínas. Dichos compuestos terapéuticos de proteínas apropiados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, un interferón (por ejemplo, interferón.alfa.,.beta., o.gamma.) anticuerpos monoclonales supraagonista, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1,

Colostrinina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina diftitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, compuestos radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales de utilidad como compuestos terapéuticos de proteínas incluyen, pero en un sentido no limitativo, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con agentes biológicos de utilidad terapéutica, tales como los anticuerpos (por ejemplo, el avastin, el rituxan, el erbitux o el herceptin) o las proteínas recombinantes.

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención está relacionada con combinaciones farmacéuticas que comprenden

- uno o más compuestos de la fórmula general (I), que son como se los definió con anterioridad, o uno o más estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de éstos, lo que en particular abarca las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, o una mezcla que los comprende, y
- uno o más agentes que se seleccionan entre un taxano, tal como el docetaxel, el paclitaxel, el lapatinib, el sunitinib o el taxol, una epotilona, tal como la ixabepilona, la patupilona o la sagopilona, la mitoxantrona, la predinisolona, la dexametasona, la estramustina, la vinblastina, la vincristina, la doxorrubicina, la adriamicina, la idarrubicina, la daunorrubicina, la bleomicina, el etopósido, la ciclofosfamida, la ifosfamida, la procarbazina, el melfalán, el 5-fluorouracilo, la capecitabina, la fludarabina, la citarabina, Ara-C, la 2-cloro-2'-desoxiadenosina, la tioguanina, un antiandrógeno, tal como la flutamida, el acetato de ciproterona o la bicalutamida,

el bortezomib, un derivado del platino, tal como el cisplatino o el carboplatino, el clorambucil, el metotrexato y el rituximab.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con agentes antiangiogénicos, tales como el avastin, el axitinib, DAST, el recentin, el sorafenib o el sunitinib. Dentro del alcance de la invención también se incluyen las combinaciones con inhibidores de los proteasomas, con inhibidores de mTOR, con agentes antihormonales o con agentes esteroidales inhibidores de las enzimas metabólicas.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o una composición de la presente invención contribuirá a:

(1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,

(2) poder administrar menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,

(4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

(5) obtener una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,

(6) obtener un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anti-cáncer produzcan efectos de antagonismo.

Métodos para sensibilizar células a la radiación

En una forma de realización distinta de la presente invención, se puede usar un compuesto de acuerdo con la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de acuerdo con la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención. En un aspecto, la célula es tratada con al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

Por consiguiente, la presente invención también provee un método para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de acuerdo con la invención

en combinación con una terapia convencional de radiación.

La presente invención también provee un método para volver una célula más susceptible a la muerte celular, donde la célula es tratada con uno o más compuestos de acuerdo con la invención antes de tratar la célula para causar o inducir muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención, la célula es tratada con al menos un compuesto, o mediante al menos un método, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

En una forma de realización, se mata una célula mediante tratamiento de dicha célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con al menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN de utilidad en la presente invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con al menos un método que causa o induce daño en el ADN. Dichos métodos incluyen, pero en un

sentido no limitativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera inmediatamente después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula es in vitro. En otra realización, la célula es in vivo.

Tal como se mencionó con anterioridad, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden inhibir de manera

efectiva la quinasa MKNK-1, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, más particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente

invención está relacionada con un compuesto de la fórmula general (I) que es como se lo describe y se lo define en la presente, con un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente con una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o con una mezcla que lo comprende, que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad como las que se mencionaron con anterioridad.

Otro aspecto particular de la presente invención está relacionado con el uso de un compuesto de la fórmula general (I) que es como se lo describió con anterioridad, de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo comprende, en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención está relacionado con el uso de un compuesto de la fórmula general (I), que es como se lo describió con anterioridad, en la manufactura de una composición farmacéutica que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades que se mencionaron en dos párrafos precedentes son enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, o

bien son enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, lo que abarca, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

Tal como se lo emplea en la presente, el término “inapropiado”, particularmente en el contexto de una “respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria inapropiada”, preferiblemente hace referencia a una respuesta que es menor o mayor que la normal, que

está asociada a la patología de una enfermedad como las que se mencionan en la presente, que es responsable de dicha patología o que da como resultado patología.

Preferiblemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, donde dicha enfermedad es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos.

Método para tratar trastornos de hiperproliferación

La presente invención está relacionada con un método para usar los compuestos de acuerdo con la presente invención y composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este método comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus

metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, sin limitaciones, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductoivos masculinos incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductoivos femeninos incluyen, sin limitaciones, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no limitativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaringeo, orofaringeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en

humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término “tratando” o “tratamiento”, según se estableció en todo este documento de usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Métodos de tratamiento de trastornos por quinasas

La presente invención también provee métodos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de quinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero sin limitaciones, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma.

Las cantidades eficaces de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

La frase “actividad de quinasa aberrante” o “actividad

tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero en un sentido no limitativo, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

La presente invención también provee métodos para inhibir una actividad de quinasa, en especial de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos, prodrogas (por ejemplo: ésteres) de éste, y formas diaestereoisoméricas de éste. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.

Métodos de tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente invención también provee métodos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el

crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de premadurez (Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez et al. Invest. Opththalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis in-stent, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor provee una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a una angiogénesis mencionados previamente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

Dosis y administración

Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

La cantidad total de ingrediente activo que será administrada varía en general en el rango entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el “descanso de la

droga" durante el cual un paciente no recibe dosis de la droga por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferiblemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá

determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción de la droga, las combinaciones de droga y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden ser evaluados por aquellos versados en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferiblemente, la enfermedad que puede tratarse con el método mencionado es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar en particular en terapias y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento y metástasis de tumores, especialmente de los tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Aquellos versados en la técnica han de conocer métodos apropiados para analizar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en la presente sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayos biológicos

Se analizaron ejemplos de los compuestos en una o más

ocasiones mediante el uso de ensayos biológicos seleccionados. Cuando el análisis se realizó más de una vez, los datos se informan como el promedio o la mediana de los valores, donde

- el valor del promedio, que también se conoce como la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de ocasiones en las que se efectuó el análisis, y
- el valor de la mediana representa la cifra que se encuentra en el medio del grupo de valores ordenados de manera ascendiente o descendiente: si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio, mientras que si es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los compuestos de los ejemplos fuero sintetizados en una o más ocasiones. Cuando se los sintetizó más de una vez, los datos de los análisis biológicos representan los valores de los promedios o de las medianas, que se calcularon sobre la base de los conjuntos de datos que se obtuvieron al analizar los diversos lotes de síntesis.

Análisis de la quinasa MKNK1

La actividad inhibidora de MKNK1de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo MKNK1 TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante que comprendió la glutatión-S-transferasa (el

extremo N de la GST) y la quinasa MKNK1 humana completa (los aminoácidos 1-424, T344D, número de acceso BAA 19885.1), que habían sido expresadas en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarosa con glutatión, de Carna Biosciences (producto N° 02-145). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa MKNK1 en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitol 1,0 mM y 0,005% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (0,1 µM,

su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,06 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa MKNK1 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 0,05 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, N° 44921G, y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM, de Perkin-Elmer, producto N° AD0071), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22°C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Luego se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm,

después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie de 1:3,4), con cada concentración por duplicado, y el valor de la IC_{50} se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros.

Tabla 1. IC_{50} sobre MKNK1

Ejemplo	IC_{50} sobre MKNK1 (nM)
1	3
2	5
3	4
4	5
5	6

6	6
7	7
8	7
9	7
10	8
11	8
12	10
13	14
14	20
15	36
16	26
17	6
18	22
19	25
20	4
22	6
24	10
25	7
26	15
29	17
30	41
33	32
34	39
35	32
36	1
37	4

38	3
39	3
40	9
41	12
42	15
43	33
44	52
45	17
46	36
47	39
48	71
49	88
50	27
51	29
52	17
55	16
56	40
57	94
58	20
59	37
60	39
61	29
62	31
63	54
64	57

Análisis de la quinasa MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP

La actividad de inhibición de los compuestos de acuerdo con la presente invención sobre MKNK1 se determinó después de llevar a cabo una preincubación con MKNK1, en presencia de un nivel elevado de ATP, sobre la base de un análisis de TR-FRET, según se describe a continuación.

Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante que comprendió la glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y la quinasa MKNK1 humana completa (los aminoácidos 1-424, T344D, número de acceso BAA 19885.1), que habían sido expresadas en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarosa con glutatión, de Carna Biosciences (producto N° 02-145). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa MKNK1 en un amortiguador

de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitol 1,0 mM y 0,005% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 3,3 mM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 2 mM) y el sustrato (0,1 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,06 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 25 minutos. La concentración de la quinasa MKNK1 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 0,003 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, N° 44921G, y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM, de Perkin-Elmer, producto N° AD0071), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,1 % (p/v) de albúmina de suero

bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22°C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Luego se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie, aunque la concentración exacta varió en función de las pipetas que se emplearon), con cada

concentración por duplicado, y el valor de la IC_{50} se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros.

Tabla 2. IC_{50} sobre MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP

Ejemplo	IC_{50} sobre MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP (nM)
1	5
2	6
3	17
4	15
5	18
6	13
7	18
8	17
9	22
10	31
11	24
12	27
13	34
14	39
15	197
16	49
17	10
18	33
19	111

20	6
21	14
22	17
23	18
24	19
25	22
26	25
27	29
28	45
29	59
30	75
31	78
32	79
33	83
34	92
35	52
36	2
37	5
38	6
39	6
40	18
41	27
42	43
43	62
44	63
45	71

46	67
47	95
48	115
49	154
50	54
51	74
52	30
53	46
54	19

Análisis de la quinasa CDK2/CycE

La actividad inhibidora de CDK2/CycE de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo CDK2/CycE TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Las proteínas de fusión recombinantes GST, CDK2 humana, GST y CicE humana se adquirieron en ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). En particular, se trató de proteínas que habían sido expresadas en células de insectos (Sf9) y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarosa con glutatión. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlin, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que

comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa CDK2/CycE en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 25 minutos. La concentración de la quinasa PDGFRβ en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, N° 558389, y un anticuerpo anti-ratón

del tipo de la IgG LANCE 1,2 nM, que había sido marcado con EU-W1024, de Perkin-Elmer, producto N° AD0077, aunque en su lugar también puede usarse un anticuerpo anti-ratón del tipo de la IgG marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 100 mM que presentó un pH de 7).

La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22°C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Luego se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 µM y 0,1

nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie de 1:3,4), con cada concentración por duplicado, y el valor de la IC_{50} se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros.

Análisis de la quinasa PDGFRβ

La actividad inhibidora de PDGFRβ de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo PDGFRβ HTRF que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa PDGFRβ humana (los aminoácidos 561-1106), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (N° 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa PDGFRβ en un amortiguador

de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 2,5 mM y 0,01% (v/v) de Triton-X100, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,67 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa PDGFRβ en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 125 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XLent 200 nM, de Cis Biointernational, y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis

Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina- XLent y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XLent. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

Análisis de la quinasa Fyn

Como quinasa, se usó el dominio de la quinasa recombinante de la quinasa T-Fyn humana, que comprendióa una marca de His6 en el extremo C, que había sido expresado en células de insectos que habían sido infectadas con un baculovirus (de Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-KVEKIGEGTYGVV (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa T-Fyn en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotreitol 2 mM, 0,1% (p/v) de albúmina de suero bovino y 0,03% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2 µM, su concentración final en el

volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1,2 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa Fyn en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de 0,13 nM. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XL 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, y un quelato de PT66-Eu 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 125 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina- XL y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF,

por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores.

Análisis de la quinasa Flt4

La actividad inhibidora de Flt4 de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo Flt4 TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa Flt4 humana (los aminoácidos 799-1298), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la

quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (con el extremo C en forma de amida, de Biosyntan, Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa Flt4 en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 2 mM, 0,01% (v/v) de Triton-X100 (Sigma), EGTA 0,5 mM y β-fosfo-glicerol 5 mM) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,67 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa Flt4 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica de la

enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 120 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM, de Cis Biointernational, y un criptato de PT66-Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un criptato de terbio, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22ºC para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina- XL665 y el criptato de PT66-Tb. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el criptato de PT66-Tb hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Normalmente, los compuestos

de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

Análisis de la quinasa TrkA

La actividad inhibidora de TrkA de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo TrkA HTRF que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa TrkA humana (los aminoácidos 443-796), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (N° 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2

µl de una solución de la quinasa TrkA en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió MOPS/HCl 8 mM, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 1 mM, 0,01% (v/v) de NP-40 (de Sigma) y EDTA 0,2 mM) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,27 µg/ml, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1,36 µg/ml, es decir, aproximadamente 30 nM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un período de reacción de 60 minutos. La concentración de la quinasa TrkA en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 20 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM, de Cis Biointernational, y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer,

aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL665 y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado

para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

Análisis de la fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209

El análisis de la fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 se emplea para determinar la fosforilación endógena en los lisados celulares eIF4E. Con la tecnología AlphaScreen SureFire, es posible detectar las proteínas fosforiladas en los lisados celulares. En este análisis, se capturan complejos de anticuerpos en forma de sándwich, que solamente pueden formarse en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), con las esferas donantes y aceptoras de AlphaScreen, de manera tal que se localizan prácticamente en el mismo sitio. La excitación de las esferas donante da como resultado la liberación de moléculas de oxígeno individuales, lo a su vez que desencadena una cascada de transferencia de energía en las esferas aceptoras que se traduce en la emisión de luz a 520-620 nm.

Análisis Surefire EIF4e AlphaScreen en células A549, con una estimulación con 20% de FCS

En este análisis, se emplearon los conjuntos de elementos de análisis AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K y AlphaScreen ProteinA (para determinar las proteínas de 10 K), de Perkin Elmer.

El primer día, se sembraron 50000 células A549 en una placa de 96 cavidades, con 100 µl del medio de cultivo por cavidad (se trató de un medio F12 de DMEM/Hams, con

glutamina estable y 10% de FCS), y se realizó una incubación a 37°C. Una vez fijadas las células, el medio se cambió por un medio de privación (que fue un medio DMEM con 0,1% de FCS, sin glucosa, con glutamina y con la adición de 5 g/l de maltosa). El segundo día, los compuestos de prueba fueron sometidos a una serie de diluciones en 50 µl del medio de privación, con una concentración final DMSO de 1%, para luego aplicarlos sobre las células A549 en las placas de prueba, en una concentración final que varió entre 10 nM y 10 µM, en función de su actividad. Las células tratadas fueron incubadas a 37°C durante 2 horas. Se agregaron 37 µl de FCS a las cavidades (de manera tal de obtener una concentración final de FCS de 20%) durante 20 minutos. Posteriormente, se removió el medio y se lisaron las células mediante la adición de 50 µl del amortiguador de lisis. Las placas se agitaron nuevamente en un agitador para placas durante 10 minutos. Después de llevar a cabo la lisis durante 10 minutos, se transfirieron 4 µl del lisado a una placa de 384 cavidades (que fue una placa Proxiplate, de Perkin Elmer) y se agregaron 5 µl de un amortiguador de reacción que estuvo combinado con una mezcla que comprendió el amortiguador de activación y las esferas aceptoras de AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A y se agitaron suavemente en un agitador para placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se agregaron 2 µl de un amortiguador de dilución que comprendió las esferas donantes de AlphaScreen bajo una

iluminación tenue, se sellaron las placas nuevamente con una película adhesiva TopSeal-A y se las cubrió con papel de aluminio. Se llevó a cabo una incubación adicional durante 2 horas, con agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se analizaron con un lector EnVision (de Perkin Elmer), mediante el uso del programa de AlphaScreen. Cada punto de datos (cada dilución de los compuestos) se analizó por triplicado.

El valor de la IC_{50} se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros.

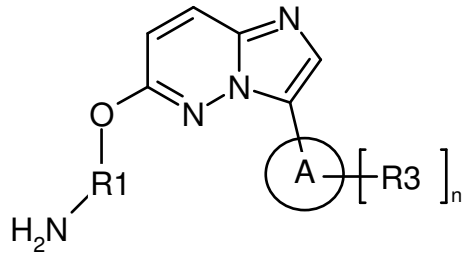
Para aquellos versados en la técnica, ha de resultar evidente la posibilidad de poner en práctica análisis de otras quinasas MKNK-1 de manera análoga, mediante el uso de los reactivos apropiados.

De esta manera, puede concluirse que los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de manera eficaz una o más quinasas MKNK-1, por lo que son apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, más particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una

proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

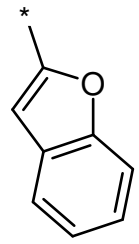
en donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_1-C_6-alquilo lineal-O-C_1-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, un C_3-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_3-C_6-cicloalquilo o un C_3-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R’,-C(=O)N(R’)R’’, -C(=O)OH, -C(=O)O’, $-NH_2$, -NHR’, -N(R’)R’’, -N(H)C(=O)R’, -N(R’)C(=O)R’, -N(H)S(=O)R’, -N(R’)S(=O)R’, -N(H)$S(=O)_2$R’, -N(R’)$S(=O)_2$R’, -N=S(=O)(R’)R’’, -OH, C_1-C_6-

alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'';

A representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)$_2$R', -N(R')S(=O)$_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-

$C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)O'$, $-N(R')C(=O)O'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

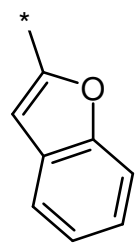
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R1 representa un grupo C_2-C_6-alquilo lineal, un C_1-C_6-alquilo lineal-O-C_1-C_6-alquilo lineal, un C_3-C_6-alquilo ramificado, un C_3-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_3-C_6-cicloalquilo o un C_3-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-

cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$;

(A) representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros,

arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)O', -NH_2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH_2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH_2, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', -NO_2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)$S(=O)_2$R', -N(R')$S(=O)_2$R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C_1-C_6-alquil-S-, -S(=O)R', -$S(=O)_2$R', -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NHR', -$S(=O)_2$N(R')R'', - S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

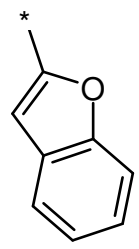
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_1-C_5-alquilo lineal-O-C_1-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, un C_4-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_4-C_6-cicloalquilo o un C_4-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-

haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, heteroarilo, heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$;

(A) representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-

cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)O'$, $-N(R')C(=O)O'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

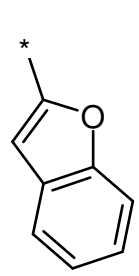
o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_1-C_5-alquilo lineal-O-C_1-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, un C_4-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_4-C_6-cicloalquilo o un C_4-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo $-NH_2$, C_1-C_6-alquilo, un C_2-C_6-alquenilo, un C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo , arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, un heteroarilo, o un heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R;

A representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, -OH, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(H)R',-C(=O)N(R')R'', -C(=O)O', $-NH_2$, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', $-N(H)C(=O)NH_2$, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', $-N(R')C(=O)NH_2$, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)O', -N(R')C(=O)O', $-NO_2$, -

$N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-haloalcoxi-, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C_1-C_6-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R' y R'' representan, en forma independiente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo;

n representa el entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

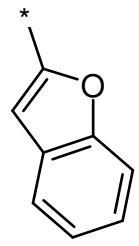
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:

R1 representa un grupo C_2-C_5-alquilo lineal, un C_1-C_5-alquilo lineal-O-C_1-C_5-alquilo lineal, un C_3-C_5-alquilo ramificado, un C_4-C_6-cicloalquilo, un C_1-C_6-alquilo lineal-C_4-C_6-cicloalquilo o un C_4-C_6-cicloalquil-C_1-C_6-alquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo $-NH_2$, C_2-C_6-alquenilo, un C_3-C_{10}-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, un grupo heteroarilo, o un

heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R;

A representa un grupo:



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_6-alquilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi;

n representa el entero 0 o 1;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-{[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}butan-1-amina;

trans-3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

cis-3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

3-{[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-

6-il]oxi}propan-1-amina;

2-{[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina;

2-{[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina;

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina;

4-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}butan-1-amina;

3-{[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-metilbutan-1-amina;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina;

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

4-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-metilbutan-2-amina;

(2*R*)-2-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

(2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-feniletanamina;

(1*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina;

(1*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina;

(1*S*)-2-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina;

1-(*trans*-3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutil)metanamina;

2-(2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etoxi)etanamina;

trans-3-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)ciclobutanamina;

(1*R*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclohexanamina;

(1*S*,2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclopentanamina;

sal de ácido fórmico de (1*S*,2*R*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclopentanamina

sal de ácido fórmico de 2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-fenilpropan-1-amina

1-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)ciclobutanamina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}hex-5-en-1-amina;

1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-metilpropan-2-amina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-ciclopropiletanamina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-

3-(morfolin-4-il)propan-1-amina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanamina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-4-metilpentan-1-amina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1,3-diamina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-(tetrahidrofurano-3-il)etanamina;

trans-3-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

trans-3-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

trans-3-{[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

trans-3-{[3-(5-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-metilpropan-1-amina;

1-Ciclopropil-2-{[3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina;

(2*R*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina;

(2*R*)-1-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina;

1-[3-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)oxetan-3-il]metanamina;

(2*S*)-1-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina;

(1*S*)-2-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina;

(2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

(2*R*)-2-{[3-(7-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

(2*R*)-2-{[3-(5-Metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-fenilpropan-2-amina;

1-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)ciclopropanamina;

3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-fenilpropan-1-amina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina;

2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(piridin-4-il)propan-1-amina;

(2R)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-2-(piridin-3-il)etanamina;

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-2-(4-fluorofenil)etanamina;

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-2-(piridin-2-il)etanamina;

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-

2-(3-isopropoxifenil)etanamina;

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina;

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-2-(2,4-difluorofenil)etanamina;

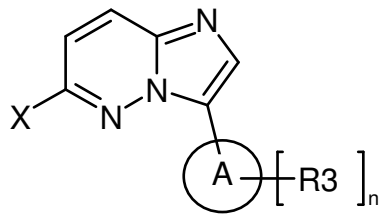
(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(4-fluorofenil)etanamina;

(1S)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(4-clorofenil)etanamina;

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(piridin-3-il)etanamina; y

2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-1-(piridin-3-il)etanamina.

7. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho método comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (V):

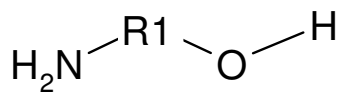


(V)

en donde A, R3 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y X representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato

como por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo,

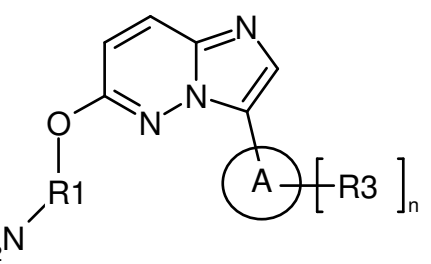
con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en donde R1 se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*,

dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en donde A, R1, R3 y n se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal aceptable

farmacéuticamente del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una combinación farmacéutica que comprende

- uno o más primeros ingredientes activos que se seleccionan entre un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y
- uno o más segundos ingredientes activos que se seleccionan entre los agentes quimioterapéuticos anticancerígenos.

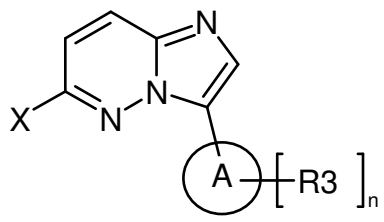
11. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo comprende, en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

12. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo comprende, en la elaboración de un medicamento que es de utilidad en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, 11 ó 12, donde dicha enfermedad es una enfermedad que está

relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, más particularmente donde la enfermedad que está relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos, por ejemplo, una leucemia, un síndrome mielodisplástico, un linfoma maligno, un tumor en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, un tumor en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, un tumor gastrointestinal, un tumor endocrino, un tumor mamario, un tumor ginecológico de otro tipo, un tumor urológico, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, un tumor en la piel, un sarcoma o una metástasis de éstos.

14. Un compuesto de la fórmula general (V)



(V),

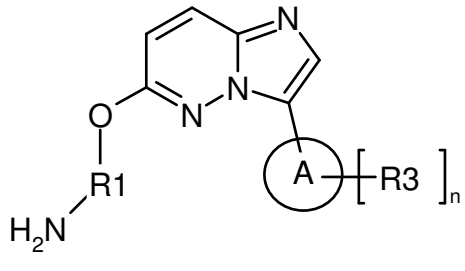
donde A, R3 y n son como se los definió para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y X representa un grupo saliente, tal como un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en la elaboración de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

IMIDAZOPIRIDAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINO

RESUMEN

Compuestos que son imidazopiridazinas sustituidas con amino de acuerdo con la fórmula general (I),



(I),

donde A, R1, R3 y n son como se los define en las reivindicaciones. Métodos para elaborar dichos compuestos. Composiciones y combinaciones farmacéuticas que los comprenden. Su uso en la manufactura de una composición farmacéutica que es útil en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, particularmente de un trastorno hiperproliferativo y/o de un trastorno relacionado con la angiogénesis, como un agente individual o en combinación con otros ingredientes activos.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
04 March 2014 (04.03.2014)

Applicant's or agent's file reference
BHC113071-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/067264

International filing date *(day/month/year)*
05 September 2012 (05.09.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
PÜHLER, Florian
Jules-Verne-Str. 50
14089 Berlin
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
PUEHLER, Florian
303 Third Square #6115
Cambridge, MA 02142
United States of America

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Moussa Huynh
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
BHC113071-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/067264	05/09/2012	06/09/2011
Applicant		
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/067264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/5025
ADD. A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/147646 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; PRIEN OLAF [DE]; EIS KNUT [DE]; BADER B) 27 December 2007 (2007-12-27) Formula I; Reaction scheme page 16; claims 1,12-16; examples 69,147,191,315	1-9, 11-15
X	US 2007/093490 A1 (PRIEN OLAF [DE] ET AL) 26 April 2007 (2007-04-26)	14
A	table 5, examples 5.28, 5.99, 5.250; claims 1,13, 14, 18, 19	1-13,15
X	WO 2008/030579 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; DURAND-REVILLE THOMAS [US]; JEWELL CHARLES [US];) 13 March 2008 (2008-03-13) Formula I; paragraphs [0011], [0033], [0039], [0045], [0046], [0051], [0052], [0128], [0129]; claims 1,29,31	1-6,8-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2012	18/12/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rudolf, Manfred

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/067264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007147646 A1	27-12-2007	CA 2656413 A1	27-12-2007
		DE 102006029447 A1	27-12-2007
		EP 2044071 A1	08-04-2009
		JP 2009541241 A	26-11-2009
		US 2009093475 A1	09-04-2009
		WO 2007147646 A1	27-12-2007
US 2007093490 A1	26-04-2007	NONE	
WO 2008030579 A2	13-03-2008	AU 2007292924 A1	13-03-2008
		CA 2663091 A1	13-03-2008
		CN 101594909 A	02-12-2009
		EP 2063962 A2	03-06-2009
		JP 2010502716 A	28-01-2010
		US 2011021513 A1	27-01-2011
		WO 2008030579 A2	13-03-2008