SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-237923- -00000-0000
Fecha: 2013-10-07 16:46:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios 45

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: IMIDAZOPIRIDAZINAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA AKT

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania. Müllerstrasse 178, 13353 Berlin Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Octubre de 2013

P2013/000184

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-237923- -00000-0000
Fecha: 2013-10-07 16:46:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000184**

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, BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania. Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE)
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 PÁGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/056300 Fecha Abril 05, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/136776 A1 Fecha Octubre 11,2012

(6) **Título (54)** **IMIDAZOPIRIDAZINAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA AKT**

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
US	Abril 07, 2011	61/472,732

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones. 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/EP2012/056300

Lars BÄRFACKER
Walter-Flex-Str. 29,
46047 Oberhausen,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

William Johnston SCOTT
210 Saddle Hill Drive
Guilford, CT 06437,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Andrea HÄGEBARTH
An den Eldenaer Höfen 13,
10247 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

INCE Stuart
Katteweg 27a,
14129 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Británica

REHWINKEL Hartmut
Blücherstr. 13,
10961 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Oliver POLITZ
Steenerbuschstr. 73,
16341 Panketal OT Zepernick,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Roland NEUHAUS
Lauenburger Str. 28,
12157 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

BRIEM Hans
Emser Str. 3,
10719 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

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

5

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0083193

Bogotá D.C., Agosto 21 de 2013 - 15:53:17

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	522598823	21/08/2013	14.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-237923- -00000-0000
Fecha: 2013-10-07 16:46:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA ***RELACIÓN DE ANEXOS***	
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 10 / 07 / AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13- 237923 -	0	7
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 C.D ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 11 ARCHIVOS; 11 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMIS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-237923- -00000-0000
Fecha: 2013-10-07 16:46:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 15

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAI

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

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 **P2013/000184**

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, BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania. Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE)
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 PÁGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/056300 Fecha Abril 05, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/136776 A1 Fecha Octubre 11,2012

6

Título (54) **IMIDAZOPIRIDAZINAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA AKT**

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
US	Abril 07, 2011	61/472,732

9

Comprobante de pago No. 13- **Fecha**

10 **ANEXOS**

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso.
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones. 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/EP2012/056300

Lars BÄRFACKER
Walter-Flex-Str. 29,
46047 Oberhausen,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

William Johnston SCOTT
210 Saddle Hill Drive
Guilford, CT 06437,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Andrea HÄGEBARTH
An den Eldenaer Höfen 13,
10247 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

INCE Stuart
Katteweg 27a,
14129 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Británica

REHWINKEL Hartmut
Blücherstr. 13,
10961 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Oliver POLITZ
Steenerbuschstr. 73,
16341 Panketal OT Zepernick,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Roland NEUHAUS
Lauenburger Str. 28,
12157 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

BRIEM Hans
Emser Str. 3,
10719 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

BÖMER Ulf
Leipziger Str. 49,
16548 Glienicke,
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

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

ACTUACION NOTARIAL

LEY 404

ESCRIBANA MARIA SILVINA LASARTE

Pco 911316.

N 014090248

FOLIO 444.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO DIECISÉIS.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER PHARMA AKTIENGESELLS-CHAFT.- ----------

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **CINCO** de **SEPTIEMBRE** del año **DOS MIL ONCE**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **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, Clave Única de Identificación Tributaria número 27-20383892-27, domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, 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 PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT"**, con domicilio en Muellerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 1° de Agosto de 2011 en dicho país, un Poder, el cual mediante Escritura número 115, del día de la fecha otorgada ante mí, al folio 441, protocolo corriente de este Registro Notarial 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 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 **Carlos Reinaldo OLARTE** y/o **Juan Guillermo MOURE PÉREZ,** al sólo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER PHARMA AKTIENGESELLS-CHAFT"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que correspondan y realicen los actos enume-

N 014090248

rados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 441.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO QUINCE.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ..., el día CINCO de SEPTIEMBRE del año DOS MIL ONCE, ante mí ..., Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, 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, ..., domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, 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 Berlín, Alemania, el 1° de Agosto de 2011, por la Sociedad "BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Muellerstrasse 178, 13353, Berlín, 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 idioma 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 Liliana Carlota Spitzer de Córdoba.- 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 Pharma Aktiengesellschaft domiciliados en Muellerstrasse 178 13353 Berlín - 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 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

N 014090249

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:) ppa Dr. Walter Klose (Sigue texto en idioma inglés). Sigue otra firma ilegible (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut (Sigue texto en idioma inglés)".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hojas adjuntas constan: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada por el Abogado Stefan Röhnisch, representante legal del Escribano de Berlín, Alemania, Dimitri Rempen; y b) La respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Abogado (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania, Doctor Gerwing.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PÚBLICA.- Adjunto a un Poder redactado en idioma español consta: Registro Notarial Nº R 333/2011.- He aclarado la prohibición de colaboración en el sentido del art. 3 inc. 1 Nº 7 de la ley alemana de certificaciones. Los interesados han contestado por la negativa a la pregunta en cuanto a una actuación previa en el sentido de dicha ley.- Certifico la autenticidad de las firmas estampadas en mi presencia de: a) Sr. Dr. Walter Klose, nacido el 26.12.1952, y b) Sra. Dra. Christiane Noeske-Jungblut, nacida el 26.06.1957, - ambos de mi conocimiento y con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstraße 178 - Al mismo tiempo certifico que, habiendo visto en el día de la fecha el registro electrónico de comercio, del Juzgado de Primera Instancia de Charlottenburg respecto del número inscripción HR B 283, que la empresa Bayer Pharma Aktiengesellschaft, con sede en Berlín, está inscripta con el citado número ante el Registro de Comercio y que la precitada Sra. Dra. Noeske-Jungblut y el precitado Sr. Dr. Klose están autorizados a firmar en forma conjunta en calidad de apoderados para representar a la empresa Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Berlín.- Firmado en Berlín el 1.08.2011 por el representante del Escribano. Consta un

sello adherido - ... - Firmado en Berlín el 1.08.2011 por el representante del Escribano.- Adjunto: Apostilla (Convention de La Haye du 5 octobre 1961).- 1. País: República Federal Alemana.- El presente documento – 2. Está firmado por el abogado Stefan Röhnisch – 3. En su calidad de representante legal del Escribano en Berlín Dimitri Rempen – 4. Estando provisto con el sello del Escribano – Confirmado – 5. En Berlín 6. El 5.08.2011 - 7. por el Presidente del Juzgado Regional en Berlín - 8. bajo el número 9101a E-F 6352/11 - 9. Sello – Consta un sello adherido.- 10. Firma – Consta firma (aclarada) del Juez del Juzgado Regional, Dr. Gerwing.- ES TRADUCCIÓN FIEL al idioma español de la parte pertinente del documento adjunto en idioma alemán que he tenido a la vista, la que sello y firmo en Buenos Aires el 29.08.2011.- Hay una firma ilegible.- Hay un sello que dice: "Liliana C. Spitzer – Mat. 502 – Traductora Pública – Inglés - Alemán – Mac. F. 233 – T. IV – Nac. F. 232 - T. IV – Prov. F. 177 – T. V – Roque s. Peña 1690 – Tel. 4790-8588 - Olivos".- 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 Nº 70221/11. Sigue una firma ilegible: Sergio Alejandro Iervasi".- ES COPIA FIEL, doy fe.- ...- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A.- 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. ...-".- **ES COPIA**

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTILLA
110906 116556
06/09/2011 10:29:15

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
110906 477202
06/09/2011 10:29:15

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

N 014090250

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.- **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 444 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 014090248 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA NACIONAL
MARIA SILVINA LASARTE

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

LEGALIZACION

LEY 404

L 010347255

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 N°** 110906477202/0 **La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

Buenos Aires, Martes 6 de Septiembre de 2011

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

ESC. MARIA CRISTINA ESTER MOORE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

SERIE A 0037952

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 MARIA CRISTINA ESTER MOORE
3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA
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 06/09/2011
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: 110906116556
9. Sello/Timbre: COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA
10. Firma

Esc. MARIA BELEN OVIEDO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 October 2012 (11.10.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/136776 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/EP2012/056300

(22) **International Filing Date**:
5 April 2012 (05.04.2012)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
61/472,732 7 April 2011 (07.04.2011) US

(71) **Applicants** *(for all designated States except US)*: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE). **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants** *(for US only)*: **BÄRFACKER, Lars** [DE/DE]; Walter-Flex-Str. 29, 46047 Oberhausen (DE). **SCOTT, William** [US/DE]; Alsterweg 50, 14167 Berlin (DE). **HÄGEBARTH, Andrea** [DE/DE]; Antonstraße 33, 13347 Berlin (DE). **INCE, Stuart** [GB/DE]; Katteweg 27a, 14129 Berlin (DE). **REHWINKEL, Hartmut** [DE/DE]; Blücherstr. 13, 10961 Berlin (DE). **POLITZ, Oliver** [DE/DE]; Steenerbuschstr. 73, 16341 Panketal OT Zepernick (DE). **NEUHAUS, Roland** [DE/DE]; Lauenburger Str. 28, 12157 Berlin (DE). **BRIEM, Hans** [DE/DE]; Emser Str. 3, 10719 Berlin (DE). **BÖMER, Ulf** [DE/DE]; Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke (DE).

(74) **Common Representative**: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10, Geb.: 4865, 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, 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.

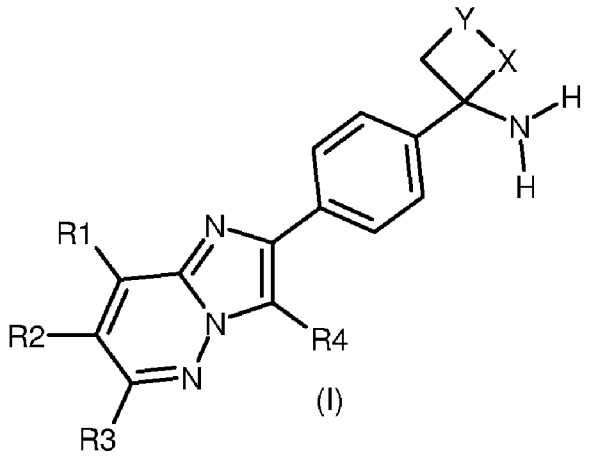
(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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).

Published:

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

WO 2012/136776 A1

(54) **Title**: IMIDAZOPYRIDAZINES AS AKT KINASE INHIBITORS



(57) **Abstract**: Imidazopyridazines of formula (I) a process for their production and the use thereof.

IMIDAZOPYRIDAZINES AS AKT KINASE INHIBITORS

Field of application of the invention

The invention relates to substituted Imidazopyridazines, a process for their production and the use thereof.

Known technical background

Cancer is the second most prevalent cause of death in the United States, causing 450,000 deaths per year. While substantial progress has been made in identifying some of the likely environmental and hereditary causes of cancer, there is a need for additional therapeutic modalities that target cancer and related diseases. In particular there is a need for therapeutic methods for treating diseases associated with dysregulated growth / proliferation.

Cancer is a complex disease arising after a selection process for cells with acquired functional capabilities like enhanced survival / resistance towards apoptosis and a limitless proliferative potential. Thus, it is preferred to develop drugs for cancer therapy addressing distinct features of established tumors.

One pathway that has been shown to mediate important survival signals for mammalian cells comprises receptor tyrosine kinases like platelet-derived growth factor receptor (PDGF-R), human epidermal growth factor 2/3 receptor (HER2/3), or the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R). After activation the respectives by ligand, these receptors activate the phoshatidylinositol 3-kinase (Pi3K)/Akt pathway. The phoshatidylinositol 3-kinase (Pi3K)/Akt protein kinase pathway is central to the control of cell growth, proliferation and survival, driving progression of tumors. Therefore within the class of serine-threonine specific signalling kinases, Akt (protein kinase B; PKB) with the isoenzmyes Akt1 (PKBα), Akt2 (PKB ß) and Akt3 (PKB γ) is of high interest for therapeutic intervention. Akt is mainly activated in a Pi3-kinase dependent manner and the activation is regulated through the tumor suppressor PTEN (phosphatase and tensin homolog), which works essentially as the functional antagonist of Pi3K.

The Pi3K/Akt pathway regulates fundamental cellular functions (e.g. transcription, translation, growth and survival), and is implicated in human diseases including diabetes and cancer. The pathway is frequently overactivated in a wide range of tumor entities like breast and prostate carcinomas. Upregulation can be due to overexpression or constitutively activation of receptor tyrosine kinases (e.g. EGFR, HER2/3), which are upstream and involved in its direct activation, or gain- or loss-of-function mutants of some of the components like loss of PTEN. The pathway is targeted by genomic alterations including mutation, amplification and rearrangement more frequently than any other pathway in human cancer, with the possible exception of the p53 and retinoblastoma pathways. The alterations of the Pi3K/Akt pathway trigger a cascade of biological events, that drive tumor progression, survival, angiogenesis and metastasis.

Activation of Akt kinases promotes increased nutrient uptake, converting cells to a glucose-dependent metabolism that redirects lipid precursors and amino acids to anabolic processes that support cell growth and proliferation. These metabolic phenotype with overactivated Akt lead to malignancies that display a metabolic conversion to aerobic glycolysis (the Warburg effect). In that respect the Pi3K/Akt pathway is discussed to be central for survival despite unfavourable growth conditions such as glucose depletion or hypoxia.

A further aspect of the activated PI3K/Akt pathway is to protect cells from programmed cell death ("apoptosis") and is hence considered to transduce a survival signal. By acting as a modulator of anti-apoptotic signalling in tumor cells, the Pi3K/Akt pathway, particularly Akt itself is a target for cancer therapy. Activated Akt phosphorylates and regulates several targets, e.g. BAD, GSK3 or FKHRL1, that affect different signalling pathways like cell survival, protein synthesis or cell movement. This Pi3K/Akt pathway also plays a major part in resistance of tumor cells to conventional anti-cancer therapies. Blocking the Pi3K/Akt pathway could therefore simultaneously inhibit the proliferation of tumor cells (e.g. via the inhibition of the metabolic effect) and sensitize towards pro-apoptotic agents.

Akt inhibition selectively sensitized tumor cells to apoptotic stimuli like Trail, Campthothecin and Doxorubicin. Dependent on the genetic background /

molecular apperations of tumors, Akt inhibitors might induce apoptotic cell death in monotherapy as well.

Thus Akt seems to be a suitable target for the treatment of cancer.

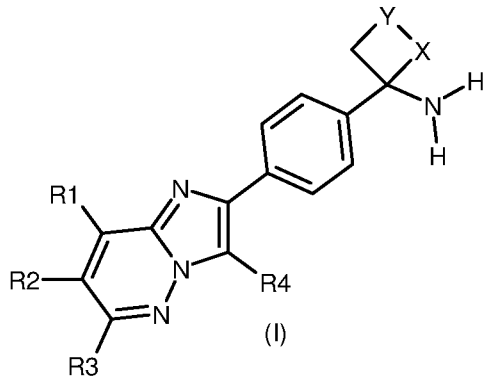
Various publications exist relating to Akt inhibiting compounds such as e.g. WO 2009/148887, WO 2009/148916, WO2010104933, WO2010114780, WO2011033265.

In a recent disclosure, Y. Li et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 834-836 and cited references therein) detail the difficulty in finding optimal Akt inhibitors. The potential application of Akt inhibitors in multiple disease settings, such as for example, cancer, makes the provision of new Akt inhibitors to those currently available highly desirable.

Description of the invention

A solution to the above problem is the provision of alternative Akt inhibitors. It has now been found that the new Imidazopyridazine compounds, which are described in detail below, are Akt inhibitors suitable for the treatment of cancer..

In accordance with a first aspect, the invention relates to compounds of formula (I)



(I)

in which

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), NHS(O)$_2$R11, NHC(O)NHR11 ,-S(O)$_n$-1-6C-alkyl, -S(O)$_2$NR5R6 or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-

cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,

wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)$_2$R11, 3-7-cycloalkyl, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R2 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), NHS(O)$_2$R11, NHC(O)NHR11 ,-S(O)$_n$-1-6C-alkyl, -S(O)$_2$NR5R6 or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,

wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)$_2$R11, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHS(O)$_2$R11, NHC(O)NHR11 , - S(O)$_n$-1-6C-alkyl, -S(O)$_2$NR5R6 or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-6C-alkyl), 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,

wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)$_2$R11, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R8 is hydrogen, 1-6C-alkyl which optionally is substituted with hydroxy,

R9 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

X, Y is CH_2;

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

In accordance with a second aspect, the invention relates to compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,-$S(O)_n$-1-6C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R2 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,-$S(O)_n$-1-6C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-

heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2$R11, NHC(O)NHR11 , -$S(O)_n$-1-6C-alkyl, -$S(O)_2$NR5R6 or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R8 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R9 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

X, Y is CH_2;

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

Another aspect of the invention relates to compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,- $S(O)_n$-1-3C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, - $NHS(O)_2R11$, 3-6-cycloalkyl, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R2 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), NHC(O)(1-3C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,- $S(O)_n$-1-3C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, - $NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-3C-alkyl, - $S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-3C-alkyl), 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,

wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R8 is hydrogen, 1-3C-alkyl which optionally is substituted with hydroxy,

R9 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

X, Y is CH_2;

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

Another aspect of the invention relates to compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alkyl), or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, -C(O)OR10, 3-6-cycloalkyl, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R2 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), NHC(O)(1-3C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,-$S(O)_n$-1-3C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-

heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), $NHS(O)_2$R11, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-3C-alkyl, - $S(O)_2$NR5R6 or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-3C-alkyl), 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R8 is hydrogen, 1-3C-alkyl which optionally is substituted with hydroxy,

R9 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

X, Y is CH_2;

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

A further aspect of the invention relates to compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is OR7;

R2 is hydrogen,

R3 is C(O)NR8R9, C(O)OR8, halogen, 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R7 is 1-4C-haloalkyl,

R8 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R9 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

X, Y is CH_2;

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

A further aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1,

wherein

R1 is hydrogen, 1-4C-alkoxy,

R2 is hydrogen,

R3 is C(O)NH_2, C(O)OR8, halogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R7 is 1-4C-haloalkyl,

R8 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R9 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

X, Y is CH_2

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I)

wherein

R1 is hydrogen, methoxy, ethoxy,

R2 is hydrogen,

R3 is $C(O)NH_2$, C(O)OR8, 1-3C-alkyl, bromine, methoxy, ethoxy,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R7 is 1-4C-haloalkyl,

R8 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R9 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

X, Y is CH_2

n is 0, 1, 2; or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer

A further aspect of the invention are compounds of formula (I)

wherein

R1 is hydrogen, 1-3C-alkoxy,

R2 is hydrogen

R3 is 1-3C-alkyl 1-3C-alkoxy, halogen, trifluoromethyl, C(O)NH2, COOR8,

R4 is phenyl

R8 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

X, Y is CH2

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I)

wherein

R1 is hydrogen, hydroxyl, amino, methoxy, ethoxy, butoxy, pyridine-3-yl, pyridine-4-yl, pyrazol-3-yl, 1-methyl-pyrazol-3-yl, imidazole-2-yl, methyl, propyl, -O-(CH_2)-O-CH_3, -O-CH_2-phenyl, -O-CH_2-cyclopropyl, -C(O)OCH_3, -C(O)-$NHCH_3$, -C(O)-NH_2, 4-fluoro-phenyl, -(CH_2)$_2$-C(O)OCH_3, cyclopropyl, -NH-C(O)CH_3,

R2 is hydrogen, methyl,

R3 is hydrogen, hydroxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, -O-CH_2-C(O)OCH_3, -S-CH_3, -SO_2-CH_3, bromine, chlorine, trifluoromethyl, C(O)NH_2, COOH,C(O)OCH_3, C(O)OCH_2CH_3, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$, C(O)N(CH_3)$_2$, C(O)NH(CH_2)$_2$-OH, -CH=CH_2, 4-fluoro-phenyl, NHC(O)CH_3, NHC(O)CF_3, NH-SO_2-CH_3, C(O)CH_3,

R4 is phenyl

X, Y is CH2

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I)

wherein

R1 is hydrogen, methoxy,

R2 is hydrogen

R3 is methyl, ethyl, methoxy, bromine, trifluoromethyl, C(O)NH_2, COOH, C(O)OCH_3, C(O)OCH_2CH_3,

R4 is phenyl

X, Y is CH2

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

In one aspect of the invention compounds of formula (I) as described above are selected from the group consisting of:

1-[4-(6-Methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-[4-(6-Ethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-{4-[3-Phenyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
Ethyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxamide
1-[4-(6-Methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(6-bromo-8-methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxylic acid
1-[4-(6,8-dimethyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-[4-(8-Methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
1-[4-(6-Ethyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanami
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine HCl salt

1-[4-(6,8-Diethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(6-Chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-[4-(8-Methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-{4-[6-Chloro-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[3-Phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Ethyl-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-{4-[6-Chloro-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Chloro-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(3-Phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-{4-[3-Phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(2-methoxyethoxy)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-{4-[8-(Benzyloxy)-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(6-Chloro-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxylate

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-8-ol
1-{4-[6-(4-Fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6,8-dicarboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amine
1-{4-[6-(Methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}acetamide
N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Methylsulfonyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}-2,2,2-trifluoroacetamide
1-[4-(6-Bromo-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-{4-[6,8-Bis(4-fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}ethanone
1-{4-[8-(4-Fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}methanesulfonamide
1-[4-(6-Chloro-8-cyclopropyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(3-Phenyl-8-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-8-amine
N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-8-yl}acetamide
1-[4-(6-Chloro-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-7,8-dimethyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-[4-(6-Methoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-{4-[7,8-Dimethyl-6-(methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(6-Ethoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
tert-Butyl {1-[4-(8-acetamido-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(1H-imidazol-2-yl)-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxamide

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(cyclopropylmethoxy)-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-ethyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N,N-dimethyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
Methyl 3-{2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}propanoate
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Methoxy-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(6,8-Diethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(8-Butoxy-6-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(6-Ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-ol

Methyl ({2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo-[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)acetate

One aspect of the present invention are the compounds disclosed in the examples as well as the intermediates, especially a compound of general formula (II) shown below in scheme 1, as used for their synthesis.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alkyl), or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl,

wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, -C(O)OR10, 3-6-cycloalkyl, 3-6C-heterocyclyl, aryl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alkyl), or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, heteroaryl,

wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, -C(O)OR10, 3-6-cycloalkyl, aryl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alkyl), or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, -C(O)OR10, 3-6-cycloalkyl, 3-6C-heterocyclyl, aryl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alkyl), or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, -C(O)OR10, 3-6-cycloalkyl, 3-6C-heterocyclyl, aryl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is hydrogen, -C(O)NH(1-3C-alkyl), -C(O)NH2 or a group selected from 1-6C-alkoxy, heteroaryl which are optionally substituted with 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R1 is 1-6C-alkoxy, preferably 1-4-alkyoxy, especially methoxy.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R2 is hydrogen.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11, - $S(O)_n$-1-6C-alkyl, - $S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-

6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-6C-alkyl), 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)$_2$R11, 3-7C-heterocyclyl, aryl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein
R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), NHS(O)$_2$R11, NHC(O)NHR11 , - S(O)$_n$-1-3C-alkyl, -S(O)$_2$NR5R6 or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-3C-alkyl), 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)$_2$R11, 3-6C-heterocyclyl, aryl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein
R3 is hydrogen, hydroxy, amino, bromine, methoxy, ethoxy, butoxy, pyridine-3-yl, pyridine-4-yl, pyrazol-3-yl, 1-methyl-pyrazol-3-yl, imidazole-2-yl, methyl, propyl, -O-(CH_2)-O-CH_3, -O-CH_2-phenyl, -O-CH_2-cyclopropyl, -C(O)OCH_3, -C(O)-NHCH_3, -C(O)-NH_2, 4-fluoro-phenyl, -(CH_2)$_2$-C(O)OCH_3, cyclopropyl, -NH-C(O)CH_3,

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R3 is 1-4C-alkyl, COOR8, (CO)NH2, 1-4C-alkoxy, halogen, especially methyl, ethyl, trifluoromethyl, aminocarbonyl, methoxy,methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, COOH, bromine.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R3 is NR8R9, -C(O)OR10, –C(O)NR8R9.

In another embodiment of the above-mentioned aspects, the invention relates to compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R4 is an unsubstituted phenyl moiety.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein

R8 is hydrogen, 1-4Calkyl, especially hydrogen or 1-2C-alkyl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein n is 0 or 2.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R1 is selected from the following groups:
hydrogen, hydroxy, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alkyl), or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, -C(O)OR10, 3-6-cycloalkyl, 3-6C-heterocyclyl, aryl
and
R3 is selected from
hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), NHS(O)2R11, NHC(O)NHR11, - S(O)n-1-3C-alkyl, -S(O)2NR5R6 or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-

6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-3C-alkyl), 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)2R11, 3-6C-heterocyclyl, aryl.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R1 is selected from the following groups:
is hydrogen, -C(O)NH(1-3C-alkyl), -C(O)NH2 or a group selected from 1-6C-alkoxy, heteroaryl which are optionally substituted with 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy and R3 is –C(O)NR8R9.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R1 is selected from the following groups:
is hydrogen, -C(O)NH(1-3C-alkyl), -C(O)NH2 or a group selected from 1-6C-alkoxy, heteroaryl which are optionally substituted with 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy and R3 is NR8R9.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R1 is selected from the following groups:
is hydrogen, -C(O)NH(1-3C-alkyl), -C(O)NH2 or a group selected from 1-6C-alkoxy, heteroaryl which are optionally substituted with 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy and R3 is-C(O)OR10.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R1 is selected from the following groups:
is hydrogen, -C(O)NH(1-3C-alkyl), -C(O)NH2 or a group selected from 1-6C-alkoxy, heteroaryl which are optionally substituted with 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy and R3 is 1-4C-alkyl, COOR8, (CO)NH2, 1-4C-alkoxy, halogen, especially

methyl, ethyl, trifluoromethyl, aminocarbonyl, methoxy,methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, COOH, bromine

Definitions

"1-6C-alkyl" is a straight-chain or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms. Examples are methyl, ethyl, n propyl, iso-propyl, n butyl, iso-butyl, sec-butyl and tert-butyl, pentyl, hexyl, preferably 1-4 carbon atoms (1-4C-alkyl), more preferably 1-3 carbon atoms (1-3C-alkyl). Other alkyl constituents mentioned herein having another number of carbon atoms shall be defined as mentioned above taking into account the different length of their chain. Whenever "alkyl" is part of a constituent consisting of "alkyl" together with another component the definition of "alkyl" given above also applies.

The term "1-6C-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 ("2-3C-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 “2-6C-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 (“2-3C-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.

NR5R6 represents “amino” as well as “mono- or di-1-6C-alkylamino” radicals containing in addition to the nitrogen atom, independently one or two of the above mentioned 1-6C-alkyl radicals. Examples are the methyamino, the ethylamino, the isopropylamino, the dimethylamino, the diethylamino, the methyl(ethyl)amino and the diisopropylamino radical The same is intended for any NRxRy residue mentioned within the claims or description.

“Aryl” represents a mono-, or bicyclic aromatic carbocyclic radical having, as a rule, 6 to 10 carbon atoms; by way of example phenyl or naphthyl. Phenyl is preferred.

The term “-(1-6C-alkyl)-aryl” represents an aryl radical as defined above which is connected to the rest of the molecule via a straight or branched alkyl chain, preferably -(CH_2)-aryl, or -(CH_2CH_2)-aryl. Benzyl is particularly preferred.

The term “aryloxy” or “-O-aryl” represents the same aryl moieties as defined for the term aryl whereby the ring is connected via an oxygen atom to the rest of the molecule.

The term “-O-(1-6C-alkyl)-aryl” represents the same aryl moieties as defined for the term aryl whereby the ring is connected via a –O-(1-6Calkyl) spacer to the rest of the molecule. Preferred –O-(1-6Calkyl) spacers in this context are –O-(CH_2)-, or -O-(CH_2CH_2)-. Benzyloxy is particularly preferred.

“Halogen” within the meaning of the present invention is iodine, bromine, chlorine or fluorine, preferably “halogen” within the meaning of the present invention is chlorine or fluorine, if halogen were used as a leaving group during synthesis bromine or iodine are preferred.

"1-4C-Haloalkyl", which also can be defined as an alkyl moiety which is substituted one or more times with halogen, is a straight-chain or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms in which at least one hydrogen is substituted by a halogen atom. Examples are chloromethyl or 2-bromoethyl. For a partially or completely fluorinated C1-C4-alkyl group, the following partially or completely fluorinated groups are consid-ered, for example: fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, tetrafluoroethyl, and penta-fluoroethyl, whereby fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, or 1,1,1-trifluoroethyl are preferred. Partially or completely fluorinated C1-C4-alkyl groups are considered to be encompassed by the term 1-4C-haloalkyl.

"1-6C-Alkoxy" represents radicals, which in addition to the oxygen atom, contain a straight-chain or bran¬ched alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the hexoxy, pentoxy, butoxy, iso¬butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pro-poxy, isopropoxy, ethoxy and methoxy radicals, preferred are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy.

"3-7C-Cycloalkyl" stands for cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, preferably cyclopropyl.

"3-7C-Cycloalkyloxy" or "–O-(3-7C-cycloalkyl)" stands for cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy or cycloheptyloxy, preferably cyclopropyloxy.

The term "heteroaryl" represents a monocyclic 5- or 6-membered aromatic heterocycle comprising without being restricted thereto, the 5-membered heteroaryl radicals furyl, thienyl, pyrrolyl, oxa-zolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl (1,2,4-triazolyl, 1,3,4-triazolyl or 1,2,3-triazolyl), thiadiazolyl (1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl or 1,2,4-thiadiazolyl) and oxadiazolyl (1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl or 1,2,4-oxadiazolyl), as well as the 6-membered heteroaryl radicals pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyridazinyl, preferred 5- or 6-membered

heteroaryl radicals are furanyl, thienyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or pyridazinyl. More preferred 5- or 6-membered heteroaryl radicals are furan-2-yl, thien-2-yl, pyrrol-2-yl, thiazolyl, oxazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl or pyridazin-3-yl.

The term "-(1-6C-alkyl)-heteroaryl" represents a heteroaryl radical as defined above which is connected to the rest of the molecule via a straight or branched alkyl chain, preferably -(CH_2)-heteroaryl, or -(CH_2CH_2)-heteroaryl, whereby -(CH_2)-heteroaryl is particularly preferred.

The term "Heteroaryloxy" or "–O-heteroaryl" represents the same heteroaryl moieties as defined for the term heteroaryl whereby the ring is connected via an oxygen atom to the rest of the molecule.

The term "-O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl" represents the same heteraryl moieties as defined for the term heteroaryl whereby the ring is connected via a –O-(1-6Calkyl) spacer to the rest of the molecule.

The term "–O-(1-6C-alkyl) spacer" can vary in the sense of the invention to have an alkylene chain having from 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 or 1 carbon atoms which can be straight or branched where possible.

"3-7C-Heterocyclyl", or "heterocyclyl" represents a mono- or polycyclic, preferably mono- or bicyclic, more preferably monocyclic, nonaromatic heterocyclic radical containing, 4 to 10, preferably 4 to 7, ring atoms, and up to 3, preferably up to 2, hetero atoms and/or hetero groups from the series consisting of N, O, S, SO, SO_2. The heterocyclyl radicals can be saturated or partially unsaturated and, unless stated otherwise, may be optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: 1-4C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-4C-alkoxy, hydroxy, fluorine, whereby the 1-4C-alkyl may be optionally further substituted with hydroxy. Particularly preferred heterocyclic radicals are 4- to 7-membered monocyclic

saturated heterocyclyl radicals having up to two hetero atoms from the series consisting of O, N and S. The following may be mentioned by way of example and by preference: oxetanyl, tetrahydrofuranyl, azetidinyl, 3-hydroxyazetidinyl, 3-fluoroazetidinyl, 3,3-difluoroazetidinyl, pyrrolidinyl, 3-hydroxypyrrolidinyl, pyrrolinyl, piperidinyl, 3-hydroxypiperidinyl, 4-hydroxypiperidinyl, 3-fluoropiperidinyl, 3,3-difluoropiperidinyl, 4-fluoropiperidinyl, 4,4-difluoropiperidinyl, piperazinyl, N-methyl-piperazinyl, N-(2-hydroxyethyl)-piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, homopiperazinyl, N-methyl-homopiperazinyl.

The term “heterocyclyloxy” or –O-heterocyclyl” represents the same heterocyclic moieties as defined for the term heterocyclyl whereby a C atom in the ring is connected via an oxygen atom to the rest of the molecule. Preferred heterocyclic moieties are either unsubstituted, or may be optionally substituted on a ring nitrogen arom with a substituent selected from: 1-4C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-4C-alkoxy.

The term “-O-(1-6C-alkyl)-heterocyclyl” represents the same heterocyclyl moieties as defined for the term heterocyclyl whereby the ring is connected via a –O-(1-6Calkyl) spacer to the rest of the molecule. In one aspect of the invention heterocyclic moieties containing one or more ring nitrogen atom are preferably connected to the –O-(1-6-alkyl) spacer via one of the ring nitrogen atoms.

The term -(1-6C-alkyl)-heterocyclyl represents the same heterocyclyl moieties as defined for the term heterocyclyl s.o. whereby the ring is connected via a -(1-6C-alkyl) spacer to the rest of the molecule.

The NH(CO)1-6C-alkyl or the NH(CO)R11 group includes for example NH(CO)CH3, NH(CO)C2H5, NH(CO)C3H7, NH(CO)CH(CH3)2.

The $NHS(O)_2R11$ group includes for example NHS(O)2CH3, NHS(O)2C2H5, NHS(O)2C3H7, NHS(O)2CH(CH3)2.

The NH(CO)NHR11 group includes for example NHC(O)NHCH3, NHC(O)NHC2H5.

The C(O)NR8R9 group includes, for example, C(O)NH2, C(O)N(H)CH3, C(O)N(CH3)2, C(O)N(H)CH2CH3, C(O)N(CH3)CH2CH3 or C(O)N(CH2CH3)2. In the case of -NR8R9, when R8 and R9 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3-6C-heterocyclic ring, the term "3-6C-heterocyclic ring" is defined above.

The C(O)OR8 group includes for example C(O)OH, C(O)OCH3, C(O)OC2H5, C(O)C3H7, C(O)CH(CH3)2, C(O)OC4H9, C(O)OC5H11, C(O)OC6H13; for C(O)O(1-6Calkyl) the alkyl part may be straight or branched.

Constituents which are optionally substituted as stated herein, may be substituted, unless otherwise noted, one or more times, independently from one another at any possible position. When any variable occurs more than one time in any constituent, each definition is independent.

In case of R1, R2 or R3 it is understood that the groups selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl may be optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -$NHS(O)_2R11$. Preferably the groups -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl.

The heteroarylic, or heterocyclic groups mentioned herein may be substituted by their given substituents or parent molecular groups, unless otherwise noted, at any possible position, such as e.g. at any substitutable ring carbon or ring nitrogen atom. Analogously it is being understood that it is possible for any

heteroaryl or heterocyclyl group to be attached to the rest of the molecule via any suitable atom if chemically suitable. Unless otherwise noted, any heteroatom of a heteroarylic ring with unsatisfied valences mentioned herein is assumed to have the hydrogen atom(s) to satisfy the valences. Unless otherwise noted, rings containing quaternizable amino- or imino-type ring nitrogen atoms (-N=) may be preferably not quaternized on these amino- or imino-type ring nitrogen atoms by the mentioned substituents or parent molecular groups.

Salts of the compounds according to the invention include all inorganic and organic acid addition salts and salts with bases, especially all pharmaceutically acceptable inorganic and organic acid addition salts and salts with bases, particularly all pharmaceutically acceptable inorganic and organic acid addition salts and salts with bases customarily used in pharmacy.

One aspect of the invention are salts of the compounds according to the invention including all inorganic and organic acid addition salts, especially all pharmaceutically acceptable inorganic and organic acid addition salts, particularly all pharmaceutically acceptable inorganic and organic acid addition salts customarily used in pharmacy. Another aspect of the invention are the salts with di- and tricarboxylic acids.

Examples of acid addition salts include, but are not limited to, hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, nitrates, sulfates, salts of sulfamic acid, formates, acetates, propionates, citrates, D-gluconates, benzoates, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoates, butyrates, salicylates, sulfosalicylates, lactates, maleates, laurates, malates, fumarates, succinates, oxalates, malonates,pyruvates, acetoacetates, tartarates, stearates, benzensulfonates, toluenesulfonates, methanesulfonates, trifluoromethansulfonates, 3-hydroxy-2-naphthoates, benzenesulfonates, naphthalinedisulfonates and trifluoroacetates.

Examples of salts with bases include, but are not limited to, lithium, sodium, potassium, calcium, aluminum, magnesium, titanium, meglumine, ammonium,

salts optionally derived from NH_3 or organic amines having from 1 to 16 C-atoms such as e.g. ethylamine, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, dimethylaminoethanol, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, arginine, lysine, ethylendiamine, N-methylpiperindine and and guanidinium salts.

The salts include water-insoluble and, particularly, water-soluble salts.

According to the person skilled in the art the compounds of formula (I) according to this invention as well as their salts may contain, e.g. when isolated in crystalline form, varying amounts of solvents. Included within the scope of the invention are therefore all solvates and in particular all hydrates of the compounds of formula (I) according to this invention as well as all solvates and in particular all hydrates of the salts of the compounds of formula (I) according to this invention.

The term “combination” in the present invention is used as known to persons skilled in the art and may be present as a fixed combination, a non-fixed combination or kit-of-parts.

A “fixed combination” in the present invention is used as known to persons skilled in the art and is defined as a combination wherein the said first active ingredient and the said second active ingredient are present together in one unit dosage or in a single entity. One example of a “fixed combination” is a pharmaceutical composition wherein the said first active ingredient and the said second active ingredient are present in admixture for simultaneous administration, such as in a formulation. Another example of a “fixed combination” is a pharmaceutical combination wherein the said first active ingredient and the said second active ingredient are present in one unit without being in admixture.

A non-fixed combination or "kit-of-parts" in the present invention is used as known to persons skilled in the art and is defined as a combination wherein the said first active ingredient and the said second active ingredient are present in more than one unit. One example of a non-fixed combination or kit-of-parts is a combination wherein the said first active ingredient and the said second active ingredient are present separately. The components of the non-fixed combination or kit-of-parts may be administered separately, sequentially, simultaneously, concurrently or chronologically staggered.

The term "(chemotherapeutic) anti-cancer agents", includes but is not limited to (i) alkylating/carbamylating agents such as Cyclophosphamid (Endoxan®), Ifosfamid (Holoxan®), Thiotepa (Thiotepa Lederle®), Melphalan (Alkeran®), or chloroethylnitrosourea (BCNU); (ii) platinum derivatives like cis-platin (Platinex® BMS), oxaliplatin (Eloxatin®), satraplatin or carboplatin (Cabroplat® BMS); (iii) antimitotic agents / tubulin inhibitors such as vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, vinorelbine), taxanes such as Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) and analogs as well as new formulations and conjugates thereof (like the nanoparticle formulation Abraxane® with paclitaxel bound to albumin), epothilones such as Epothilone B (Patupilone®), Azaepothilone (Ixabepilone®) or Sagopilone; (iv) topoisomerase inhibitors such as anthracyclines (exemplified by Doxorubicin / Adriblastin®), epipodophyllotoxines (examplified by Etoposide / Etopophos®) and camptothecin and camptothecin analogs (exemplified by Irinotecan / Camptosar® or Topotecan / Hycamtin®); (v) pyrimidine antagonists such as 5-fluorouracil (5-FU), Capecitabine (Xeloda®), Arabinosylcytosine / Cytarabin (Alexan®) or Gemcitabine (Gemzar®); (vi) purin antagonists such as 6-mercaptopurine (Puri-Nethol®), 6-thioguanine or fludarabine (Fludara®) and (vii) folic acid antagonists such as methotrexate (Farmitrexat®) or premetrexed (Alimta®).

The term "target specific anti-cancer agent", includes but is not limited to (i) kinase inhibitors such as e.g. Imatinib (Glivec®), ZD-1839 / Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248 / Sunitinib (Sutent®), OSI-774 /

Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), or, see also below, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) or Pazopanib; (ii) proteasome inhibitors such as PS-341 / Bortezumib (Velcade®); (iii) histone deacetylase inhibitors like SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptide / FK228, NVP-LBH589, Valproic acid (VPA), CRA / PCI 24781, ITF2357, SB939 and butyrates (iv) heat shock protein 90 inhibitors like 17-allylaminogeldanamycin (17-AAG) or 17-dimethylaminogeldanamycin (17-DMAG); (v) vascular targeting agents (VTAs) like combretastin A4 phosphate or AVE8062 / AC7700 and anti-angiogenic drugs like the VEGF antibodies, such as Bevacizumab (Avastin®), or KDR tyrosine kinase inhibitors such as PTK787 / ZK222584 (Vatalanib®) or Vandetanib (Zactima®) or Pazopanib; (vi) monoclonal antibodies such as Trastuzumab (Herceptin®), Rituximab (MabThera / Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/ Cetuximab (Erbitux®), Avastin (see above) or Panitumumab (Vectibix®) as well as mutants and conjugates of monoclonal antibodies, e.g. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) or Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), and antibody fragments; (vii) oligonucleotide based therapeutics like G-3139 / Oblimersen (Genasense®) or the DNMT1 inhibitor MG98; (viii) Toll-like receptor / TLR 9 agonists like Promune®, TLR 7 agonists like Imiquimod (Aldara®) or Isatoribine and analogues thereof, or TLR 7/8 agonists like Resiquimod as well as immunostimulatory RNA as TLR 7/8 agonists; (ix) protease inhibitors; (x) hormonal therapeutics such as anti-estrogens (e.g. Tamoxifen or Raloxifen), anti-androgens (e.g. Flutamide or Casodex), LHRH analogs (e.g. Leuprolide, Goserelin or Triptorelin) and aromatase inhibitors (e.g. Femara, Arimedex or Aromasin).

Other “target specific anti-cancer agents” include bleomycin, retinoids such as all-trans retinoic acid (ATRA), DNA methyltransferase inhibitors such as 5-Aza-2’-deoxycytidine (Decitabine, Dacogen®) and 5-azacytidine (Vidaza®), alanosine, cytokines such as interleukin-2, interferons such as interferon α2 or interferon-γ, bcl2 antagonists (e.g. ABT-737 or analogs), death receptor

agonists, such as TRAIL, DR4/5 agonistic antibodies, FasL and TNF-R agonists (e.g. TRAIL receptor agonists like mapatumumab or lexatumumab).

Specific examples of anti-cancer agents include, but are not limited 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, radium-223 chloride, 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.

A special aspect of the invention are combinations compsrising at least one compound according to claim 1 and at least one of the anti-cancer drugs selected from Ancestim, atrigel-leuprolide, axitinib, Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-Tice, bosutinib, brentuximab vedotin, brivanib alaninate, Cervarix, cinacalcet hydrochloride, crizotinib, cytarabine ocfosfate, diethylstilbestrol, doxorubicin eluting beads, enzastaurin hydrochloride , etoposide phosphate disodium salt, floxuridine, fludeoxyglucose (18F), Gardasil, histrelin acetate, icotinib hydrochloride, ingenol mebutate, interferon alfa-2A, interferon alfa-2b , interferon alfa-n1, interferon alfa , interferon gamma-n1, ketoconazole, leucovorin / UFT, leuprolide acetate depot, levothyroxine sodium, liposomal cytarabine, liposomal daunorubicin, liposomal doxorubicin, M-Vax, MDV-3100, midostaurin, minocycline hydrochloride, motesanib diphosphate, muromonab-CD3, oblimersen sodium , octreotide acetate, omacetaxine mepesuccinate, ombrabulin hydrochloride, paclitaxel nanoparticles, paclitaxel poliglumex, PEG-liposomal doxorubicin hydrochloride, pilocarpine hydrochloride, pixantrone maleate, rapamycin, ridaforolimus, ruboxistaurin mesilate hydrate, ruxolitinib

phosphate, thyrotropin alfa, trimetrexate glucuronate, VAL-083, vesnarinone, vincristine TCS, Virulizin, zotarolimus, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, CAL-101, CC-223, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2636771, OSI-027, perifosine, PF-04691502, pictrelisib, PX-866, triciribine phosphate, UCN-01, XL-147, XL-765, ARRY-162, AS-703026, E-6201, selumetinib, trametinib dimethyl sulfoxide.

The compounds according to the invention and their salts can exist in the form of tautomers which are included in the embodiments of the invention.

The compounds of the invention may, depending on their structure, exist in different stereoisomeric forms. These forms include configurational isomers or optionally conformational isomers (enantiomers and/or diastereoisomers including those of atropisomers). The present invention therefore includes enantiomers, diastereoisomers as well as mixtures thereof. From those mixtures of enantiomers and/or disastereoisomers pure stereoisomeric forms can be isolated with methods known in the art, preferably methods of chromatography, especially high pressure liquid chromatography (HPLC) using achiral or chiral phase. The invention further includes all mixtures of the stereoisomers mentioned above independent of the ratio, including the racemates.

Some of the compounds and salts according to the invention may exist in different crystalline forms (polymorphs) which are within the scope of the invention.

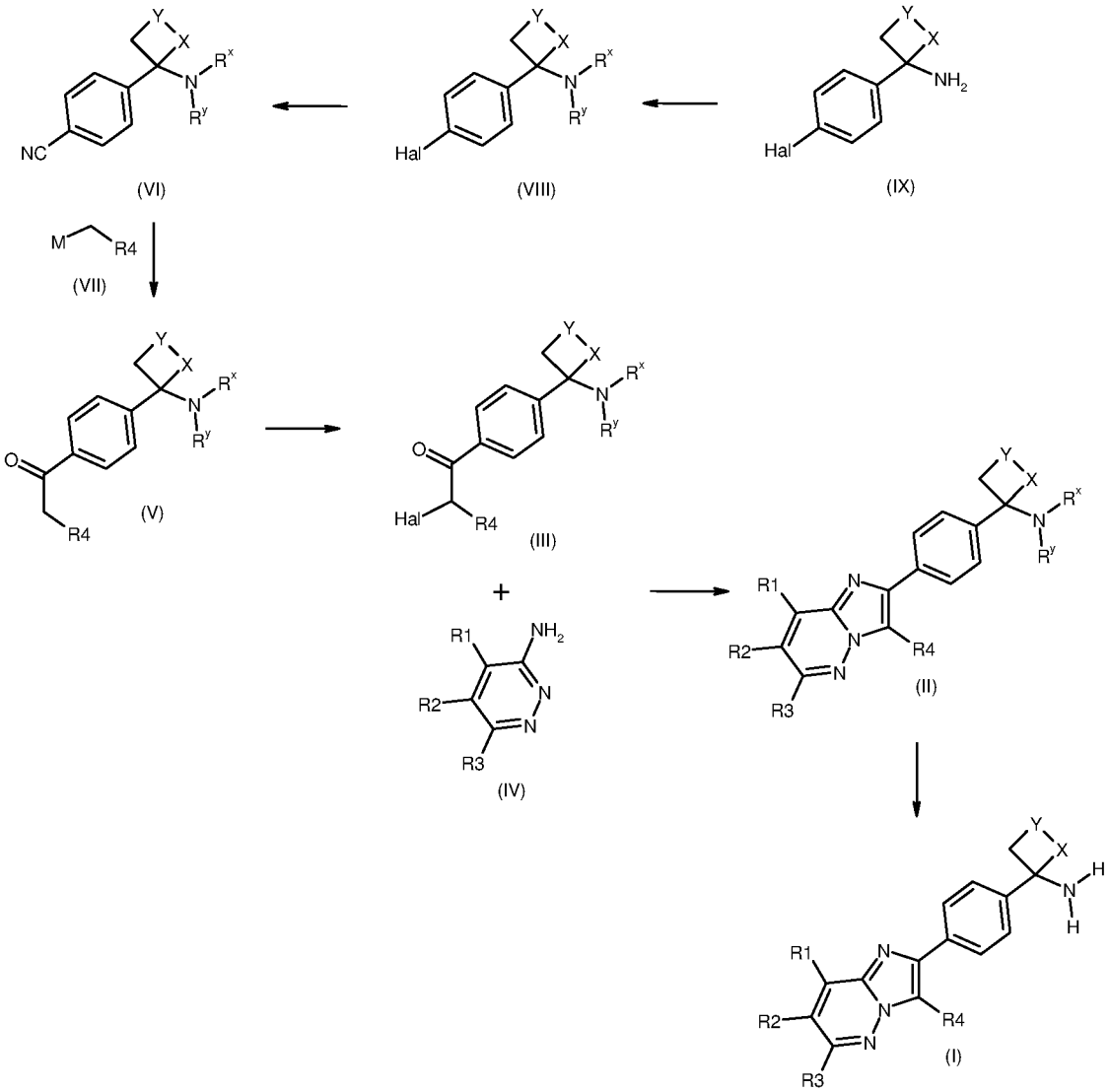
Furthermore, derivatives of the compounds of formula (I) and the salts thereof which are converted into a compound of formula (I) or a salt thereof in a biological system (bioprecursors or pro-drugs) are covered by the invention. Said biological system is e.g. a mammalian organism, particularly a human subject. The bioprecursor is, for example, converted into the compound of formula (I) or a salt thereof by metabolic processes.

The intermediates used for the synthesis of the compounds of claims 1-5 as described below, as well as their use for the synthesis of the compounds of claims 1-5, are one further aspect of the present invention. Preferred intermediates are the Intermediate Examples as disclosed below.

The compounds according to the invention can be prepared as follows.

The compounds according to the invention can be prepared according to the following scheme,

Scheme 1:



wherein X, Y, R1, R2, R3 and R4 have the meanings defined above, whereby Rx Ry is R6, or a protecting group,; Hal is halogen, preferably M is Mg-Hal, Zn-Hal, or Li.

Compounds of general formula (I) may be prepared from compounds of general formula (II). Rx may optionally be R6, or a protecting group, or other such precursor which requires further manipulation.

The use of amine protecting groups in organic synthesis is well known to persons practiced in the art. Amine protecting groups include, but are not limited to:

- carbamate protecting groups, including, but not limited to methyl carbamate, ethyl carbamate, 9-fluorenylmethyl carbamate, (Fmoc), tert-butyl carbamate (BOC), allyl carbamate, and benzyl carbamate (CBZ) including benzyl carbamates substituted on the phenyl ring,
- amide protecting groups, including, but not limited to N-formyl amide, and N-acetyl amide,
- N-benzyl amine protecting groups, including N-benzyl amines substituted on the phenyl ring.

When Rx and Ry of the compound of formula (I) are both hydrogen, Rx of the compound of formula (II) may be a protecting group and Ry of the compound of formula (II) may be hydrogen, the same protecting group as Rx, or a different protecting group, or Rx and Ry may combine to make a cyclic imide protecting group, such as an N-phthaloyl protecting group.

An amine protecting group may be reacted with a suitable reagent to remove the protecting group and replace it with a hydrogen. Such suitable reagents include, but are not limited to:

- acid reagents, include, but are not limited to hydrochloric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, sulfuric acid, boron tribromide; acid reagents may be used for the removal of tert-butyl carbamate, N-formyl amide, or N-acetyl amide or protecting groups.
- base reagents, include, but are not limited to lithium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydroxide, caesium carbonate, ammonium hydroxide; base reagents may be used for the removal of methyl carbamate, 9.fluorenyl carbamate, ethyl carbamate, N-formyl amide, or N-acetyl amide protecting groups.

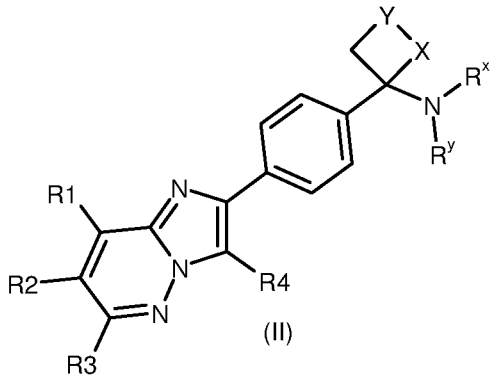
- nucleophilic reagents, include, but are not limited to lithium iodide, sodium iodide, potassium iodide, trimethylsilyl iodide, hydrazine, nucleophilic reagents may be used for the removal of benzyl carbamate, N-formyl amide, N-acetyl amide, or N-phthaloyl protecting groups.
- metal-mediated reagents, including, but are not limited to nickel reagents, palladium reagents, platinum reagents may be used for the removal of allyl carbamate protecting groups.
- reduction reagents, include, but are not limited to sodium in ammonia, or the combination of a hydrogen source, such as, but not limited to hydrogen gas, formic acid, or a salt of formic acid and a metal reagent, including, but not limited to a nickel reagent, palladium reagent, platinum reagent; reduction reagents may be used for the removal of 9-fluorenylmethyl carbamate, benzyl carbamate, or N-benzyl amine protecting groups.

For example, Rx in compounds of general formula (II) may be a protecting group such as the Boc group, –CO(OtBu). Preparation of compounds of general formula (I) may thus be accomplished by use of an appropriate deprotection reaction, such as in the case of a Boc group, acidic reaction conditions, for example, with a solution of 4M hydrochloric acid in dioxane or trifluoromethanesulfonic acid, in an appropriate solvent, such as for example DCM and methanol, at ambient temperature. Further conditions to deprotect the Boc group, or further protecting groups that may be suitable for use in blocking the amino functionality in compounds of general formula (II), including their synthesis and deprotection, are found, for example, in T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., or in P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000. Similarly, when Ry is not H, then Ry is a protecting group, such as for example when Rx and Ry together form a cyclic protecting group such as for example a phthalamide.

Furthermore, compounds of general formula (II) may contain functionality that may itself be further modified, thus allowing introduction of the desired functionality in the R1, R2 or R3 groups. Such transformations include

oxidations, reductions, nucleophilic substitutions, electrophilic substitutions, radical reactions, or metal promoted reactions such as metal assisted cross-coupling reactions, such as for example Suzuki, Stille, or Heck reactions, or the like. Similarly, compounds of general formula (I) may also be modified in this way to provide further compounds according to the invention, providing the transformations do not cause unwanted side reactions at the –NHR6 group.

Thus a further apect of the invention is a process for the manufacture of compounds of general formula (I) according to claim 1 by reacting a compound of general formula (II)



(II)

wherein

R1-R4 have the meaning as stated in claim 1 and

Rx,Ry are R6, or a protecting group,

wherein transformation to a compound of general formula (I) is accomplished by use of an appropriate deprotection reaction, whereby the protecting groups as discussed above can be used.

Another aspect of the invention is a process as disclosed above whereby subsequently of before the deprotection step, further modifications allowing introduction of the desired functionality in the R1, R2 or R3 groups can be performed.

Compounds of general formula (II) may be prepared from an intermediate ketone of general formula (III) and a heterocyclic amine of general formula (IV), by use of an appropriate cyclisation reaction. For example, compounds of

general formula (II) may be prepared by reacting (III) and (IV) in an appropriate solvent, such as for example DMF or ethanol, at elevated temperatures from 50 °C to 150 °C. The use of basic additives such as a tertiary amine, for example triethylamine, may be beneficial.

Compounds of general formula (IV) are either commercially available, may be prepared using the methods described in the examples, may be prepared using known methods, or may be prepared by analogous methods to those known by the person skilled in the art.

Compounds of general formula (III) may be prepared from a ketone of general formula (V) by use of an appropriate halogenation reaction. For example in the case of halogen is Br, a suitable bromination reaction, such as for example by reacting a ketone of general formula (V) with pyridinium hydrobromide perbromide in a suitable solvent, such as THF, at suitable temperatures, such as for example from 0 °C to ambient temperature.

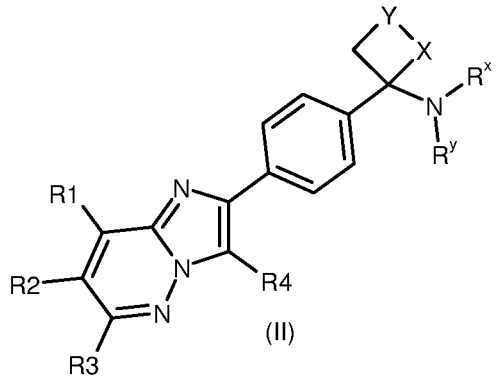
Compounds of general formula (V) may be prepared from a compound of general formula (VI) using known methods, such as by addition of a suitable organometallic reagent (VII), in a suitable solvent, such as ethereal solvents, for example THF, at low temperatures, for example from -78 °C to -10 °C, preferably from -30 °C to -10 °C. Preferred organometallic reagents are for example organomagnesium reagents in which M is –MgCl or –MgBr, more preferably –MgCl.

Compounds of general formula (VI) may be prepared from compounds of general formula (VIII) using known methods, such as by way of a palladium catalysed cyanation reaction, using a suitable catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)[$Pd(PPh_3)_4$], a suitable cyano source, such as zinc dicyanide, a suitable solvent, such as DMF, whereby dry DMF may be beneficial, and elevated temperatures, such as up to the boiling point of the solvent, preferably at 80 °C.

Compounds of general formula (VIII) and (IX) are either commercially available, may be prepared using the methods described below, may be prepared using known methods, or may be prepared by analogous methods to those known by the person skilled in the art.

One aspect of the invention are compounds of formula (II), especially wherein Rx is the Boc group, –CO(OtBu) and Ry is hydrogen.

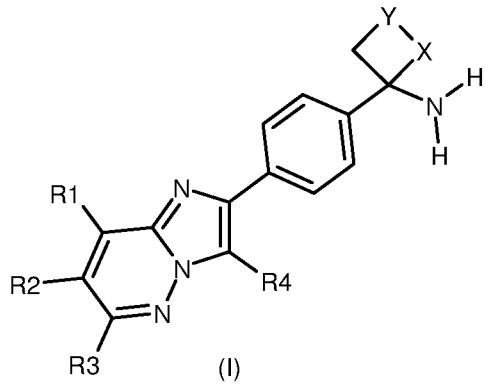
Another aspect of the invention is the process for the manufacture of compounds of general formula (I), characterized in that a compound of formula (II)



(II)

whereby R1-R4, X and Y have the meaning according to claim 1 and Rx is R6 or a protecting group; Ry is hydrogen or a protecting group, or Rx and Ry together, or Y and Rx together, may form a cyclic protecting group, Hal is halogen,

is reacted with a solution of 4M hydrochloric acid in dioxane or trifluoromethanesulfonic acid, in an appropriate solvent, such as for example DCM and methanol, at ambient temperature forming a compound of formula (I)



(I)

Thus another aspect of the invention is the use of intermediate of formula (II) for the preparation of compounds of formula (I).

One preferred aspect of the invention is the process for the preparation of the compounds of claims 1-5 according to the Examples.

It is known to the person skilled in the art that, if there are a number of reactive centers on a starting or intermediate compound, it may be necessary to block one or more reactive centers temporarily by protective groups in order to allow a reaction to proceed specifically at the desired reaction center. A detailed description for the use of a large number of proven protective groups is found, for example, in T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., or in P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000.

The compounds according to the invention are isolated and purified in a manner known per se, e.g. by distilling off the solvent in vacuo and recrystallizing the residue obtained from a suitable solvent or subjecting it to one of the customary purification methods, such as chromatography on a suitable support material. Furthermore, reverse phase preparative HPLC of compounds of the present invention which possess a sufficiently basic or acidic functionality, may result in the formation of a salt, such as, in the case of a compound of the present invention which is sufficiently basic, a trifluoroacetate or formate salt for example, or, in the case of a compound of the present invention which is sufficiently acidic, an ammonium salt for example. Salts of this type can either

be transformed into its free base or free acid form, respectively, by various methods known to the persion skilled in the art, or be used as salts in subsequent biological assays. Additionally, the drying process during the isolation of compounds of the present invention may not fully remove traces of cosolvents, especially such as formic acid or trifluoroacetic acid, to give solvates or inclusion complexes. The person skilled in the art will recognise which solvates or inclusion complexes are acceptable to be used in subsequent biological assays. It is to be understood that the specific form (e.g. salt, free base, solvate, inclusion complex) of a compound of the present invention as isolated as described herein is not necessarily the only form in which said compound can be applied to a biological assay in order to quantify the specific biological activity.

Salts of the compounds of formula (I) according to the invention can be obtained by dissolving the free compound in a suitable solvent (for example a ketone such as acetone, methylethylketone or methylisobutylketone, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane, a chlorinated hydrocarbon such as methylene chloride or chloroform, or a low molecular weight aliphatic alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol) which contains the desired acid or base, or to which the desired acid or base is then added. The acid or base can be employed in salt preparation, depending on whether a mono- or polybasic acid or base is concerned and depending on which salt is desired, in an equimolar quantitative ratio or one differing therefrom. The salts are obtained by filtering, reprecipitating, precipitating with a non-solvent for the salt or by evaporating the solvent. Salts obtained can be converted into the free compounds which, in turn, can be converted into salts. In this manner, pharmaceutically unacceptable salts, which can be obtained, for example, as process products in the manufacturing on an industrial scale, can be converted into pharmaceutically acceptable salts by processes known to the person skilled in the art.

Pure diastereomers and pure enantiomers of the compounds and salts according to the invention can be obtained e.g. by asymmetric synthesis, by

using chiral starting compounds in synthesis and by splitting up enantiomeric and diasteriomeric mixtures obtained in synthesis.

Enantiomeric and diastereomeric mixtures can be split up into the pure enantiomers and pure diastereomers by methods known to a person skilled in the art. Preferably, diastereomeric mixtures are separated by crystallization, in particular fractional crystallization, or chromatography. Enantiomeric mixtures can be separated e.g. by forming diastereomers with a chiral auxiliary agent, resolving the diastereomers obtained and removing the chiral auxiliary agent. As chiral auxiliary agents, for example, chiral acids can be used to separate enantiomeric bases such as e.g. mandelic acid and chiral bases can be used to separate enantiomeric acids via formation of diastereomeric salts. Furthermore, diastereomeric derivatives such as diastereomeric esters can be formed from enantiomeric mixtures of alcohols or enantiomeric mixtures of acids, respectively, using chiral acids or chiral alcohols, respectively, as chiral auxiliary agents. Additionally, diastereomeric complexes or diastereomeric clathrates may be used for separating enantiomeric mixtures. Alternatively, enantiomeric mixtures can be split up using chiral separating columns in chromatography. Another suitable method for the isolation of enantiomers is the enzymatic separation.

One preferred aspect of the invention is the process for the preparation of the compounds of claims 1-5 according to the examples.

Optionally, compounds of the formula (I) can be converted into their salts, or, optionally, salts of the compounds of the formula (I) can be converted into the free compounds. Corresponding processes are customary for the skilled person.

Optionally, compounds of the formula (I) can be converted into their N-oxides. The N-oxide may also be introduced by way of an intermediate. N-oxides may be prepared by treating an appropriate precursor with an oxidizing agent, such as meta-chloroperbenzoic acid, in an appropriate solvent, such as dichloromethane, at suitable temperatures, such as from 0 °C to 40 °C, whereby

room temperature is generally preferred. Further corresponding processes for forming N-oxides are customary for the skilled person.

Commercial utility

The compounds of formula (I) and the stereoisomers of the compounds of formula (I) according to the invention are hereinafter referred to as the compounds of the invention. In particular, the compounds of the invention are pharmaceutically acceptable. The compounds according to the invention have valuable pharmaceutical properties, which make them commercially utilizable. In particular, they inhibit the Pi3K/Akt pathway and exhibit cellular activity. They are expected to be commercially applicable in the therapy of diseases (e.g. diseases dependent on overactivated Pi3K/Akt). An abnormal activation of the PI3K/AKT pathway is an essential step towards the initiation and maintenance of human tumors and thus its inhibition, for example with AKT inhibitors, is understood to be a valid approach for treatment of human tumors. For a recent review see Garcia-Echeverria et al (Oncogene, 2008, 27, 551-5526).

Cellular activity and analogous terms in the present invention is used as known to persons skilled in the art, as an example, inhibition of phosphorylation, inhibition of cellular proliferation, induction of apoptosis or chemosensitization.

Chemosensitization and analogous terms in the present invention is used as known to persons skilled in the art. These stimuli include, for example, effectors of death receptor and survival pathways as well as cytotoxic / chemotherapeutic and targeted agents and finally radiation therapy. Induction of apoptosis and analogous terms according to the present invention are used to identify a compound which excecutes programmed cell death in cells contacted with that compound or in combination with other compounds routinely used for therapy.

Apoptosis in the present invention is used as known to persons skilled in the art. Induction of apoptosis in cells contacted with the compound of this invention might not necessarily be coupled with inhibition of cell proliferation. Preferably,

the inhibition of proliferation and/or induction of apoptosis are specific to cells with aberrant cell growth.

Furthermore, the compounds according to the present invention inhibit protein kinase activity in cells and tissues, causing a shift towards dephosphorylated substrate proteins and as functional consequence, for example the induction of apoptosis, cell cycle arrest and/or sensitization towards chemotherapeutic and target-specific cancer drugs. In a preferred embodiment, inhibition of the Pi3K/Akt pathway induces cellular effects as mentioned herein, alone, or in combination with standard cytotoxic or targeted anti-cancer drugs.

Compounds according to the present invention exhibit anti-proliferative and/or pro-apoptotic and/or chemosensitizing properties. Accordingly, the compounds of the present invention are useful for the treatment of hyperproliferative disorders, in particular cancer. Therefore the compounds of the present invention are useful to induce an anti-proliferative and/or pro-apoptotic and/or chemosensitizing effect in mammals, such as humans, suffering from a hyperproliferative disorders, like cancer.

The invention further relates to a compound according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment and/or prophylaxis, preferably treatment of (hyper)proliferative diseases and/or disorders responsive to induction of apoptosis, which include benign neoplasia and malignant neoplasia, especially malignant neoplasia, including cancer and the tumor types as disclosed below.

Compounds according to the present invention exhibit anti-proliferative and/or pro-apoptotic properties in mammals such as humans due to inhibition of metabolic activity of cancer cells which are able to survive despite of unfavourable growth conditions such as glucose depletion, hypoxia or other chemo stress.

Thus, the compounds according to the present invention are useful for treating, ameliorating or preventing diseases of benign or malignant behaviour as described herein, such as e.g. for inhibiting cellular neoplasia.

Neoplasia in the present invention is used as known to persons skilled in the art. A benign neoplasia is described by hyperproliferation of cells, incapable of forming an aggressive, metastasizing tumor in-vivo. In contrast, a malignant neoplasia is described by cells with multiple cellular and biochemical abnormalities, capable of forming a systemic disease, for example forming tumor metastasis in distant organs.

The compounds according to the present invention can be preferably used for the treatment of malignant neoplasia. Examples of malignant neoplasia treatable with the compounds according to the present invention include solid and hematological tumors. Solid tumors can be exemplified by tumors of the breast, bladder, bone, brain, central and peripheral nervous system, colon, endocrine glands (e.g. thyroid and adrenal cortex), esophagus, endometrium, germ cells, head and neck, kidney, liver, lung, larynx and hypopharynx, mesothelioma, ovary, pancreas, prostate, rectum, renal, small intestine, soft tissue, testis, stomach, skin, ureter, vagina and vulva. Malignant neoplasias include inherited cancers exemplified by Retinoblastoma and Wilms tumor. In addition, malignant neoplasias include primary tumors in said organs and corresponding secondary tumors in distant organs (“tumor metastases”). Hematological tumors can be exemplified by aggressive and indolent forms of leukemia and lymphoma, namely non-Hodgkins disease, chronic and acute myeloid leukemia (CML / AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), Hodgkins disease, multiple myeloma and T-cell lymphoma. Also included are myelodysplastic syndrome, plasma cell neoplasia, paraneoplastic syndromes, and cancers of unknown primary site as well as AIDS related malignancies.

In another aspect of the invention the compounds according to the present invention can be preferably used for the treatment of breast cancer.

It is noted that a malignant neoplasia does not necessarily require the formation of metastases in distant organs. Certain tumors exert devastating effects on the primary organ itself through their aggressive growth properties. These can lead to the destruction of the tissue and organ structure finally resulting in failure of the assigned organ function and death.

Drug resistance is of particular importance for the frequent failure of standard cancer therapeutics. This drug resistance is caused by various cellular and molecular mechanisms. One aspect of drug resistance is caused by constitutive activation of anti-apoptotic survival signals with PKB/Akt as a key signalling kinase. Inhibition of the Pi3K/Akt pathway leads to a resensitization towards standard chemotherapeutic or target specific cancer therapeutics. As a consequence, the commercial applicability of the compounds according to the present invention is not limited to 1st line treatment of cancer patients. In a preferred embodiment, cancer patients with resistance to cancer chemotherapeutics or target specific anti-cancer drugs are also amenable for treatment with these compounds for e.g. 2nd or 3rd line treatment cycles. In particular, the compounds according to the present invention might be used in combination with standard chemotherapeutic or targeted drugs to resensitize tumors towards these agents.

Compounds according to the present invention are suitable for treatment, prevention or amelioration of the diseases of benign and malignant behavior as described above, such as e.g. benign or malignant neoplasia, particularly cancer, especially a cancer that is sensitive to Pi3K/Akt pathway inhibition.

The present invention further includes a method for treating, preventing or ameliorating diseases, preferably treating mammals, including humans, which are suffering from one of the abovementioned conditions, illnesses, disorders or diseases. The method is characterized in that a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention is administered to the subject in need of such treatment.

The present invention further includes a method for treating, preventing or ameliorating diseases responsive to inhibition of the Pi3K/Akt pathway, in a mammal, including human, preferably treating diseases responsive to inhibition of the Pi3K/Akt pathway, in a mammal, including human, comprising administering a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention to said mammal.

The present invention further includes a method for inhibiting protein kinase activity in cells comprising administering a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention to a patient in need of such therapy.

The present invention further includes a method for treating hyperproliferative diseases of benign or malignant behaviour and/or disorders responsive to induction of apoptosis, such as e.g. cancer, particularly any of those cancer diseases described above, in a mammal, comprising administering a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention to said mammal.

The present invention further includes a method for inhibiting cellular hyperproliferation or arresting aberrant cell growth in a mammal, comprising administering a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention to said mammal.

The present invention further includes a method for inducing apoptosis in the therapy of benign or malignant neoplasia, particularly cancer, comprising administering a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention to a subject in need of such therapy.

The present invention further includes a method for sensitizing towards chemotherapeutic or target-specific anti-cancer agents in a mammal, comprising administering a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention to said mammal.

The present invention further includes a method for treating benign and/or malignant neoplasia, especially malignant neoplasia, particularly cancer, in a mammal, including human, comprising administering a pharmacologically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more of the compounds according to the present invention to said mammal.

The present invention further includes a method for treating solid and hematological tumors, whereby solid tumors can be exemplified by tumors of the breast, bladder, bone, brain, central and peripheral nervous system, colon, endocrine glands (e.g. thyroid and adrenal cortex), esophagus, endometrium, germ cells, head and neck, kidney, liver, lung, larynx and hypopharynx, mesothelioma, ovary, pancreas, prostate, rectum, renal, small intestine, soft tissue, testis, stomach, skin, ureter, vagina and vulva. Malignant neoplasias include inherited cancers exemplified by Retinoblastoma and Wilms tumor. In addition, malignant neoplasias include primary tumors in said organs and corresponding secondary tumors in distant organs (“tumor metastases”). and hematological tumors can be exemplified by aggressive and indolent forms of leukemia and lymphoma, namely non-Hodgkins disease, chronic and acute myeloid leukemia (CML / AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), Hodgkins disease, multiple myeloma and T-cell lymphoma. Also included are myelodysplastic syndrome, plasma cell neoplasia, paraneoplastic syndromes, and cancers of unknown primary site as well as AIDS related malignancies.

A preferred aspect of the invention includes a method for treating breast cancer.

The present invention further relates to the use of the compounds for the production of pharmaceutical compositions, which are employed for the treatment, prophylaxis, and/or amelioration of one or more of the illnesses mentioned, preferably for the treatment of one or more of the illnesses mentioned.

The present invention further relates to the use of the compounds for the manufacture of pharmaceutical compositions for treating, preventing or ameliorating, preferably treating hyperproliferative diseases and/or disorders responsive to the induction of apoptosis, such as e.g. beningn or malignant neoplasia, especially malignant neoplasia, in particular cancer, especially those cancer diseases and tumor types mentioned above.

The present invention further relates to the use of the compounds according to this invention for the production of pharmaceutical compositions for treating, preventing or ameliorating, preferably treating benign or malignant neoplasia, especially malignant neoplasia, particularly cancer, such as e.g. any of those cancer diseases and tumor types described above.

The invention further relates to a compound according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment and/or prophylaxis, preferably treatment of (hyper)proliferative diseases and/or disorders responsive to induction of apoptosis, which include benign neoplasia and malignant neoplasia, including cancer.

The invention further related to the use of a compound according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the production of a pharmaceutical composition for the treatment, prevention or amelioration of a disease mediated by a dysregulated function of a single protein kinase or multiple protein kinases and/or disorders responsive to the induction of apoptosis.

The invention further relates to a pharmaceutical composition, comprising a compound according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt

thereof, for the treatment and/or prophylaxis, preferably treatment of (hyper)proliferative diseases and/or disorders responsive to induction of apoptosis, which include benign neoplasia and malignant neoplasia, including cancer.

The present invention further relates to the use of compounds and pharmaceutically acceptable salts according to the present invention for the manufacture of pharmaceutical compositions, which can be used for sensitizing towards chemotherapeutic and/or target specific anti-cancer agents.

The present invention further relates to the use of compounds according to the present invention for the manufacture of pharmaceutical compositions, which can be used for sensitizing towards radiation therapy of those diseases mentioned herein, particularly cancer.

The present invention further relates to the use of the compounds according to the present invention for the manufacture of pharmaceutical compositions, which can be used in the treatment of diseases sensitive to protein kinase inhibitor therapy and different to cellular neoplasia. These non-malignant diseases include, but are not limited to benign prostate hyperplasia, neurofibromatosis, dermatoses, and myelodysplastic syndromes.

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. Opthalmol. 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 tumor enlargement and metastasis. Moreover, the growth of new blood and lymph vessels in a tumor 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.

The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising one or more of the compounds according to this invention and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising one or more of the compounds according to this invention and pharmaceutically acceptable auxiliaries and/or excipients.

In the sense of the invention auxiliaries, vehicles, excipients, diluents, carriers or adjuvants all mean additives which may be added to the compound to obtain a pharmaceutically acceptable composition suitable for administration.

Thus the invention relates to a pharmaceutical compositions comprising one or more of the compounds according to this invention and one or more pharmaceutically acceptable additives.

The pharmaceutical compositions according to this invention are prepared by processes, which are known per se and familiar to the person skilled in the art. As pharmaceutical compositions, the compounds of the invention (= active compounds) are either employed as such, or preferably in combination with suitable

pharmaceutical additives, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragees, pills, cachets, granules, capsules, caplets, suppositories, patches (e.g. as TTS), emulsions (such as e.g. micro-emulsions or lipid emulsions), suspensions (such as e.g. nano suspensions), gels, solubilisates or solutions (e.g. sterile solutions), or encapsuled in liposomes or as beta-cyclodextrine or beta-cyclodextrin derivative inclusion complexes or the like, the active compound content advantageously being between 0.1 and 95% and where, by the appropriate choice of the additives, a pharmaceutical administration form (e.g. a delayed release form or an enteric form) exactly suited to the active compound and/or to the desired onset of action can be achieved.

The person skilled in the art is familiar with auxiliaries, vehicles, excipients, diluents, carriers or adjuvants which are suitable for the desired pharmaceutical formulations, preparations or compositions on account of his/her expert knowledge. In addition to solvents, gel formers, ointment bases and other active compound additives, for example antioxidants, dispersants, emulsifiers, preservatives, solubilizers (such as e.g. polyoxyethylenglyceroltriricinoleat 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15 or the like), colorants, complexing agents, permeation promoters, stabilizers, fillers, binders, thickeners, disintegrating agents, buffers, pH regulators (e.g. to obtain neutral, alkaline or acidic formulations), polymers, lubricants, coating agents, propellants, tonicity adjusting agents, surfactants, flavorings, sweeteners or dyes, can be used.

In particular additives of a type appropriate to the desired formulation and the desired mode of administration are used.

The administration of the compounds, pharmaceutical compositions or combinations according to the invention may be performed in any of the generally accepted modes of administration available in the art. Illustrative examples of suitable modes of administration include intravenous, oral, nasal, parenteral, topical, transdermal and rectal delivery. Oral and intravenous deliveries are preferred.

Generally, the pharmaceutical compositions according to the invention can be administered such that the dose of the active compound is in the range customary for Pi3K/Akt pathway inhibitors. In particular, a dose in the range of from 0.01 to 4000 mg of the active compound per day is preferred for an average adult patient having a body weight of 70 kg. In this respect, it is to be noted that the dose is dependent, for example, on the specific compound used, the species treated, age, body weight, general health, sex and diet of the subject treated, mode and time of administration, rate of excretion, severity of the disease to be treated and drug combination.

The pharmaceutical composition can be administered in a single dose per day or in multiple subdoses, for example, 2 to 4 doses per day. A single dose unit of the pharmaceutical composition can contain e.g. from 0.01 mg to 4000 mg, preferably 0.1 mg to 2000 mg, more preferably 0.5 to 1500 mg, most preferably 1 to 500 mg, of the active compound. Furthermore, the pharmaceutical composition can be adapted to weekly, monthly or even more infrequent administration, for example by using an implant, e.g. a subcutaneous or intramuscular implant, by using the active compound in form of a sparingly soluble salt or by using the active compound coupled to a polymer.

The present invention further relates to combinations comprising one or more first active ingredients selected from the compounds of the invention and one or more second active ingredients selected from chemotherapeutic anti-cancer agents and target-specific anti-cancer agents e.g. for treating, preventing or ameliorating diseases responsive or sensitive to inhibition of the Pi3K/Akt pathway, such as hyperproliferative diseases of benign or malignant behaviour and/or disorders responsive to the induction of apoptosis, more specifically benign or malignant hyperplasia, particularly cancer, such as e.g. any of those cancer diseases described above, especially breast cancer.

The invention further relates to the use of a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds according to this invention as sole active ingredient(s) and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in the

manufacture of pharmaceutical products for the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned above.

The invention further relates to the use of a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds according to this invention as sole active ingredient(s) and a pharmaceutically acceptable additives in the manufacture of pharmaceutical products for the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned above.

Depending upon the particular disease, to be treated or prevented, additional therapeutic active agents, which are normally administered to treat or prevent that disease, may optionally be coadministered with the compounds according to this invention. As used herein, additional therapeutic agents that are normally administered to treat or prevent a particular disease are known as appropriate for the disease being treated.

The anti-cancer agents mentioned herein above as combination partners of the compounds according to this invention are meant to include pharmaceutically acceptable derivatives thereof, such as e.g. their pharmaceutically acceptable salts.

The person skilled in the art is aware of the total daily dosage(s) and administration form(s) of the additional therapeutic agent(s) coadministered. Said total daily dosage(s) can vary within a wide range depending from the agent combined.

In practising the present invention, the compounds according to this invention may be administered in combination therapy separately, sequentially, simultaneously, concurrently or chronologically staggered (such as e.g. as combined unit dosage forms, as separate unit dosage forms, as adjacent discrete unit dosage forms, as fixed or non-fixed combinations, as kit-of-parts or as admixtures) with one or more standard therapeutics (chemotherapeutic

and/or target specific anti-cancer agents), in particular art-known anti-cancer agents, such as any of e.g. those mentioned above.

In this context, the present invention further relates to a combination comprising a first active ingredient, which is at least one compound according to this invention, and a second active ingredient, which is at least one art-known anti-cancer agent, such as e.g. one or more of those mentioned herein above, for separate, sequential, simultaneous, concurrent or chronologically staggered use in therapy, such as e.g. in therapy of any of those diseases mentioned herein.

The present invention further relates to a pharmaceutical composition comprising a first active ingredient, which is at least one compound according to this invention, and a second active ingredient, which is at least one art-known anti-cancer agent, such as e.g. one or more of those mentioned herein above, and, optionally, a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, for separate, sequential, simultaneous, concurrent or chronologically staggered use in therapy.

The present invention further relates to a combination product comprising
a.) at least one compound according to this invention formulated with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, and
b.) at least one art-known anti-cancer agent, such as e.g. one or more of those mentioned herein above, formulated with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The present invention further relates to a kit-of-parts comprising a preparation of a first active ingredient, which is a compound according to this invention, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent; a preparation of a second active ingredient, which is an art-known anti-cancer agent, such as one of those mentioned above, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent; for simultaneous, concurrent, sequential, separate or chronologically staggered use in therapy. Optionally, said kit comprises instructions for its use in therapy, e.g. to treat hyperproliferative diseases and diseases responsive or sensitive to

inhibition of the Pi3K/Akt pathway, such as e.g. beningn or malignant neoplasia, particularly cancer, more precisely, any of those cancer diseases described above.

The present invention further relates to a combined preparation comprising at least one compound according to this invention and at least one art-known anti-cancer agent for simultaneous, concurrent, sequential or separate administration.

The present invention further relates to combinations, compositions, formulations, preparations or kits according to the present invention having Pi3K/Akt pathway inhibitory activity.

In addition, the present invention further relates to a method for treating in combination therapy hyperproliferative diseases and/or disorders responsive to the induction of apoptosis, such as e.g. cancer, in a patient comprising administering a combination, composition, formulation, preparation or kit as described herein to said patient in need thereof.

In addition, the present invention further relates to a method for treating hyperproliferative diseases of benign or malignant behaviour and/or disorders responsive to the induction of apoptosis, such as e.g. cancer, in a patient comprising administering in combination therapy separately, simultaneously, concurrently, sequentially or chronologically staggered a pharmaceutically active and therapeutically effective and tolerable amount of a pharmaceutical composition, which comprises a compound according to this invention and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, and a pharmaceutically active and therapeutically effective and tolerable amount of one or more art-known anti-cancer agents, such as e.g. one or more of those mentioned herein, to said patient in need thereof.

In further addition, the present invention relates to a method for treating, preventing or ameliorating hyperproliferative diseases and/or disorders

responsive to induction of apoptosis, such as e.g. benign or malignant neoplasia, e.g. cancer, particularly any of those cancer diseases mentioned herein, in a patient comprising administering separately, simultaneously, concurrently, sequentially or chronologically staggered to said patient in need thereof an amount of a first active compound, which is a compound according to the present invention, and an amount of at least one second active compound, said at least one second active compound being a standard therapeutic agent, particularly at least one art-known anti-cancer agent, such as e.g. one or more of those chemotherapeutic and target-specific anti-cancer agents mentioned herein, wherein the amounts of the first active compound and said second active compound result in a therapeutic effect.

In yet further addition, the present invention relates to a method for treating, preventing or ameliorating, especially treating hyperproliferative diseases and/or disorders responsive to induction of apoptosis, such as e.g. benign or malignant neoplasia, especially malignanr neoplasia, e.g. cancer, particularly any of those cancer diseases and tumor types mentioned herein, in a patient comprising administering a combination according to the present invention.

In addition, the present invention further relates to the use of a composition, combination, formulation, preparation or kit according to this invention in the manufacture of a pharmaceutical product, such as e.g. a commercial package or a medicament, for treating, preventing or ameliorating, especially treating hyperproliferative diseases, and/or disorders responsive to the induction of apoptosis, such as e.g. malignant or benign neoplasia, especially malignant neoplasia, such as e.g. cancer, particularly those diseases and tumor types mentioned herein,.

The present invention further relates to a commercial package comprising one or more compounds of the present invention together with instructions for simultaneous, concurrent, sequential or separate use with one or more chemotherapeutic and/or target specific anti-cancer agents, such as e.g. any of those mentioned herein.

The present invention further relates to a commercial package consisting essentially of one or more compounds of the present invention as sole active ingredient together with instructions for simultaneous, concurrent, sequential or separate use with one or more chemotherapeutic and/or target specific anti-cancer agents, such as e.g. any of those mentioned herein.

The present invention further relates to a commercial package comprising one or more chemotherapeutic and/or target specific anti-cancer agents, such as e.g. any of those mentioned herein, together with instructions for simultaneous, concurrent, sequential or separate use with one or more compounds according to the present invention.

The compositions, combinations, preparations, formulations, kits or packages mentioned in the context of the combination therapy according to this invention may also include more than one of the compounds according to this invention and/or more than one of the art-known anti-cancer agents mentioned.

The first and second active ingredient of a combination or kit-of-parts according to this invention may be provided as separate formulations (i.e. independently of one another), which are subsequently brought together for simultaneous, concurrent, sequential, separate or chronologically staggered use in combination therapy; or packaged and presented together as separate components of a combination pack for simultaneous, concurrent, sequential, separate or chronologically staggered use in combination therapy.

The type of pharmaceutical formulation of the first and second active ingredient of a combination or kit-of-parts according to this invention can be according, i.e. both ingredients are formulated in separate tablets or capsules, or can be different, i.e. suited for different administration forms, such as e.g. one active ingredient is formulated as tablet or capsule and the other is formulated for e.g. intravenous administration.

The amounts of the first and second active ingredients of the combinations, compositions or kits according to this invention may together comprise a therapeutically effective amount for the treatment, prophylaxis or amelioration of a hyperproliferative diseases and/or a disorder responsive to the induction of apoptosis, particularly one of those diseases mentioned herein, such as e.g. malignant or benign neoplasia, especially malignant neoplasia, e.g. cancer, like any of those cancer diseases and tumor types mentioned herein.

In addition, compounds according to the present invention can be used in the pre- or post-surgical treatment of cancer.

In further addition, compounds of the present invention can be used in combination with radiation therapy.

As will be appreciated by persons skilled in the art, the invention is not limited to the particular embodiments described herein, but covers all modifications of said embodiments that are within the spirit and scope of the invention as defined by the appended claims.

The following examples illustrate the invention in greater detail, without restricting it. Further compounds according to the invention, of which the preparation is not explicitly described, can be prepared in an analogous way.

The compounds, which are mentioned in the examples and the salts thereof represent preferred embodiments of the invention as well as a claim covering all subcombinations of the residues of the compound of formula (I) as disclosed by the specific examples.

The term “according to” within the experimental section is used in the sense that the procedure referred to is to be used “analogously to”.

Experimental part

The following table lists the abbreviations used in this paragraph and in the Intermediate Examples and Examples section as far as they are not explained within the text body. NMR peak forms are stated as they appear in the spectra, possible higher order effects have not been considered. Chemical names were generated using ACD/Name Batch version 12.01 or using AutoNom2000 as implemented in MDL ISIS Draw. In some cases generally accepted names of commercially available reagents were used in place of AutoNom2000 generated names.

Abbreviation	**Meaning**
anh	anhydrous
boc	t-Butoxycarbonyl
br	broad
CI	chemical ionisation
d	doublet
dd	doublet of doublet
DAD	diode array detector
DCM	dichloromethane
DMF	N,N-dimethylformamide
EtOAc	ethyl acetate
Eq.	equivalent
ESI	electrospray (ES) ionization
HPLC	high performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography mass spectrometry
m	multiplet
MeOH	methanol
MPLC	medium performance liquid chromatography
MS	mass spectrometry
n-BuLi	n-Butyllithium

NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy : chemical shifts (δ) are given in ppm. The chemical shifts were corrected by setting the DMSO signal to 2.50 ppm using unless otherwise stated.
PYBOP	(benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphium hexafluorophosphate
q	quartet
r.t. or rt	room temperature
RT	retention time (as measured either with HPLC or UPLC) in minutes
s	singlet
t	triplet
THF	tetrahydrofuran
UPLC	ultra performance liquid chromatography

Other abbreviations have their meanings customary per se to the skilled person. The various aspects of the invention described in this application are illustrated by the following examples which are not meant to limit the invention in any way.

Examples

UPLC-MS Standard Procedures

Analytical UPLC-MS was performed using UPLC-MS Method 1 unless otherwise stated. The masses (m/z) are reported from the positive mode electrospray ionisation unless the negative mode is indicated (ES-).

Method 1:

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; eluent A: water + 0.1% formic acid, 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 2:
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; eluent A: water + 0.2% ammonia, 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

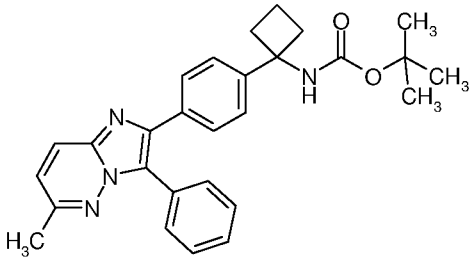
Method 3:
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; eluent A: water + 0.1% ammonia, eluent b: acetonitrile; gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 60 °C; injection: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm; ELSD

Method 4:
instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; eluent A: water + 0.2% ammonia, 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

Intermediate Examples

Intermediate Example Int-1:

tert-Butyl {1-[4-(6-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutyl}carbamate



Step 1: tert-Butyl [1-(4-bromophenyl)cyclobutyl]carbamate

The free base of commercially available 1-(4-bromophenyl)cyclobutanamine hydrochloride [CAS 1193389-40-0] (8.99 g, 34.24 mmol, 1.0 eq) was prepared as follows: (8.99 g, 34.24 mmol, 1,0 eq) of the hydrochloride salt was taken up in DCM and washed sequentially with aqueous sodium bicarbonate and water and the organic portion was tried and concentrated.

The crude amine was taken up in dry THF (120 mL) and diisopropylethylamine (17.62 mL, 102.7 mmol, 3.0 eq) under nitrogen and a solution of di-tert-butyldicarbonate (8.22 g, 37.6 mmol, 1.1 eq) in THF (20 mL) was added. The reaction was stirred at rt overnight. The mixture was partitioned between EtOAc and water and the extracted organic phase was washed with brine and concentrated *in vacuo* to give the title compound.

Alternatively, the title compound may be prepared by known methods, such as those given in WO2008/70041, in particular from commercially available (4-bromophenyl)acetonitrile.

Step 2: tert-Butyl [1-(4-cyanophenyl)cyclobutyl]carbamate

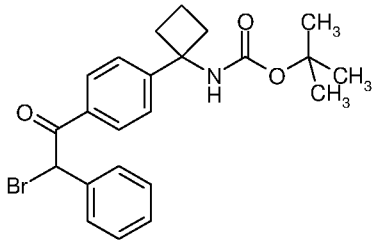
The title compound may be prepared from by known methods, such as those given in WO2008/70041, in particular from tert-butyl [1-(4-bromophenyl)cyclobutyl]carbamate.

Alternatively, tert-butyl [1-(4-cyanophenyl)cyclobutyl]carbamate (CAS 1032349-97-5) may be obtained commercially.

Step 3: tert-Butyl {1-[4-(phenylacetyl)phenyl]cyclobutyl}carbamate

The title compound may be prepared by known methods, such as those given in WO2008/70041, in particular from tert-butyl [1-(4-cyanophenyl)cyclobutyl]carbamate.

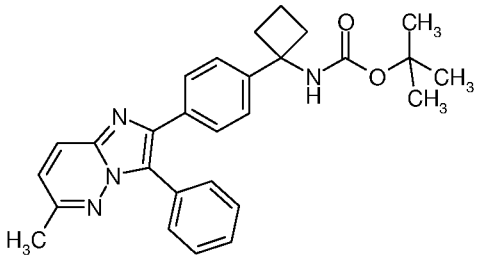
Step 4: tert-Butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate [Int-1A]



A mixture of tert-butyl {1-[4-(phenylacetyl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (5.0 g, 13.68 mmol, 1.0 eq) and pyridinium hydrobromide perbromide (4.38 g, 13.68 mmol, 1.0 eq) in THF (78 mL) was stirred at 0 °C for 30 minutes. The mixture was partitioned between EtOAc and water and the organic phase washed respectively with aqueous sodium thiosulfate solution and brine, dried, filtered through a silicone coated filter paper and concentrated in vacuo to give the crude title compound (5.44 g, 93% purity by UPLC-MS) which was used without further purification.

UPLC-MS (Method 4): RT = 1.49 min; m/z = 442.21 (ES-, M-H, M = $C_{23}H_{26}{}^{79}BrNO_3$).

Step 5: tert-Butyl {1-[4-(6-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate [Int-1]

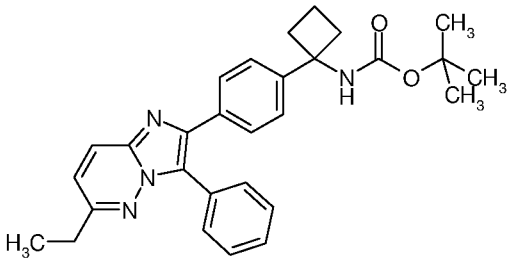


A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A (1.00 g, ~80% purity, 1.87 mmol, 1.0 eq), 6-methylpyridazin-3-amine (CAS-Nr. 18591-82-7, 0.245 g, 2.24 mmol, 1.2 eq), N,N-diisopropylethylamine (0.33 mL, 1.87 mmol, 1.0 eq) and activated 3Å molecular sieves in isopropanol (5.7 mL) was heated for 7 hours under reflux. On cooling, the mixture was partitioned between DCM and water, stirred vigorously and filtered through a silicone coated filter paper. The filtrate was concentrated in vacuo. UPLC analysis of the crude product indicated a purity of >90%. The crude product was used in the next step without further purification.

UPLC-MS (Method 1): RT = 1.41 min; m/z = 455.89 (M+H).

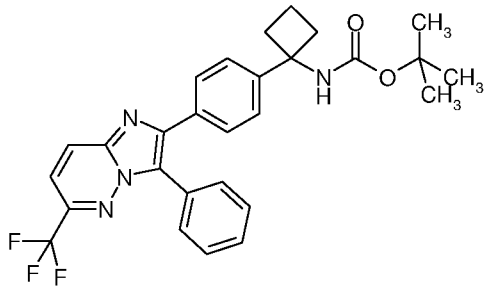
Intermediate Example Int-2:

tert-Butyl {1-[4-(6-ethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate



A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)-carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A (1.85 g, ~80% purity, 3.45 mmol, 1.0 eq), 6-ethylpyridazin-3-ammonium chloride (CAS-Nr. 1178585-42-6, 0.660 g, 4.14 mmol, 1.2 eq), N,N-diisopropylethylamine (1.20 mL, 6.89 mmol, 2.0 eq) and activated 3Å molecular sieves in isopropanol (10.5 mL) was heated for 12 hours under reflux. On cooling, the mixture was partitioned between DCM and water, stirred vigorously and filtered through a silicone coated filter paper. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 100 g SNAP cartridge: hexane -> hexane/ethyl acetate 2/1) to give 700 mg (43% yield) of the title compound in 69% purity (UPLC).
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.53 min; m/z = 469.34 (M+H).

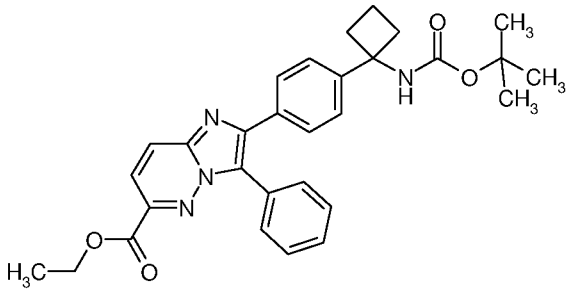
Intermediate Example Int-3:
tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutyl)carbamate



A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A (1.85 g, ~80% purity, 3.45 mmol, 1.0 eq), 6-(trifluoromethyl)pyridazin-3-amine (CAS-Nr. 935777-24-5, 0.674 g, 4.14 mmol, 1.2 eq), N,N-diisopropylethylamine (0.60 mL, 6.89 mmol, 1.0 eq) and activated 3Å molecular sieves in isopropanol (10.5 mL) was heated for 7 hours under reflux. On cooling, the mixture was partitioned between DCM and water, stirred vigorously and filtered through a silicone coated filter paper. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude mixture

was purified via MPLC (Biotage Isolera; 100 g SNAP cartridge: hexane -> hexane/ethyl acetate 2/1) to give 680 mg (34% yield) of the title compound.
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.56 min; m/z = 509.29 (M+H).

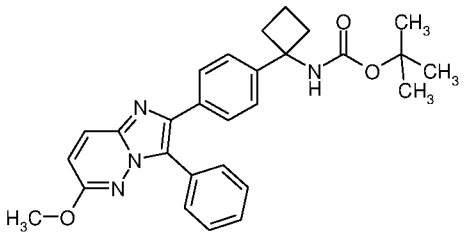
Intermediate Example Int-4:
Ethyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate



A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A (3.3 g, ~80% purity, 5.79 mmol), ethyl 6-aminopyridazine-3-carboxylate (CAS-Nr. 98548-01-7, 1 g, 5.57 mmol), N,N-diisopropylethylamine (0.97 mL, 5.57 mmol) and activated 3Å molecular sieves in isopropanol (30.4 mL) was heated for 20 hours under reflux. On cooling the mixture was partitioned between DCM and water, stirred vigorously and filtered through a silicone coated filter paper. The filtrate was concentrated in vacuo, taken up in DCM and washed with dilute aqueous hydrochloric acid (1N) and brine, dried and concentrated in vacuo to give the crude title compound. Purification was achieved by chromatography on silica (gradient elution: Hexane:EtOAc 9:1 to Hexane:EtOAc 1:1) to give the title compound (2.80 g, 92% purity, 90% yield).
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.51 min; m/z = 513.41 (M+H).
1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8.29 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 8H), 7.31 (d, 2H), 4.33 (q, 2H), 2.28 - 2.39 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.26 - 1.29 (m, 9H), 1.08 (br s, 3H).

Intermediate Example Int-5:

tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-6-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutyl)carbamate



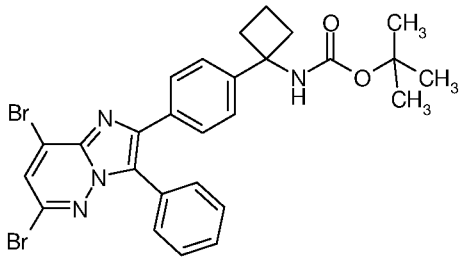
A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A (0.67 g, 1.50 mmol), 3-amino-6-methoxypyridazine (CAS Registry No. 7252-84-8, 0.23 g, 1.80 mmol, 1.2 eq), N,N-diisopropylethylamine (0.74 mL, 1.50 mmol, 1.0 eq) and powdered activated 3Å molecular sieves (10 g) in isopropanol (78 mL) was heated at the reflux temperature for 8 h. On cooling, the mixture was filtered through a pad of Celite. The Celite was washed with DCM, and the combined organics were washed with water, dried with sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.55 g, 78% yield).

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.52 min; m/z (rel intensity) 471 (95, $(M+H)^+$), 943 (100, $2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 469 (20, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.20 (br s, 3H), 1.20-1.37 (br s, 6H), 1.65-1.81 br s, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.25-2.38 m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37-7.59 (m, 8H), 8.50 (d, J=9.6 H, 1H).

Intermediate Example Int-6:

tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutyl)carbamate

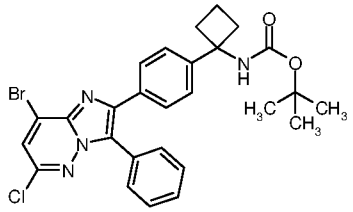
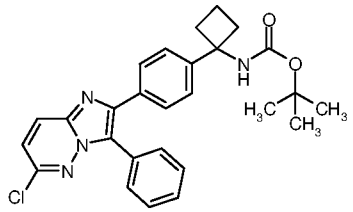
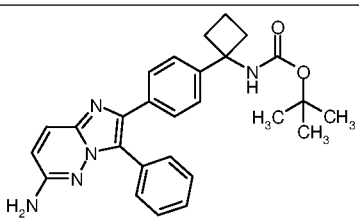


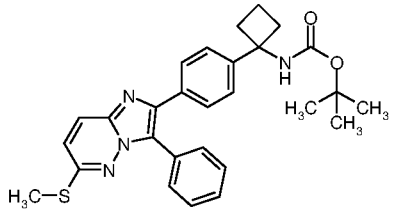
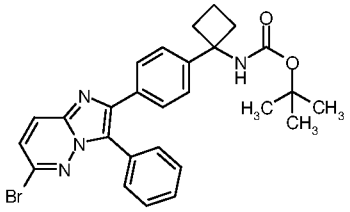
A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A (5.80 g, 13.1 mmol), 3-amino-4,6-dibromopyridazine (CAS Registry No. 1206487-35-5, 3.96 g, 15.7 mmol, 1.2 eq), N,N-diisopropylethylamine (2.3 mL, 13.0 mmol, 1.0 eq) and powdered activated 3Å molecular sieves (10 g) in isopropanol (70 mL) was heated at the reflux temperature for 8 h. On cooling, the mixture was filtered through a pad of Celite. The Celite was washed with DCM, and the combined organics were washed with water, dried with sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The remaining material was purified using MPLC (Biotage Isolera; 100 g SNAP cartridge: 100% hexane 2.0 min., gradient to 75% hexane /25% EtOAc 2.5 min., 75% hexane /25% EtOAc 4.5 min., gradient to 50% hexane /50% EtOAc 2 min., 50% hexane /50% EtOAc 4.5 min., gradient to 100% EtOAc 2.5 min., 100% EtOAc 5.7 min.) to give partially purified tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (2.65 g, ~82% pure, 28% yield):

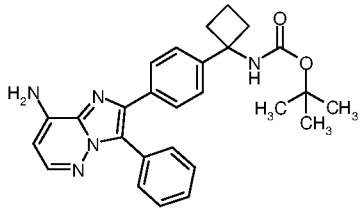
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.67 min; m/z (rel intensity) 597 (50, $(M+H)^+$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.20 (br s, 3H), 1.20-1.37 (br s, 6H), 1.65-1.81 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.25-2.38 m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37-7.59 (m, 8H), 8.50 (d, J=9.6 Hz, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-6 by reacting the appropriate amine with tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate [prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1A]

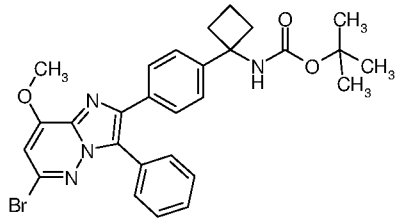
Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-6.1	 tert-Butyl {1-[4-(8-bromo-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.65 min; m/z (rel intensity) 553 (90, $(M+H)^+$).
Int-6.2	 tert-Butyl {1-[4-(6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.54 min; m/z (rel intensity) 475 (100, $(M+H)^+$), 949 (50, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (d6-DMSO): δ 0.99-1.35 (br m, 9H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.26-2.39 m, 4H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.4, 1H), 7.45-7.60 (m, 7H), 8.25 (d, J=9.4 Hz, 1H).
Int-6.3	 tert-Butyl {1-[4-(6-amino-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.32 min; m/z (rel intensity) 456 (100, $(M+H)^+$), 911 (50, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 454 (100, $(M-H)^-$), 911 (10, $(2M-H)^-$).

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
	2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.35 (br m, 9H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 4H), 6.27 (s, 2H), 6.64 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.37-7.50 (m, 7H), 7.74 (d, J=9.4 Hz, 1H).
Int-6.4	 tert-Butyl (1-{4-[6-(methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.60 min; m/z (rel intensity) 487 (100, $(M+H)^+$), 973 (30, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.37 (br m, 9H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 7.18 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57 (dm; J=7.6 Hz, 2H), 7.98 (9.6 Hz, 1H).
Int-6.5	 tert-Butyl {1-[4-(6-bromo-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.55 min; m/z (rel intensity) 519 (90, $(M+H)^+$). 1H-NMR (d6-DMSO): δ 0.98-1.32 (m, 9H), 1.65-1.79 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 4H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 7H), 8.14 (9.4 Hz, 1H).

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-6.6	 tert-Butyl {1-[4-(8-amino-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.39 min; m/z (rel intensity) 456 (100, $(M+H)^+$), 911 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 454 (90, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-7:

tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-6-bromo-8-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutyl)carbamate



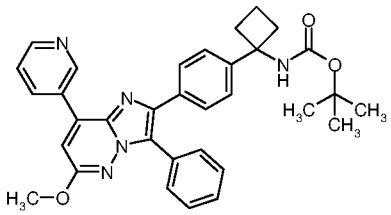
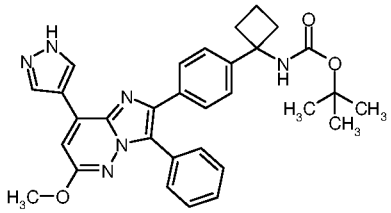
A solution of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6 (0.10 g, 0.17 mmol in MeOH (3 mL) was cooled with an ice bath and treated dropwise with sodium methoxide (0.5 M in MeOH, 0.40 mL, 0.20 mmol, 1.2 eq). The resulting solution was allowed to warm to room temperature and was stirred at room temperature for 2 h, after which additional sodium methoxide was added (0.5 M in methanol, 0.40 mL, 0.20 mmol, 1.2 eq). The resulting solution was allowed to warm to room temperature and was stirred at room temperature for 2 h, after which additional sodium methoxide was added (0.5 M in MeOH, 0.40 mL, 0.20 mmol, 1.2 eq). The resulting solution was added to ice water, and the aqueous mixture was

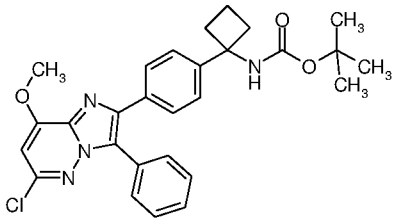
extracted with DCM (3 x 25 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure to give impure tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-bromo-8-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (102 mg, ~78% pure). This material was used without further purification:

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.67 min; m/z (rel intensity) 549 (90, $(M+H)^+$).

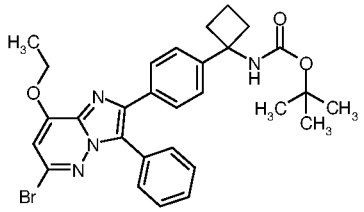
1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.20 (br s, 3H), 1.20-1.37 (br s, 6H), 1.65-1.81 (br s, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.25-2.38 m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37-7.59 (m, 8H), 8.50 (d, J=9.6 H, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-7 by reacting the appropriate carbamate with sodium methoxide in methanol

Intermediate Example	**Structure/ Name**	**Characterization**
Int-7.1	 tert-Butyl (1-{4-[6-methoxy-3-phenyl-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.62 min; m/z (rel intensity) 548 (100, $(M+H)^+$).
Int-7.2	 tert-Butyl (1-{4-[6-methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.60 min; m/z (rel intensity) 537 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 535 (100, $(M-H)^-$).

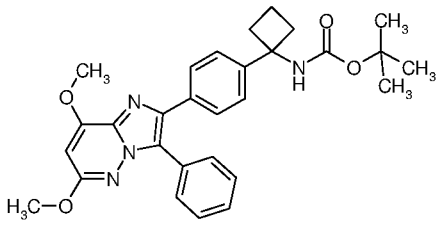
Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-7.3	 tert-Butyl {1-[4-(6-chloro-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.53 min; m/z (rel intensity) 505 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 503 (10, $(M-H)^-$). 1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.34 (br m, 9H), 1.66-1.79 (br s, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.26-2.38 m, 4H), 6.95 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 8H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-7 by reacting the appropriate carbamate with sodium ethoxide in ethanol

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-7.4	 tert-Butyl {1-[4-(6-bromo-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.61 min; m/z (rel intensity) 563 (90, $(M+H)^+$), ES- m/z (rel intensity) 561 (5, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-8:

tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dimethoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutyl)carbamate



A solution of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6 (0.66 g, 1.10 mmol) in MeOH (10 mL) was treated dropwise with sodium methoxide (0.5 M in MeOH, 11.0 mL, 5.51 mmol, 5.0 eq) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting solution was irradiated at 120 °C in a microwave apparatus for 90 minutes. The resulting solution was added to ice water, and the aqueous mixture was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; SNAP 10g cartridge: 100% hexane 2.0 min., gradient to 70% hexane /30% DCM 3 min., 70% hexane /30% DCM 3 min., gradient to 50% hexane /50% DCM 4 min., 50% hexane /50% DCM 3.5 min., gradient to 95% hexane /5% DCM 5.5 min., 95% hexane /5% DCM 5.5 min.) to give tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dimethoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.19 g, 34%) followed by methyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dimethoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.029 g, 5.4%).

tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dimethoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}-cyclobutyl)carbamate:

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.53 min; m/z (rel intensity) 501 (50, $(M+H)^+$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.18 (br s, 3H), 1.22-1.35 (br s, 6H), 1.67-1.79 (br s, 1H), 1.87-1.98 (br s, 1H), 2.27-2.37 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 5H), 7.52-7.56 (m, 2H).

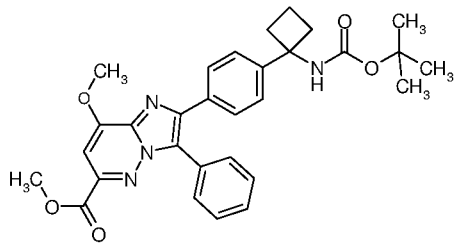
Methyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dimethoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}-cyclobutyl)carbamate:

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.36 min; m/z (rel intensity) 459 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 457 (10, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.66-1.81 (m, 1H), 1.86-2.02 (br s, 1H), 2.35 (br t, J=7.3 Hz, 4H), 3.41 (br s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38-7.51 (m, 5H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H).

Intermediate Example Int-9:

Methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate

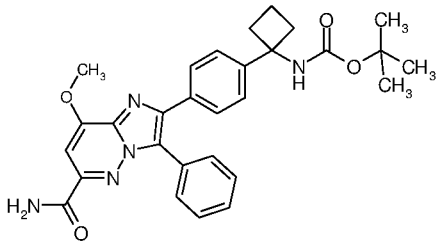


To a solution of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-bromo-8-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7 (0.41 g, 0.75 mmol) in MeOH (10 mL) and THF (1 mL) in an autoclave was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride (0.12 g, 0.15 mmol, 0.20 equiv) and triethylamine (0.11 mL, 0.82 mmol, 1.1 equiv.). The autoclave was flushed with CO (approximately 5 bar) three times, then was pressurized with CO (5.2 bar), stirred at room temperature 30 min., and briefly placed under reduced atmosphere (0.06 bar). The autoclave was then pressurized with CO (5.9 bar at 20 °C), heated to 110 °C, and stirred at this temperature for 22 h. The resulting solution was concentrated under reduced pressure. The resulting material was crystallized from MeOH to give methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate (0.34 g, 85%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.46 min; m/z (rel intensity) 529 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 527 (5, $(M-H)^-$).

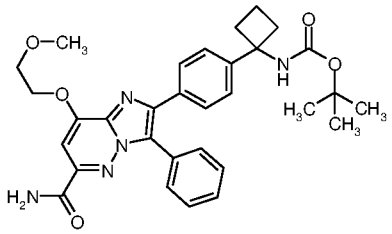
1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.18 (br s, 3H), 1.22-1.35 (br s, 6H), 1.67-1.79 (br s, 1H), 1.87-1.98 (br s, 1H), 2.27-2.37 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 5H), 7.52-7.56 (m, 2H).

Intermediate Example Int-10:
tert-Butyl {1-[4-(6-carbamoyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (Approach 1)

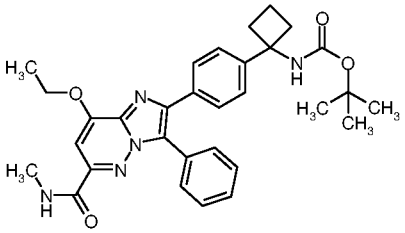


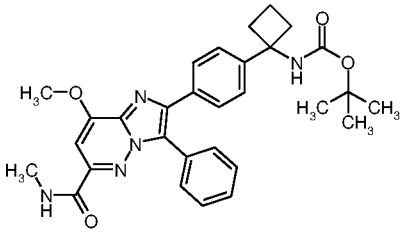
A mixture of methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-9 (0.20 g, 0.38 mmol) in a solution of ammonia in MeOH (7 N, 15 mL) and THF (1 mL) was irradiated in a microwave apparatus at 130 °C for 90 min. The solids were collected by filtration to give tert-butyl {1-[4-(6-carbamoyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.12 g, 63%): UPLC-MS (Method 3): RT = 1.30 min; m/z (rel intensity) 514 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 512 (90, $(M-H)^-$).
1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.20 (br s, 3H), 1.20-1.39 (br s, 6H), 1.65-1.81 (br s, 1H), 1.86-2.02 (br m, 1H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41-7.55 (m, 7H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-10 by reacting the appropriate carbamate with a solution of ammonia in MeOH:

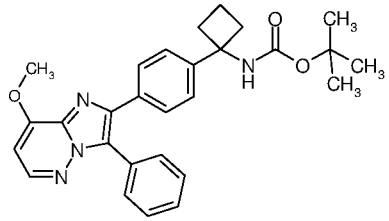
Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-10.1	 tert-Butyl (1-{4-[6-carbamoyl-8-(2-methoxyethoxy)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.29 min; m/z (rel intensity) 558 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 556 (100, $(M-H)^-$).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-10 by reacting the appropriate carbamate with a solution of methylamine in MeOH:

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-10.2	 tert-Butyl (1-{4-[8-ethoxy-6-(methylcarbamoyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.42 min; m/z (rel intensity) 542 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 540 (30, $(M-H)^-$).

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-10.3	 tert-Butyl (1-{4-[8-methoxy-6-(methylcarbamoyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.35 min; m/z (rel intensity) 527 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 525 (20, $(M-H)^-$).

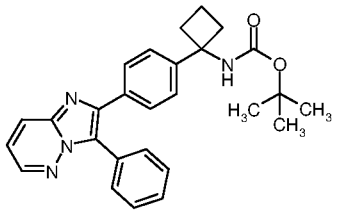
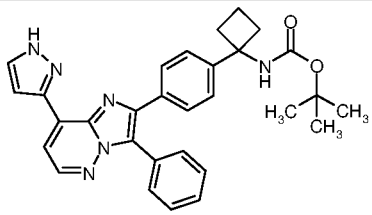
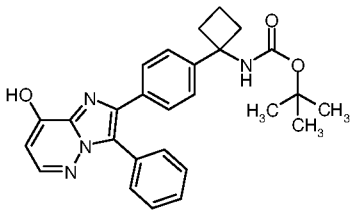
Intermediate Example Int-11:
tert-Butyl {1-[4-(8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate

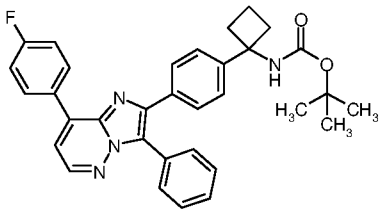


To a mixture of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-bromo-8-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7 (0.075 g, 0.14 mmol) and 5% palladium on carbon (0.007 g) in DMF (1 mL) was added a solution of sodium formate (0.074 g, 1.09 mmol, 8.0 eq) in water (0.2 mL). The resulting mixture was stirred at 80 °C for 3 h, diluted with MeOH (10 mL) and stirred at room temperature for 1 h. The resulting solution was filtered through a membrane filter, and the solids were washed with MeOH (1 mL). The resulting solution was diluted with EtOAc (25 mL), washed with water (2 x 25 mL), dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure to give tert-butyl {1-[4-

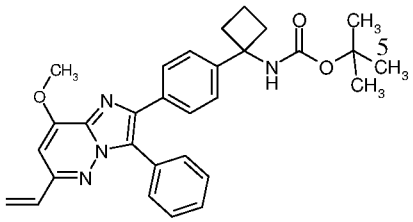
(8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate approximately 75% purity (0.058 g, 90%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.44 min; m/z (rel intensity) 471 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 512 (90, $(M-H)^-$).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-11 by reacting the appropriate carbamate with sodium formate and a palladium catalyst

Intermediate Example	**Structure/ Name**	**Characterization**
Int-11.1	 tert-Butyl {1-[4-(3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.33 min; m/z (rel intensity) 441 (100, $(M+H)^+$), 881 (50, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 439 (100, $(M-H)^-$), 879 (10, $(2M-H)^-$).
Int-11.2	 tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.49 min; m/z (rel intensity) 507 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 505 (100, $(M-H)^-$).
Int-11.3		UPLC-MS (Method 3): RT = 0.83 min; m/z (rel intensity) 457 (100, $(M+H)^+$), 913 (70, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 455 (100, $(M-H)^-$).

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
	tert-Butyl {1-[4-(8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	
Int-11.4	 tert-Butyl (1-{4-[8-(4-fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.49 min; m/z (rel intensity) 535 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 533 (100, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-12:
tert-Butyl {1-[4-(8-methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate



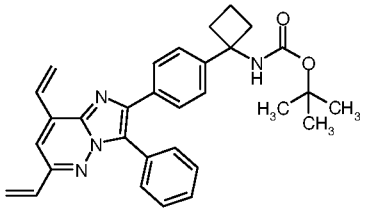
A mixture of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-bromo-8-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7 (0.30 g, 0.54 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.006 g, 0.005 mmol, 10 mol%) in 1,2-dimethoxyethane (4 mL) was stirred under an argon atmosphere for 10 min, then was sequentially treated with K_2CO_3 (0.075 g, 0.54 mmol, 1.0 eq), water (1.5 mL) and vinylboronic acid anhydride pyridine complex (prepared as described in *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968; 0.13 g, 0.54 mmol, 1.0 eq). The resulting mixture was heated at the reflux temperature for 16 h, then was added

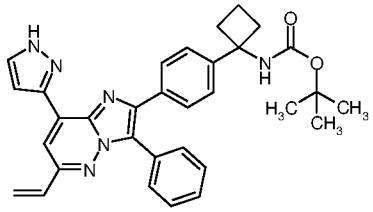
to water (15 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x25 mL). The combined organic phases were washed with water (25 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 1.5 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 2.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 3.0 min, 50% hexane / 50% EtOAc 4.0 min, gradient to 100% EtOAc 4.5 min, 100% EtOAc 7.7 min) to give tert-butyl {1-[4-(8-methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.25 g, 92%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.55 min; m/z (rel intensity) 497 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 495 (10, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 0.80-1.37 (br m, 9H), 1.65-1.80 (br s, 1H), 1.85-2.01 (br m, 1H), 2.27-2.37 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 5.63 (d, J=11.3 Hz, 1H), 6.27 (d, J=17.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=10.0, 17.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42-7.55 (m, 8H).

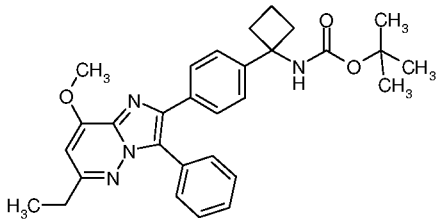
The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-12 by reacting the appropriate carbamate with vinylboronic acid anhydride pyridine complex

Intermediate Example	**Structure/ Name**	**Characterization**
Int-12.1	 tert-Butyl {1-[4-(3-phenyl-6,8-divinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.71 min; m/z (rel intensity) 493 (100, $(M+H)^+$), 985 (80, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 491 (10, $(M-H)^-$).

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-12.2	 tert-Butyl (1-{4-[3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.59 min; m/z (rel intensity) 533 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 531 (100, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-13:

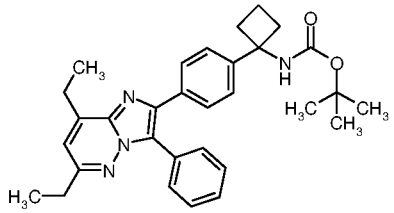
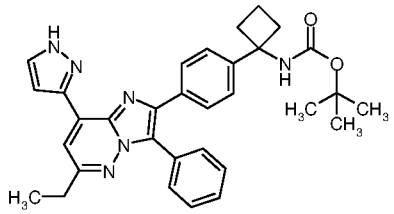
tert-Butyl {1-[4-(6-ethyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate



A solution of tert-butyl {1-[4-(8-methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-12 (0.20 g, 0.40 mmol) in methanol (8 mL) was hydrogenated using an H-Cube flow reactor (Pd/C cartridge). The resulting solution was concentrated under reduced pressure to give tert-butyl {1-[4-(6-ethyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.20 g, 100%):

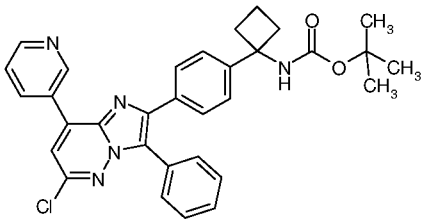
1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.08-1.35 (br m, 9H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.66-1.83 (br s, 1H), 1.85-2.03 (br m, 1H), 2.26-2.37 (m, 4H), 2.68 (q, J=7.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41-7.53 (m, 8H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-13 by hydrogenation of the appropriate carbamate using an H-Cube flow reactor

Intermediate Example	**Structure/ Name**	**Characterization**
Int-13.1	 tert-Butyl {1-[4-(6,8-diethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.77 min; m/z (rel intensity) 497 (100, $(M+H)^+$).
Int-13.2	 tert-Butyl (1-{4-[6-ethyl-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.62 min; m/z (rel intensity) 535 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 533 (50, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-14:

tert-Butyl (1-{4-[6-chloro-3-phenyl-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate

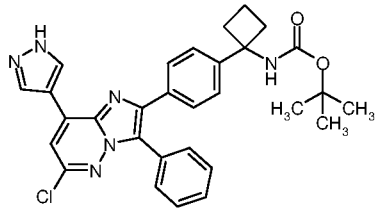


A mixture of tert-butyl {1-[4-(8-bromo-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7.1 (0.15 g, 0.27 mmol), 3-pyridineboronic acid (0.040 g, 0.33 mmol, 1.2 equiv.), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride (0.022 g, 0.03 mmol, 0.1 equiv.), Na_2CO_3 (0.086 g, 0.81 mmol, 3.0 equiv.), in dioxane (2.9 mL) and water (0.4 mL) was bubbled with Ar, then placed under an argon atmosphere and was irradiated in a microwave apparatus at 105 °C for 90 min. The reaction mixture was then added to a mixture of water (10 mL), a saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL) and CH_2Cl_2 (20 mL). The resulting mixture was stirred strongly for 30 minutes. The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4 anh), and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 3.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 2.5 min, 50% hexane / 50% EtOAc 3.5 min, gradient to 100% EtOAc 3.0 min, 100% EtOAc 4.8 min) to give tert-butyl (1-{4-[6-chloro-3-phenyl-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.046 g, 31%):

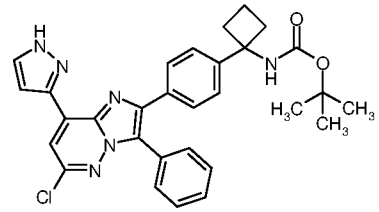
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.62 min; m/z (rel intensity) 552 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 550 (10, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 0.98-1.37 (br m, 9H), 1.66-1.81 (br s, 1H), 1.85-2.00 (br m, 1H), 2.27-2.38 (m, 4H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.49-7.58 (m, 7H), 7.64 (ddd, J=7.0, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.75 (ddd, J=4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.81 (app dt, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 9.56 (dd, J= 2.3, 0.6 Hz, 1H).

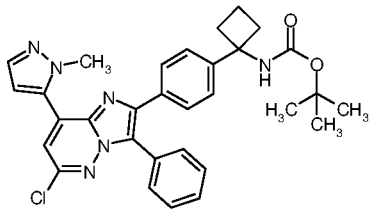
The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-14 by reacting the appropriate carbamate with [1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrazol-4-yl]boronic acid

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-14.1	 tert-Butyl (1-{4-[6-chloro-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.55 min; m/z (rel intensity) 541 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 539 (80, $(M-H)^-$).

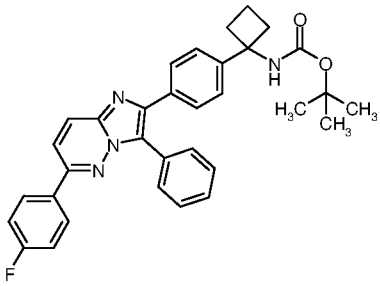
The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-14 by reacting the appropriate carbamate with [1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrazol-5-yl]boronic acid

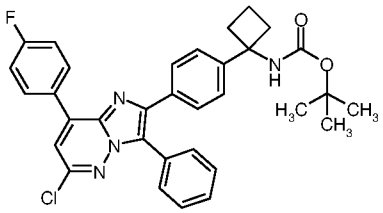
Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-14.2	 tert-Butyl (1-{4-[6-chloro-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.59 min; m/z (rel intensity) 541 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 539 (50, $(M-H)^-$). 1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.37 (br m, 9H), 1.68-1.80 (br s, 1H), 1.88-2.00 (br m, 1H), 2.30-2.38 (m, 3H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 5H), 7.61 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.20-7.70 (m, 2H), 7.98 (br s, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-14 by reacting the appropriate carbamate with (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic acid

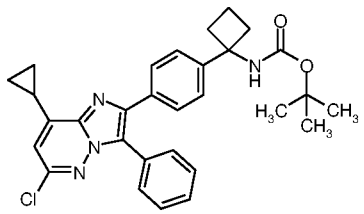
Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-14.3	 tert-Butyl (1-{4-[6-chloro-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.59 min; m/z (rel intensity) 555 (80, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 553 (20, $(M-H)^-$). 1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.37 (br m, 9H), 1.65-1.80 (br s, 1H), 1.85-1.89 (br m, 1H), 2.26-2.38 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 6.92 (br s, 0.7 H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.49-7.57 (m, 8H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.20-7.70 (m, 2H), 7.96 (s, 0.3H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-14 by reacting the appropriate carbamate with (4-fluorophenyl)boronic acid

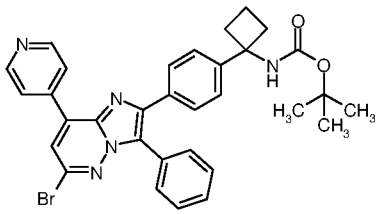
Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-14.4	 tert-Butyl (1-{4-[6-(4-	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.64 min; m/z (rel intensity) 535 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 533 (10, $(M-H)^-$).

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
	fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	
Int-14.5	 tert-Butyl (1-{4-[6-chloro-8-(4-fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.77 min; m/z (rel intensity) 569 (100, $(M+H)^+$).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-14 by reacting the appropriate carbamate with cyclopropylboronic acid

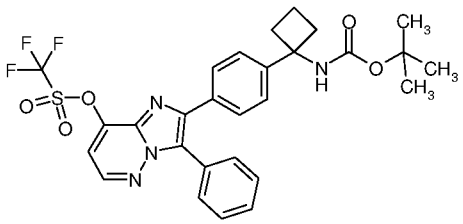
Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-14.6	 tert-Butyl {1-[4-(6-chloro-8-cyclopropyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.70 min; m/z (rel intensity) 515 (100, $(M+H)^+$).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-14 by reacting the appropriate carbamate with pyridin-4-ylboronic acid

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-14.7	 tert-butyl (1-{4-[6-bromo-3-phenyl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.63 min; m/z (rel intensity) 596 (100, $(M+H)^+$). 1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.00-1.38 (m, 9H), 1.66-1.80 (br s, 1H), 1.85-2.00 (br m, 1H), 2.28-2.38 (m, 4H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47-7.58 (m, 8H), 7.94 (s, 1H), 8.39 (dm, J=6.2 Hz, 2H), 8.81 (dm, J=6.0 Hz, 2H).

Intermediate Example Int-15:

2-(4-{1-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl trifluoromethanesulfonate



To a solution of tert-butyl {1-[4-(8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-11.3 (0.34 g, 0.75 mmol) and triethylamine (0.25 mL, 1.73 mmol, 2.3 equiv.) in DCM (3 mL) at -20 °C under argon was added dropwise trifluoromethanesulfonic anhydride (0.15 mL, 0.90

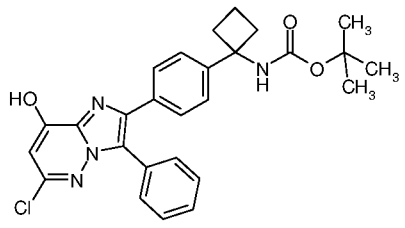
mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature, was stirred for 1 h,and was cooled to -10 °C. Additional triethylamine (0.25 mL, 1.73 mmol, 2.3 equiv.) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.15 mL, 0.90 mmol, 1.2 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 3 h. The mixture was treated with a 50% water / 50% saturated $NaHCO_3$ solution (10 mL). The aqueous mixture was extracted with DCM (3 x 10 mL), dried (Na_2SO_4 anh.), and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 3.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 3.5 min, 50% hexane / 50% EtOAc 4.0 min, gradient to 100% EtOAc 3.5 min, 100% EtOAc 4.5 min) to give 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl trifluoromethanesulfonate (0.15 mg, 34%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.63 min; m/z (rel intensity) 588 (40, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 587 (20, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.36 (br m, 9H), 1.68-1.80 (br s, 1H), 1.88-2.00 (br m, 1H), 2.30-2.38 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 7H), 7.62, (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.3 Hz, 1H).

Intermediate Example Int-16:

tert-Butyl {1-[4-(6-chloro-8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate



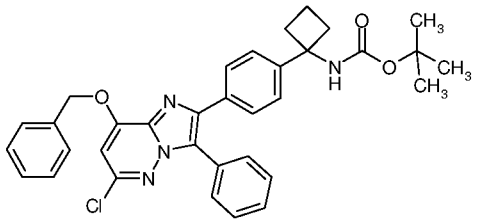
To a solution of tert-butyl {1-[4-(8-bromo-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6.1 (2.49 g, 4.50 mmol) in DMF (63 mL) was added potassium acetate (2.21 g, 22.5 mmol, 5.0 equiv.), and the resulting mixture was was irradiated in a microwave apparatus at 140

°C for 90 min. The resulting mixture was added to ice water (200 mL). The water mixture was extracted with a 4:1 DCM / isopropanol solution (4 x 50 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.), and concentrated under reduced pressure to give a brown oil (2.6 g). The oil was triturated with MeOH to give tert-butyl {1-[4-(6-chloro-8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate as a yellow powder (0.60 g, 27%): UPLC-MS (Method 3): RT = 0.93 min; m/z (rel intensity) 491 (100, $(M+H)^+$), 981 (80 $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 489 (100, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.35 (br m, 9H), 1.65-1.80 (br s, 1H), 1.86-1.99 (br m, 1H), 2.25-2.39 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.42-7.52 (m, 8H).

Intermediate Example Int-17:

tert-Butyl (1-{4-[8-(benzyloxy)-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate



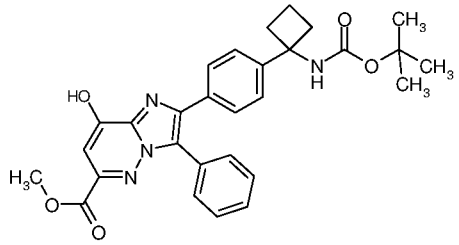
To a solution of tert-butyl {1-[4-(6-chloro-8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-16 (1.90 g, 3.87 mmol) in DMF (50 mL) was added cesium carbonate (6.88 g, 11.6 mmol, 3.0 equiv.) and benzyl bromide (0.58 mL, 4.84 mmol, 1.25 equiv.), and the resulting mixture was irradiated in a microwave apparatus at 140 °C for 90 min. The resulting mixture stirred at room temperature for 16 h. The resulting mixture was added to ice water 100 mL). The aqueous mixture was extracted with a 4:1 DCM / isopropanol solution (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.), and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was triturated with ethanol to give tert-butyl (1-{4-[8-(benzyloxy)-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate as a powder (0.93 g, 41%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.51 min; m/z (rel intensity) 581 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 579 (90, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 0.98-1.35 (br m, 9H), 1.64-1.78 (br s, 1H), 1.84-2.00 (br m, 1H), 2.25-2.37 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37-7.57 (m, 13H).

Intermediate Example Int-18:

Methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate

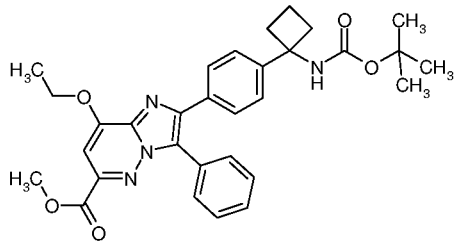


To a solution of tert-butyl (1-{4-[8-(benzyloxy)-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-17 (0.91 g, 1.48 mmol) in MeOH (20 mL) and THF (2 mL) in an autoclave was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride (0.24 g, 0.30 mmol, 0.20 equiv) and triethylamine (0.23 mL, 1.63 mmol, 1.1 equiv.). The autoclave was flushed with CO (approximately 5 bar) three times, then was pressurized with CO (5.2 bar), stirred at room temperature 30 min., and briefly placed under reduced atmosphere (0.06 bar). The autoclave was then pressurized with CO (5.9 bar at 20 °C), heated to 100 °C, and stirred at this temperature for 18 h. The resulting solution was concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 25g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 3.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 6.0 min, 50% hexane / 50% EtOAc 6.5 min, gradient to 10% hexane / 90% EtOAc 6.0 min, gradient to 100% EtOAc 2.7 min, 100% EtOAc 26.7 min) to give methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate (0.34 g, 44%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 0.89 min; m/z (rel intensity) 515 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 513 (100, $(M-H)^-$).

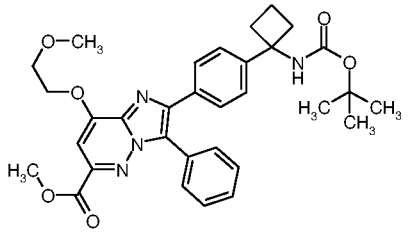
Intermediate Example Int-19:

Methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate



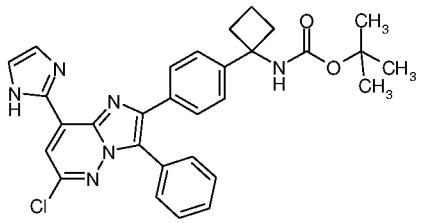
A mixture of methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-hydroxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate that was in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-18 (0.16 g, 0.32 mmol), ethyl iodide (0.50 mL, 0.63 mmol, 2.0 equiv.) and cesuim carbonate (0.31 g, 0.94 mmol, 3.0 equiv.) in DMF (6 mL) was stirred for 1 h at room temperature, followed by 3 h at 50 °C. The reaction mixture was then added to ice water (20 mL). The aqueous mixture was extracted with a 4:1 DCM / isopropanol solution (2 x 25 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 80% hexane / 20% EtOAc 3.0 min, gradient to 55% hexane / 45% EtOAc 2.0 min, 55% / 45% EtOAc 3.0 min, gradient to 4% hexane / 96% EtOAc 5.5 min, gradient to 100% EtOAc 0.5 min, 100% EtOAc 7.2 min) to give methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate (0.072 g, 42%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.50 min; m/z (rel intensity) 543 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 541 (10, $(M-H)^-$).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-19 by reacting the appropriate phenol with 2-methoxyethyl bromide

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-19.1	 Methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-(2-methoxyethoxy)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.48 min; m/z (rel intensity) 573 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 571 (20, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-20:

tert-Butyl (1-{4-[6-chloro-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate



A mixture of tert-butyl {1-[4-(8-bromo-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7.1 (0.78 g, 1.42 mmol), 1H-imidazol-2-ylboronic acid (0.024 g, 2.13 mmol, 1.5 equiv.), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride CDM complex (0.12 g, 0.14 mmol, 0.1 equiv.) and cesium fluoride (0.65 g, 4.25 mmol, 3.0 equiv.) in dimethoxymethane (12 mL) was bubbled with Ar, then placed under an argon atmosphere in a sealed vial, and was heated at 100 °C for 3 days. The reaction mixture was then added to ice water (50 mL). The aqueous mixture was extracted with a 4:1 DCM / isopropanol solution (4 x 50 mL). The combined organics were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 25g

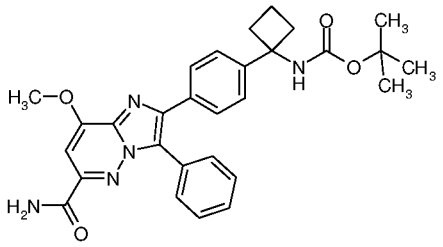
cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 50% hexane / 20% EtOAc 3.5 min, 50% hexane / 50% EtOAc 4.5 min, gradient to 100% EtOAc 5.0 min, 100% EtOAc 8.7 min) to give tert-butyl (1-{4-[6-chloro-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.28 g, 37%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.54 min; m/z (rel intensity) 541 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 539 (30, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.37 (br m, 9H), 1.68-1.80 (br s, 1H), 1.88-2.00 (br m, 1H), 2.27-2.39 (m, 4H), 7.27 (app q, J=0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.50-7.55 (m, 5H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.81 (app t, J=1.4 Hz, 1H), 9.28-9.29 (m, 1H).

Intermediate Example Int-21:

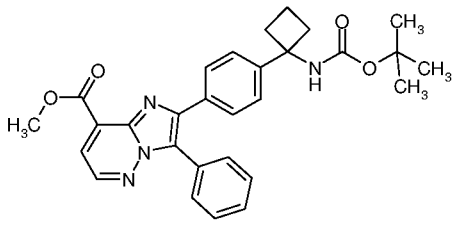
tert-Butyl {1-[4-(6-carbamoyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (Approach 2)



To a solution of tert-butyl {1-[4-(6-chloro-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7.3 (0.54 g, 1.00 mmol) in a solution of ammonia in MeOH (7 N; 5.7 mL, 40 mmol, 40 equiv.) in an autoclave was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride DCM complex (0.16 g, 0.20 mmol, 0.20 equiv). The autoclave was flushed with CO (approximately 5 bar) three times, then was pressurized with CO (5.2 bar), stirred at room temperature 30 min., and briefly placed under reduced atmosphere (0.06 bar). The autoclave was then pressurized with CO (5.9 bar at 20 °C), heated to 100 °C, and stirred at this temperature for 18 h. The resulting material was filtered and concentrated under reduced pressure to

give tert-butyl {1-[4-(6-carbamoyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.29 g, 57%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.29 min; m/z (rel intensity) 514 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 512 (100, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-22:
Methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxylate



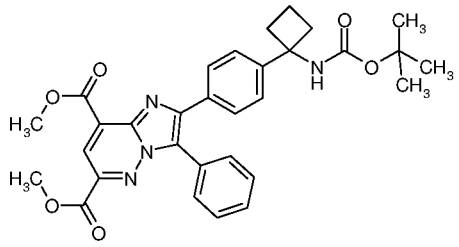
To a solution of 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl trifluoromethanesulfonate
that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-15 (0.15 g, 0.25 mmol) in MeOH (0.4 mL) and THF (0.04 mL) in an autoclave was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride (0.040 g, 0.050 mmol, 0.20 equiv) and triethylamine (0.040 mL, 0.27 mmol, 1.1 equiv.). The autoclave was flushed with CO (approximately 5 bar) three times, then was pressurized with CO (5.2 bar), stirred at room temperature 30 min., and briefly placed under reduced atmosphere (0.06 bar). The autoclave was then pressurized with CO (5.9 bar at 20 °C), heated to 100 °C, and stirred at this temperature for 18 h. The resulting solution was concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 2.5 min, gradient to 70% hexane / 30% EtOAc 3.0 min, 70% hexane / 30% EtOAc 2.5 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 3.5 min, 50% hexane / 50% EtOAc 4.0 min, gradient to 100% EtOAc 1.0 min, 100% EtOAc 5.8 min) to give methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxylate (0.081 g, 63%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.46 min; m/z (rel intensity) 499 (100, $(M+H)^+$), 997 (70, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 497 (20, $(M-H)^-$).

1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.00-1.36 (br m, 9H), 1.65-1.81 (br s, 1H), 1.86-2.02 (br m, 1H), 2.26-2.38 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46-7.58 (m, 8H), 7.64 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J=4.7 Hz, 1H).

Intermediate Example Int-23:

Dimethyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6,8-dicarboxylate

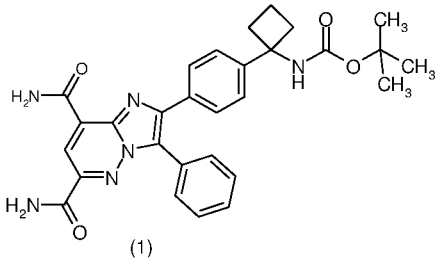


To a solution of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6 (0.51 g, 0.80 mmol) in MeOH (1.3 mL) and THF (0.13 mL) in an autoclave was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride (0.13 g, 0.16 mmol, 0.20 equiv) and triethylamine (0.12 mL, 0.88 mmol, 1.1 equiv.). The autoclave was flushed with CO (approximately 5 bar) three times, then was pressurized with CO (5.2 bar), stirred at room temperature 30 min., and briefly placed under reduced atmosphere (0.06 bar). The autoclave was then pressurized with CO (5.9 bar at 20 °C), heated to 100 °C, and stirred at this temperature for 18 h. The resulting solution was concentrated under reduced pressure. The resulting material was filtered and concentrated under reduced pressure to give dimethyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6,8-dicarboxylate (0.45 g, 100%), which was used without further purification:

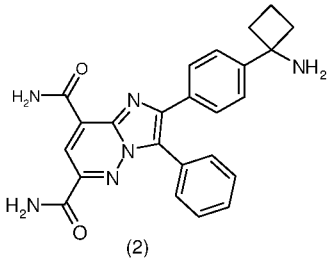
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.46 min; m/z (rel intensity) 557 (100, $(M+H)^+$).

Intermediate Example Int-24:

tert-Butyl {1-[4-(6,8-dicarbamoyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate (1) and 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6,8-dicarboxamide (2, Approach 1)



(1)



(2)

A solution of dimethyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6,8-dicarboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-23 (0.45 g, 0.81 mmol) in a solution of ammonia in MeOH (7 N, 11.5 mL) was irradiated in a microwave apparatus at 130 °C for 90 min. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 25g cartridge, 100% DCM 4.5 min, gradient to 95% DCM / 5% MeOH 1.0 min, 95% DCM / 5% MeOH 5.0 min, gradient to 90% DCM / 10% MeOH 1.0 min, 90% DCM / 10% MeOH 8.1 min, gradient to 80% DCM / 20% MeOH 2.0 min, 80% DCM / 20% MeOH 8.2 min) to give tert-butyl {1-[4-(6,8-dicarbamoyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.34 g, 8%) followed by 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6,8-dicarboxamide (0.63 g, 18%).

tert-Butyl {1-[4-(6,8-dicarbamoyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (1):

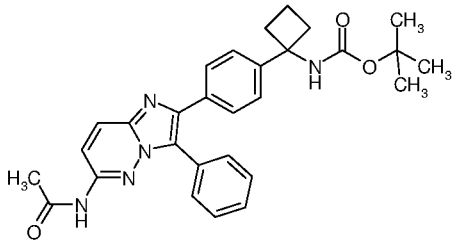
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.28 min; m/z (rel intensity) 527 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 525 (60, $(M-H)^-$).

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6,8-dicarboxamide

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.02 min; m/z (rel intensity) 410 (100 $(M+H-17)^+$), 427 (70, $(M+H)^+$), 853 (20, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 425 (100, $(M-H)^-$), 851 (10, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-25:

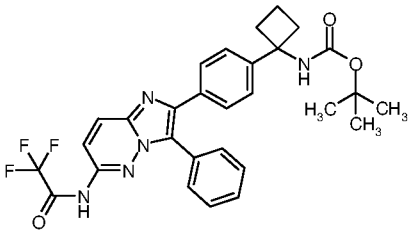
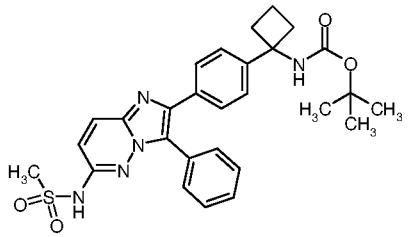
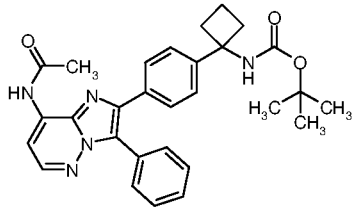
tert-Butyl {1-[4-(6-acetamido-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutyl}carbamate



To a solution of tert-butyl {1-[4-(6-amino-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6.3 (0.10 g, 0.22 mmol) in DCM (4 mL) was added pyridine (0.036 mL, 0.44 mmol, 2 equiv) and acetic anhydride (0.027 mL, 0.29 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature, additional acetic anhydride (0.042 mL, 0.44 mmol, 2.0 equiv) was dded and the reaction mixture was stirred at room temperature for an additional 24 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure to give tert-butyl {1-[4-(6-acetamido-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.11 g, 100%) which was used without further purification:

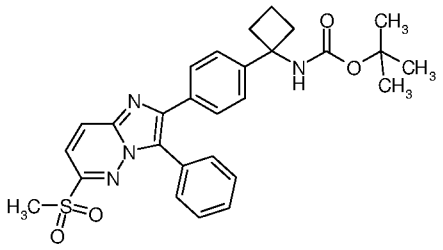
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.34 min; m/z (rel intensity) 498 (100, $(M+H)^+$), 995 (60, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 496 (50, $(M-H)^-$), 993 (10, $(2M-H)^-$).

The following examples were prepared in a manner analogous to Intermediate Example Int-25 by reacting tert-butyl {1-[4-(6-amino-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (Intermediate Example Int-6.3) or tert-butyl {1-[4-(8-amino-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (Intermediate Example Int-6.6) with the appropriate anhydride

Intermediate Example	Structure/ Name	Characterization
Int-25.1	 tert-Butyl [1-(4-{3-phenyl-6-[(trifluoroacetyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl}phenyl)cyclobutyl]carbamate	This material was used without characterization.
Int-25.2	 tert-Butyl [1-(4-{6-[(methylsulfonyl)amino]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl}phenyl)cyclobutyl]carbamate	This material was used without characterization.
Int-25.3	 tert-Butyl {1-[4-(8-acetamido-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.47 min; m/z (rel intensity) 498 (90, $(M+H)^+$), 995 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 496 (90, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-26:

tert-Butyl (1-{4-[6-(methylsulfonyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutyl)carbamate

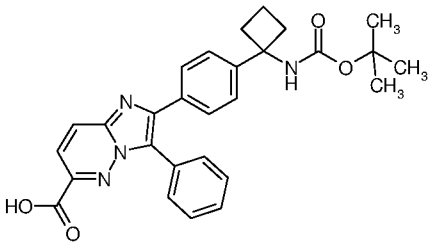


To a solution of tert-butyl (1-{4-[6-(methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6.4 (0.10 g, 0.21 mmol) in chloroform (4 mL) was added meta-chloroperoxybenzoic acid (70% pure, 0.10 g, 0.42 mmol, 2.0 equiv) portionwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h, then was diluted with DCM (10 mL). The resulting mixture was washed with an aqueous NaOH solution (2 N, 10 mL), dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure to give tert-butyl (1-{4-[6-(methylsulfonyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.12 g, 100%) which was used without further purification:

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.38 min; m/z (rel intensity) 519 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 517 (10, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-27:

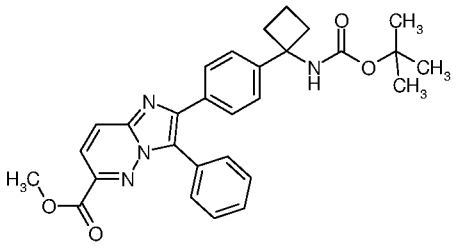
2-(4-{1-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid



To a solution of ethyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-4 (2.00 g, 3.90 mmol) in MeOH (50 mL) was added an aqueous NaOH solution (10%, 10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h, then was diluted with water (100 mL). The resulting mixture was adjusted to pH 4 using an aqueous HCl solution (2 N). The resulting crystals were collected, washed with water, and dried at 40 °C to give 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid (1.50 g, 79%) which was used without further purification: UPLC-MS (Method 3): RT = 0.77 min; m/z (rel intensity) 485 (100, $(M+H)^+$), 969 (40, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 439 (60 $(M-CO2H)^-$), 483 (100, $(M-H)^-$), 967 (20, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-28:

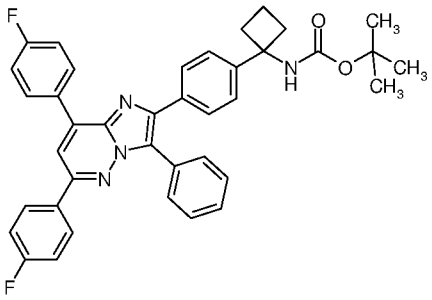
Methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate



A mixture of 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-27 (0.075 g, 0.16 mmol), cesium carbonate (0.15 g, 0.46 mmol, 3.0 equiv) and methyl iodide (0.020 mL, 0.31 mmol, 2.0 equiv) in DMF (2 mL) was stirred at room temperature for 2 days, after which additional methyl iodide (0.020 mL, 0.31 mmol, 2.0 equiv) was added and the mixture was heated at 50 °C for 3 h. The resulting mixture was treated with water (25 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organics were dried (Na_2SO_4 anh) and concentrated under reduced pressure to give methyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate (0.087 g, 113%) which was used without further purification: UPLC-MS (Method 3): RT = 1.46 min; m/z (rel intensity) 499 (100, $(M+H)^+$), 997 (60, $(2M+H)^+$).

Intermediate Example Int-29:

tert-Butyl (1-{4-[6,8-bis(4-fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate

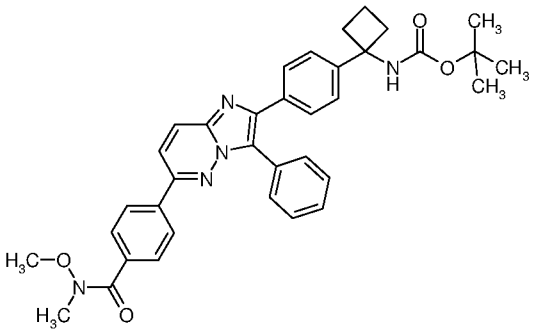


A mixture of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6 (0.25 g, 0.42 mmol), (4-fluorophenyl)boronic acid (0.12 g, 0.84 mmol, 2.0 equiv.), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride (0.034 g, 0.042 mmol, 0.1 equiv.) and sodium carbonate (0.13 g, 1.25 mmol, 3.0 equiv) in a mixture of water (0.6 mL) and dioxane (4.5 mL) was irradiated in a microwave apparatus at 110 °C for 60 min. The resulting reaction mixture was added to water (25 mL). The aqueous mixture was extracted with DCM (3 x 25 mL). The combined organic phases were washed with an aqueous NaOH solution (2 N), dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure to give impure tert-butyl (1-{4-[6,8-bis(4-fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.39 g) which was used without further purification:

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.84 min; m/z (rel intensity) 629 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 673 (100, $(M-H+HCO_2H)^-$).

Intermediate Example Int-30:

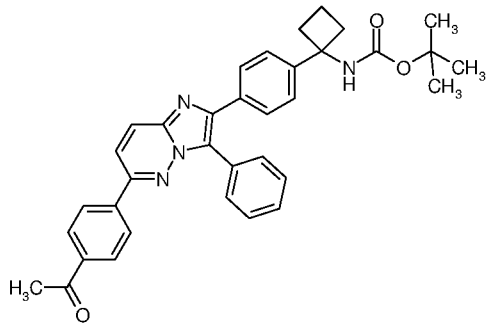
tert-Butyl {1-[4-(6-{4-[methoxy(methyl)carbamoyl]phenyl}-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate



A mixture of 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-27 (0.40 g, 0.82 mmol), O,N-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.12 g, 1.24 mmol, 1.5 equiv), PYBOP (0.54 g, 1.03 mmol, 1.25 equiv) and N,N-diisopropylethylamine (0.9 mL, 4.95 mmol, 6.0 equiv) in DMF (15 mL) was stirred at room temperature for 21 h. The resulting mixture was added to ice water (50 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAc (4 x 25 mL). The combined organic phases were sequentially washed with water (25 mL) and a saturated aqueous NaCl solution (25 mL), dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting brown oil (1.48 g) was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 25g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 3.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 6.0 min, 50% hexane / 50% EtOAc 6.5 min, gradient to 10% hexane / 90% EtOAc 6.0 min, gradient to 100% EtOAc 2.7 min, 100% EtOAc 4.5 min) to give tert-butyl {1-[4-(6-{4-[methoxy(methyl)carbamoyl]phenyl}-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.25 g, 57%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.40 min; m/z (rel intensity) 528 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 526 (10, $(M-H+HCO_2H)^-$).

Intermediate Example Int-31:

tert-Butyl (1-{4-[6-(4-acetylphenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutyl)carbamate

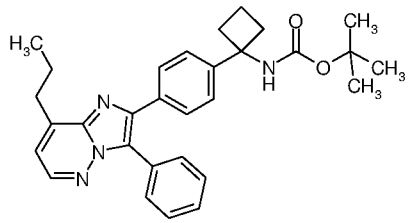


To a solution of tert-butyl {1-[4-(6-{4-[methoxy(methyl)carbamoyl]phenyl}-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-30 (0.25 g, 0.47 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C under an argon atmosphere was added methylmagnesium chloride (3 M in THF, 0.40 mL, 1.19 mmol, 2.5 equiv) portionwise through a septum. The resulting mixture was stirred at 0 °C and at room temperature for 5 h. Additional methylmagnesium chloride (3 M in THF, 0.16 mL, 0.48 mmol, 1.0 equiv) was added and the resulting mixture was stirred for 12 h. The resulting mixture was added to a saturated aqueous ammonium chloride solution (25 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil (0.23 g) was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 2.0 min, 50% hexane / 50% EtOAc 2.0 min, gradient to 100% EtOAc 5.0 min, 100% EtOAc 21.0 min) to give tert-butyl (1-{4-[6-(4-acetylphenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate (0.053 g, 23%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.51 min; m/z (rel intensity) 483 (100, $(M+H)^+$), 965 (80, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 481 (10, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-32:

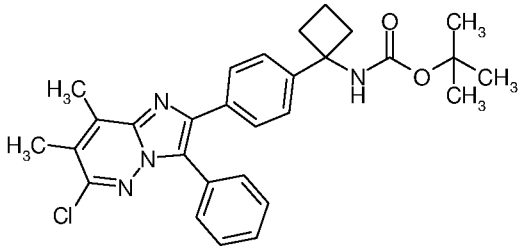
tert-Butyl {1-[4-(3-phenyl-8-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutyl}carbamate



To a mixture of tert-butyl {1-[4-(6-chloro-8-cyclopropyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-14.6 (0.136 g, 0.26 mmol) and 5% palladium on carbon (0.026 g) in DMF (1 mL) was added a solution of sodium formate (0.18 g, 2.6 mmol, 10.0 eq) in water (0.4 mL). The resulting mixture was stirred at 80 °C for 3 h, diluted with MeOH (10 mL) and stirred at room temperature for 1 h. The resulting solution was filtered through a membrane filter and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 4.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 2.5 min, gradient to 70% hexane / 30% EtOAc 2.5 min, 70% hexane / 30% EtOAc 9.6 min) to give tert-butyl {1-[4-(3-phenyl-8-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.12 g, 93%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.65 min; m/z (rel intensity) 483 (100, $(M+H)^+$), 965 (60, $(M+H)^+$) ; ES- m/z (rel intensity) 481 (10, $(M-H)^-$).

Intermediate Example Int-32:

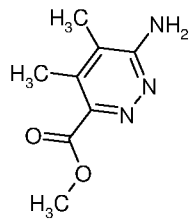
***tert*-Butyl {1-[4-(6-chloro-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate**



A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate [that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A] (237 mg, ~80% purity, 0.430 mmol, 1.0 eq), 6-chloro-4,5-dimethylpyridazin-3-amine (CAS-Nr. 76593-36-7, 67.2 mg, 0.430 mmol, 1.0 eq) and N,N-diisopropylethylamine (70 µL, 0.430 mmol, 1.0 eq) in butyronitrile (2.6 mL) was heated for 17 hours at 125 °C. On cooling the mixture was partitioned between DCM and water, stirred vigorously and filtered through a silicone coated filter paper. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 25 g SNAP cartridge: hexane/EtOAc 9/1-> hexane/EtOAc 3/2) to give 185 mg (78% yield) of the title compound.
UPLC-MS (Method 2): RT = 1.68 min; m/z = 504 $(M+H)^+$.

Intermediate Example Int-33:

Methyl 6-amino-4,5-dimethylpyridazine-3-carboxylate



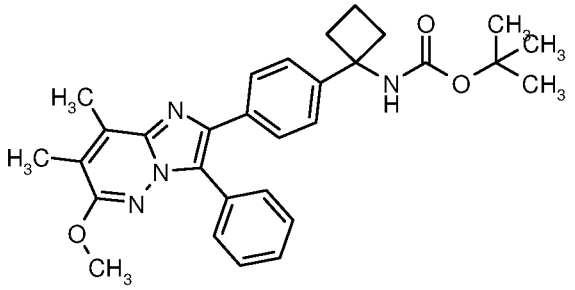
A mixture of 6-chloro-4,5-dimethylpyridazin-3-amine (CAS-Nr.76593-36-7, 1.00 g, 6.35 mmol, 1.0 eq), [1,1,-bis-(diphenylphosphino)ferrocene]-palladium(II) dichloride (1.04 g, 1.27 mmol, 0.2 eq) and triethylamine (973 µL, 6.98 mmol, 1.1 eq) was placed in 90 mL autoclave and dissolved in 11.3 mL MeOH/THF (10/1).

The autoclave was flushed with carbon monoxide (3x) and was then pressurized with carbon monoxide to 9 bar. The reaction mixture was stirred for 30 min at RT. The carbon monoxide was released and the autoclave was then degassed by the use of high vacuum. The autoclave was again pressurized to 9 bar with carbon monoxide and subsequently heated to 100°C. In the course of the reaction, carbon monoxide consumption was observed (decrease of CO pressure). The autoclave was cooled to rt, and after release of carbon monoxide flushed with inert gas. The reaction mixture was filtered through a small pad of Celite. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 50 g SNAP cartridge: DCM-> DCM/ethanol 95/5) to give 1.28 g (95% yield) of the title compound in 85% purity (UPLC, area-%).

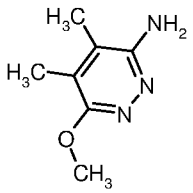
UPLC-MS (Method 2): RT = 0.62 min; m/z = 182 $(M+H)^+$.

Intermediate Example Int-34:

***tert*-Butyl {1-[4-(6-methoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate**



Step 1: 6-Methoxy-4,5-dimethylpyridazin-3-amine

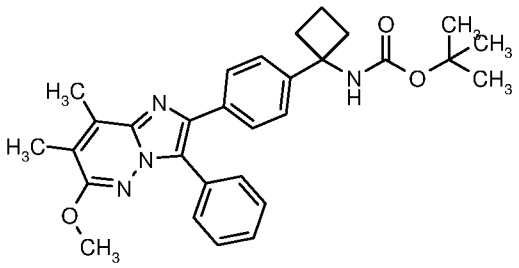


6-Chloro-4,5-dimethylpyridazin-3-amine (CAS-Nr. 76593-36-7, 500 mg, 3.17 mmol, 1.0 eq) in 14.51 mL of a 25% solution (w/w) of sodium methylate in MeOH was heated for 1 h at 130 °C in a single mode microwave oven. The reaction mixture was partitioned between DCM and water. The organic phase was washed with brine and dried (Na_2SO_4 anh.). Volatile components were

removed by the use of a rotary evaporator and the crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 25 g SNAP NH2 cartridge: hexane-> hexane/EtOAc 1/1) to give 250 mg (49% yield) of the title compound.

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1.98 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 5.49 (s, 3H), $N\underline{H}_2$ not assigned.

Step 2: *tert*-Butyl {1-[4-(6-methoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate

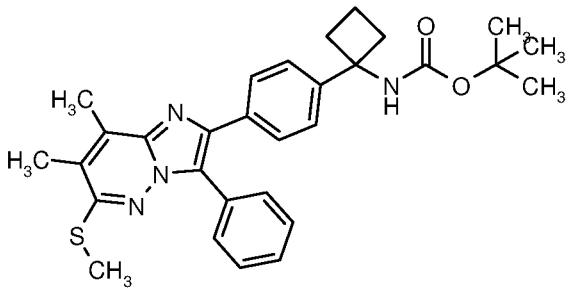


A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate [that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A] (391 mg, ~80% purity, 0.710 mmol, 1.0 eq), 6-methoxy-4,5-dimethylpyridazin-3-amine (that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-34, Step 1, 108 mg, 0.710 mmol, 1.0 eq) and N,N-diisopropylethylamine (140 µL, 0.780 mmol, 1.1 eq) in butyronitrile (4.9 mL) was heated for 3 hours at 120 °C. On cooling the reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 25 g SNAP cartridge: hexane/EtOAc 9/1-> hexane/EtOAc 2/3) to give 105 mg (28% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.68 min; m/z = 499 $(M+H)^+$.

Intermediate Example Int-35:

***tert*-Butyl (1-{4-[7,8-dimethyl-6-(methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate**

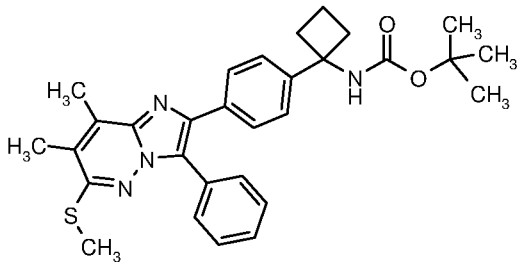


Step 1: 4,5-Dimethyl-6-(methylsulfanyl)pyridazin-3-amine



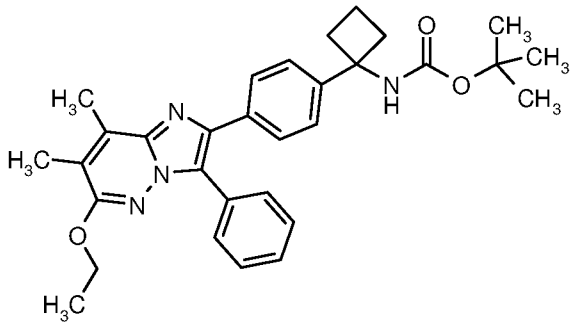
6-Chloro-4,5-dimethylpyridazin-3-amine (CAS-Nr. 76593-36-7, 400 mg, 2.54 mmol, 1.0 eq) and sodium methanethiolate (196 mg, 2.79 mmol, 1.1 eq) in 10.4 mL ethanol were heated for 1 h to 130 °C in a single mode microwave oven. The reaction mixture was partitioned between DCM and water. The organic phase was washed with brine and dried with sodium sulfate. The resulting mixture was filtered through a Whatman filter and the volatile components were removed in vacuo. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 50 g SNAP cartridge: DCM/ethanol 95/5 -> DCM/ethanol 4/1) to give 182 mg (21% yield) of the title compound in 50% purity (UPLC, area-%). UPLC-MS (Method 2): RT = 0.76 min; m/z = 170 $(M+H)^+$.

Step 2: *tert*-Butyl (1-{4-[7,8-dimethyl-6-(methylsulfanyl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate

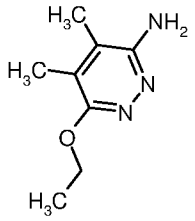


A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate [that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A] (540 mg, ~80% purity, 0.970 mmol, 1.0 eq), 4,5-dimethyl-6-(methylsulfanyl)-pyridazin-3-amine (that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-35, Step 1, 181 mg, ~50% purity, 1.07 mmol, 1.1 eq) and N,N-diisopropylethylamine (170 µL, 0.970 mmol, 1.1 eq) in butyronitrile (4.7 mL) was heated for 4 hours at 125 °C. On cooling the reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via reversed phase preparative HPLC to give 105 mg (19% yield) of the title compound.
UPLC-MS (Method 2): RT = 1.74 min; m/z = 516 $(M+H)^+$.

Intermediate Example Int-36:
***tert*-Butyl {1-[4-(6-ethoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate**



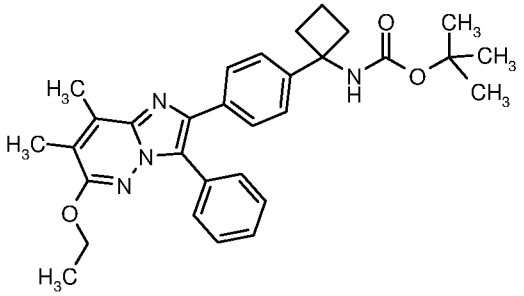
Step 1: 6-Ethoxy-4,5-dimethylpyridazin-3-amine



6-Chloro-4,5-dimethylpyridazin-3-amine (CAS-Nr. 76593-36-7, 500 mg, 3.17 mmol, 1.0 eq) and sodium ethanolate in ethanol (16 mL, 21 w/w-%, 53.9 mmol, 17 eq) were heated for 2 h to 130 °C in a single mode microwave oven. The reaction mixture was partitioned between DCM and water. The organic phase was washed with brine and dried with sodium sulfate. The resulting mixture was filtered through a Whatman filter and the volatile components were removed in vacuo. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 28 g NH2-cartridge: hexane -> hexane/EtOAc 1/1) to give 267 mg (50% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 0.78 min; m/z = 168 $(M+H)^+$.

Step 2: *tert*-Butyl {1-[4-(6-ethoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate



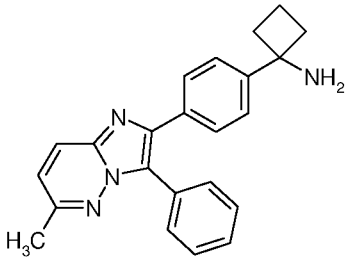
A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate [that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A] (300 mg, ~80% purity, 0.540 mmol, 1.0 eq), 6-ethoxy-4,5-dimethylpyridazin-3-amine (that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-36,Step 1, 124 mg, ~80% purity, 0,590 mmol, 1.1 eq) and N,N-

diisopropylethylamine (100 µL, 0.590 mmol, 1.1 eq) in butyronitrile (3.3 mL) was heated for 3.5 hours at 125 °C. On cooling the reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via preparative MPLC (Biotage Isolera; 50 g SNAP-cartridge: hexane/EtOAc 9/1 -> hexane/EtOAc 1/1) to give 220 mg (70% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.74 min; m/z = 514 $(M+H)^+$.

Example 1:

1-[4-(6-Methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine



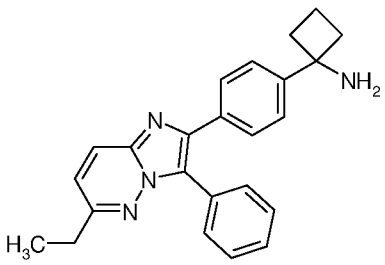
To a mixture of tert-butyl {1-[4-(6-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1 (200 mg, 0.440 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.2 mL) and methanol (1.8 mL) was added a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (2.2 mL, 8.80 mmol, 20.0 eq) and the mixture was stirred for overnight at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N) and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried and concentrated in vacuo. Purification was achieved by crystallization from diisopropyl ether. The resulting solid was filtered and dried under high vacuum overnight to give 130 mg (83% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.20 min; m/z = 355.68 (M+H).

1H-NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1.96 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.70-2.84 (m, 2H), 7.49 - 7.65 (m, 7H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), $N\underline{H}_2$ not assigned.

Example 2:

1-[4-(6-Ethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine



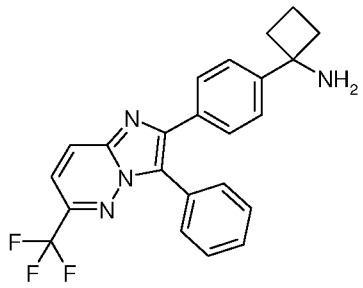
To a mixture of tert-butyl {1-[4-(6-ethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-2 (300 mg, 0.608 mmol, 1.0 eq) in DCM (3.9 mL) and MeOH (2.5 mL) was added a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (3.0 mL, 12.2 mmol, 20.0 eq) and the mixture was stirred for overnight at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N) and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried and concentrated in vacuo. Purification was achieved by crystallization from diisopropyl ether. The resulting solid was filtered and dried under high vacuum overnight to give 119 mg (52% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 4): RT = 1.37 min; m/z = 369.29 (M+H).

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1.18 (t, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.82-2.20 (m, 5H), 2.25-2.39 (m, 2H), 2.73 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.39 - 7.56 (m, 7H), 8.06 (d, 1H).

Example 3:

1-{4-[3-Phenyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}-cyclobutanamine



To a mixture of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-3 (680 mg, 1.177 mmol, 1.0 eq) in DCM (7.6 mL) and methanol (4.8 mL) was added a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (5.9 mL, 23.5 mmol, 20.0 eq) and the mixture was stirred for overnight at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N) and extracted with EtOAc (3x). The combined

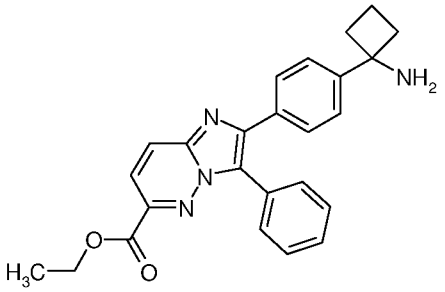
organic phases were washed with brine, dried and concentrated in vacuo. Purification was achieved by crystallization from diisopropyl ether. The resulting solid was filtered and dried under high vacuum overnight to give 440 mg (92% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 4): RT = 1.40 min; m/z = 393.58 $(M-NH_2)^+$.

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1.60 (m, 1H), 1.85-2.25 (m, 5H), 2.27-2.39 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.45 - 7.61 (m, 7H), 7.67 (d, 1H), 8.46 (d, 1H).

Example 4:

Ethyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate

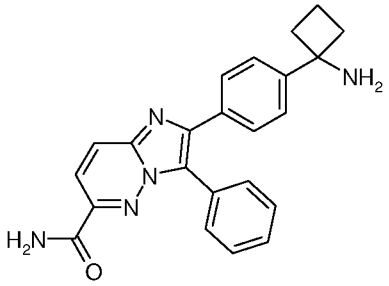


To a mixture of ethyl 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-4 (0.96 g, 1.87 mmol) in DCM (12.0 mL) and methanol (7.6 mL) was added a solution of 4 M hydrochloric acid in dioxane (9.4 mL) and the mixture was stirred for 2 hours at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N) and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried and concentrated in vacuo. The reaction was repeated using 2.5 g of the carbamate and the crude product from both reactions were combined. Purification was achieved by chromatography on silica (gradient elution: 95:5 DCM:ethanol to 8:2 DCM:ethanol) to give two fractions of the title compound (0.8 g, 88% purity & 1.6 g, 93% purity).

UPLC-MS (Method 3): RT = 0.97 min; m/z = 413.44 (M+H).

Example 5:

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide



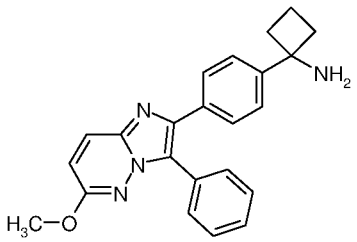
A mixture of ethyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Example 4, (1.00 g, 93% purity) and ammonia (17.3 mL of a 7M solution in methanol) was heated at 130 °C under microwave irradiation for 5 hours. The volatile components were removed by distillation under reduced pressure. Crystallization from methanol/diisopropyl ether gave the title compound (672 mg, 72% yield) as a yellow solid.

UPLC-MS (Method 2): RT = 0.99 min; m/z = 366.59 (M-NH_2).

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 8.26 (d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 - 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.57 (m, 3H), 7.44 - 7.53 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 2.29 - 2.36 (m, 2H), 1.89 - 2.06 (m, 5H), 1.55 - 1.65 (m, 1H).

Example 6:

1-[4-(6-Methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutan-amine



To a mixture of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-5 (550 mg, 1.17 mmol) in DCM (7.5 mL) and MeOH (0.8 mL) was added a 4 M hydrogen chloride solution in dioxane (5.8

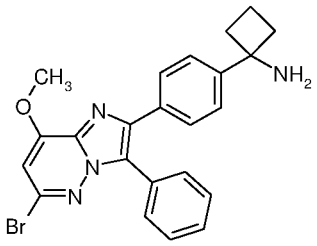
mL, 23.4 mmol, 20.0 eq), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was added to ice water, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N), and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic phases were washed, dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; 100 g SNAP cartridge: 100% DCM 3.5 min., gradient to 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 3.5 min., gradient to 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 4.5 min.) to give 1-[4-(6-methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (379 mg, 83% yield):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.28 min; m/z (rel intensity) 371 (95, $(M+H)^+$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.52-1.66 (m, 1H), 1.87-2.08 (m, 3H), 2.05-2.28 (br m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2 H), 3.79 (s, 3H), 6.91 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.49 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.57 (ddm, J=8.3, 1.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J=9.6 Hz).

Example 7:

1-[4-(6-Bromo-8-methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine



To a solution of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-bromo-8-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7 (100 mg, 0.18 mmol) in dioxane (4 mL) was added trifluoromethanesulfonic acid (0.61 mL, 1.8 mmol, 10.0 eq), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was added to ice water, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N), and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic phases were washed, dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage

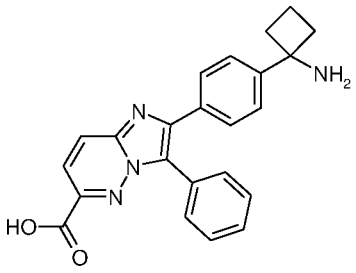
Isolera; SNAP 10g cartridge: 100% DCM 4.0 min., gradient to 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 3.5 min., gradient to 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 3.5 min., gradient to 80% DCM /20% MeOH 6 min., 80% DCM /20% MeOH 4.7 min.) to give material (40 mg) which was further purified by preparative HPLC (Waters Autopurification System equipped with pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424 and SQD 3001 using a Xselect CSH C18 5 uM 100x30 mm column; 60% water with 1% HCO_2H / 40% methanol 1 min., gradient to 10% water with 1% HCO_2H / 90% methanol 7 min) to give 1-[4-(6-bromo-8-methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (15 mg, 18%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.32 min; m/z (rel intensity) 432 (95, $(M+H-17)^+$), 449 (60, $(M+H)^+$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.65 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 7H).

Example 8:

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid



To a solution of ethyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Example 4 (260 mg, 0.63 mmol) in methanol (1.5 mL) was added aqueous sodium hydroxide (3N, 0.63 mL, 1.89 mmol, 3.0 eq), and the resulting mixture was stirred at 50°C for 1 h. The resulting mixture was added to ice water, made slightly acidic with aqueous citric acid (10%), and washed with DCM (3 x 25 mL). The aqueous phase was made alkaline and adjusted to pH4 using hydrochloric acid (1N). The precipitate was collected by filtration, washed

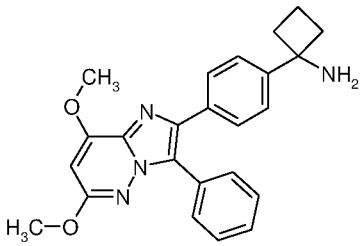
with water and dried under high vacuum overnight to yield 218 mg (88% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 1): RT = 0.71 min; m/z (ES_{neg}) = 383 $(M-H)^-$.

1H-NMR (DMSO-d_6, + 1 drop TFA-d): δ [ppm] 1.77 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 2.40-2.64 (m, 4H, partially obscured by solvent signal), 7.40-7.60 (d, 7H), 7.68 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.50 (m, 1H).

Example 9:

1-[4-(6,8-Dimethyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine



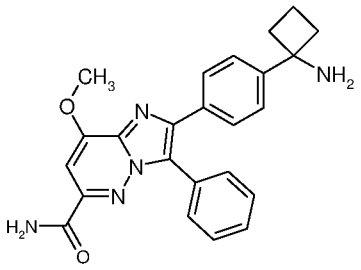
To a solution of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dimethoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-7 (0.18 g, 0.37 mmol) in methanol (2.2 mL) and DCM (3.5 mL) was added hydrogen chloride (4 M in dioxane, 1.8 mL, 7.3 mmol, 20.0 eq), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 h. The resulting mixture was added to ice water, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N), and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; 10 g SNAP cartridge: 100% DCM 6.0 min., gradient to 95% DCM /5% MeOH 4 min., 95% DCM /5% MeOH 5 min., gradient to 90% DCM /10% MeOH 3.5 min.) to give 1-[4-(6,8-dimethyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (0.11 g, 79%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.31 min; m/z (rel intensity) 384 (100, $(M+H-17)^+$), 401 (70, $(M+H)^+$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.52-1.65 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 5H), 2.27-2.38 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39-7.50 (m, 5H), 7.51-7.56 (m, 2H).

Example 10:

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxamide



To a solution of 2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylamide that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-10 (0.095 g, 0.18 mmol) in MeOH (1 mL) and DCM (1.8 mL) was added hydrogen chloride (4 M in dioxane, 0.9 mL, 3.7 mmol, 20.0 eq), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days. The resulting mixture was added to ice water, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N), and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using

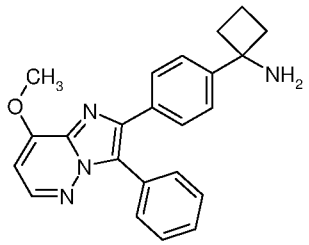
preparative HPLC (Waters Autopurification System equipped with pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424 and SQD 3001 using a Xselect CSH C18 5 uM 100x30 mm column; 60% water with 1% HCO_2H / 40% MeOH 1 min., gradient to 10% water with 1% HCO_2H / 90% MeOH 7 min) to give 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide (0.020 g, 31%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.03 min; m/z (rel intensity) 397 (100, $(M+H-17)^+$), 414 (50, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 412 (70, $(M-H)^-$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.53-1.66 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 5H), 2.12 (br s, 2H). 2.28-2.38 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42-7.56 (m, 6H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H).

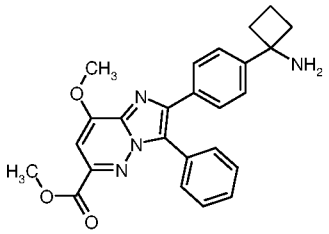
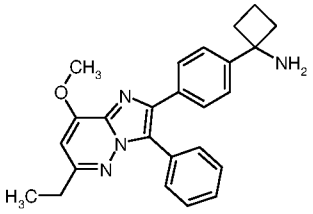
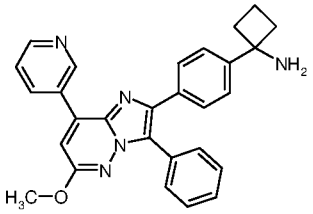
Example 11:

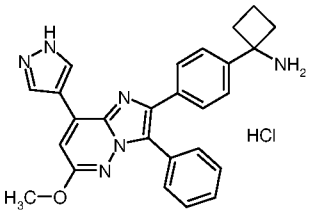
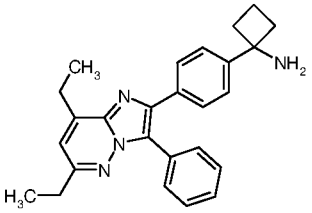
1-[4-(8-Methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine



To a solution of tert-butyl {1-[4-(8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-11 (0.055g, 0.12 mmol) in a mixture of MeOH (0.7 mL) and DCM (1.1 mL) was added a concentrated aqueous HCl solution (approximately 12 N, 0.6 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 60 h, then poured onto ice water (15 mL). The resulting mixture was made basic with a 2 N NaOH solution, then was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting oil (34 mg) was purified using preparative HPLC (Agilent Prep 1200 equipped with 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD and Prep FC using an XBrigde C18 5µm 100x30 mm column; gradient from 70% water with 0.2% NH_3 / 30% CH_3CN to 40% water with 0.2% NH_3 / 60% CH_3CN over 17.5 min, gradient from 40% water with 0.2% NH_3 / 60% CH_3CN to 100% CH_3CN over 2.5 min) to give 1-[4-(8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (0.021 g, 48% yield): UPLC-MS (Method 3): RT = 1.18 min; m/z (rel intensity) 371 (30, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.52-1.65 (m, 1H), 1.87-2.13 (m, 5H), 2.12 (br s, 2H). 2.28-2.37 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.73 (d, J=5.7 Hz 1H), 7.35 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 5H), 7.53, (d, J=8.7 Hz, 2H).

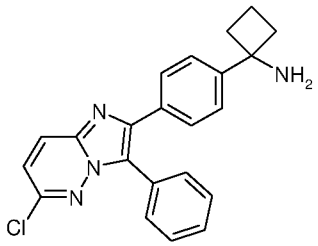
The following examples were prepared in a manner analogous to Example 11 by reacting the corresponding carmabate intermediates with a concentrated aqueous HCl solution

Example	Structure/ Name	Characterization
12	 Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.21 min; m/z (rel intensity) 429 (70, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.64 (m, 1H), 1.89-2.05 (m, 4H), 2.12 (br s, 2H). 2.30-2.36 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.46-7.55 (m, 7H).
13	 1-[4-(6-Ethyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.34 min; m/z (rel intensity) 399 (50, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.87-2.10 (m, 5H), 2.27-2.37 (m, 2H), 2.68 (q, J=7.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42-7.52 (m, 7H).
14	 1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.41 min; m/z (rel intensity) 431 (100, $(M+H-17)^+$), 448 (70, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.65 (m, 1H), 1.87-2.20 (m, 5H), 2.29-2.39 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.54 (m, 5H), 7.58-7.63 (m, 3H), 8.70-8.77 (m, 2H), 9.50 (dm, J=2.2 Hz, 1H).

Example	Structure/ Name	Characterization
15	 1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine HCl salt	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.34 min; m/z (rel intensity) 420 (100, $(M+H-17)^+$), 437 (50, $(M+H)^+$). 1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ [ppm] 1.56-1.64 (m, 1H), 1.89-2.12 (m, 4H), 2.33-2.38 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 4H), 7.54-7.62 (m, 4H), 9.22 (s, 1H), 8.60-8.93 (br m, 2H).
16	 1-[4-(6,8-Diethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.52 min; m/z (rel intensity) 380 (90, $(M+H-17)^+$), 397 (100, $(M+H)^+$). 1H-NMR (CD_3OD): δ [ppm] 1.33 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.47 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.76-1.82 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.14 (qd, J=7.6, 1.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 5H), 7.55 (dd, J=7.9, 1.3 Hz), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H).

Example 17:

1-[4-(6-Chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine



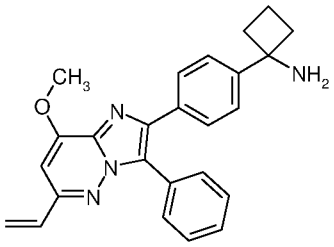
To a solution of tert-butyl {1-[4-(6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6.2 (0.075 g, 0.15 mmol) in MeOH (0.65 mL) and DCM (1.0 mL) was added hydrogen chloride (4 M in dioxane, 0.8 mL, 3.2 mmol, 20.0 eq), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 19 h. The resulting mixture was added to ice water (50 mL), made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N), and extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was recrystallized using diisopropyl ether to give 1-[4-(6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (0.040 g, 68%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.32 min; m/z (rel intensity) 358 (100, $(M+H-17)^+$), 375 (60, $(M+H)^+$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.52-1.65 (m, 1H), 1.87-2.07 (m, 3H), 2.16 (br s, 2H). 2.27-2.37 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 7H), 8.25 (d, J=9.4 Hz, 1H).

Example 18:

1-[4-(8-Methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine

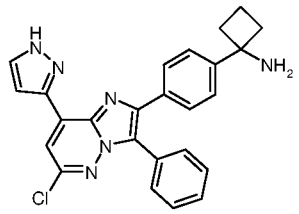
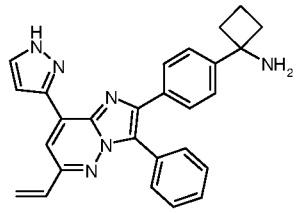


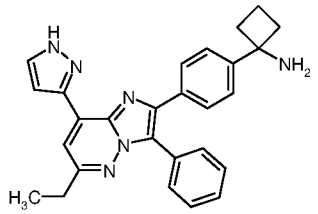
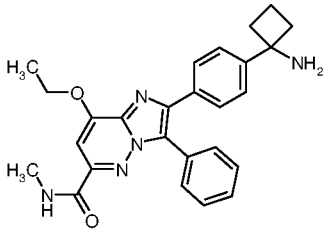
To a solution of tert-butyl {1-[4-(8-methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-12 (40 mg, 0.081 mmol) in dioxane (1.7 mL) was added trifluoromethanesulfonic acid (0.61 mL, 1.8 mmol, 10.0 eq), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was added to ice water, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N), and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic phases were washed, dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; 10 g SNAP cartridge: 100% DCM 3.0 min., gradient to 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 2.5 min., gradient to 90% DCM /10% MeOH 3 min., 90% DCM /10% MeOH 3.5 min.) to give 1-[4-(8-methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (0.022 g, 70%):

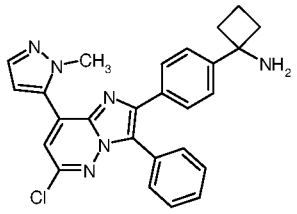
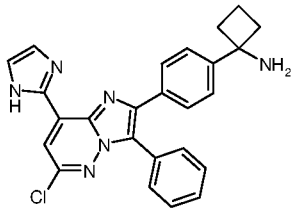
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.32 min; m/z (rel intensity) 380 (95, $(M+H-17)^+$), 397 (70, $(M+H)^+$).

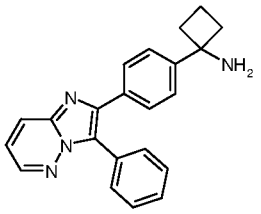
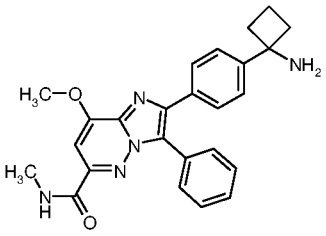
1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.54-1.64 (m, 1H), 1.89-2.10 (m, 5H), 2.28-2.36 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 5.63 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J=17.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=17.7, 11.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.42-7.53 (m, 8H).

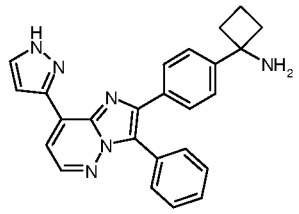
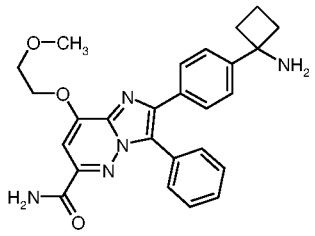
The following examples were prepared in a manner analogous to Example 18 by reacting the corresponding carbamate intermediates with trifluoromethanesulfonic acid

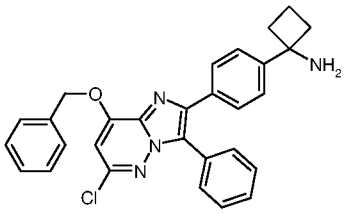
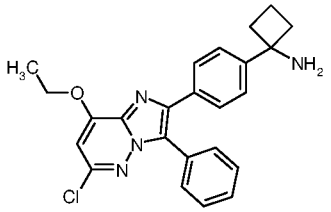
Example	Structure/ Name	Characterization
19	 1-{4-[6-Chloro-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.39 min; m/z (rel intensity) 424 (90 $(M+H-17)^+$), 441 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 438 (100, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.66 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 5H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.97 (d, J=2 Hz, 1H).
20	 1-{4-[3-Phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.39 min; m/z (rel intensity) 416 (90 $(M+H-17)^+$), 433 (100, $(M+H)^+$), 865 (10 $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 431 (100, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.53-1.67 (m, 1H), 1.88-2.21 (m, 5H), 2.29-2.39 (m, 3H), 5.66 (d, J=11.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J=17.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=17.7, 11.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 5H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H).

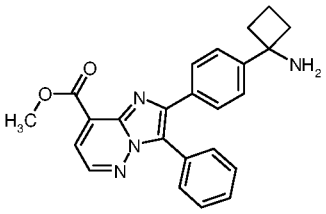
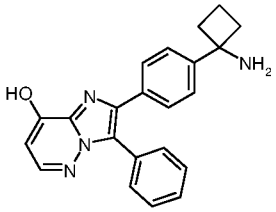
Example	Structure/ Name	Characterization
21	 1-{4-[6-Ethyl-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.42 min; m/z (rel intensity) 418 (90 $(M+H-17)^+$), 435 (100, $(M+H)^+$), 891 (10 $(2M+Na)^+$); ES- m/z (rel intensity) 433 (100, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 3H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.79 (q, J=7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43-7.57 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H)), 7.91 (br s, 1H).
22	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.17 min; m/z (rel intensity) 425 (100 $(M+H-17)^+$), 442 (70, $(M+H)^+$), 883 (30 $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 440 (60, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.47 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.89-2.06 (m, 6H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.77 (d, J=4.6 Hz, 3H), 4.45 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43-7.53 (m, 6H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.09 (q, J=4.8 Hz, 1H).

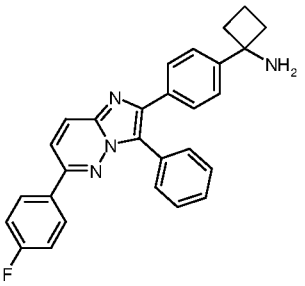
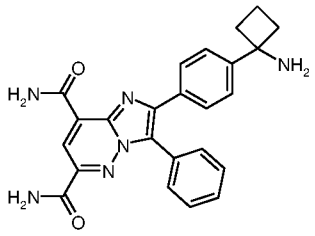
Example	Structure/ Name	Characterization
23	 1-{4-[6-Chloro-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.39 min; m/z (rel intensity) 438 (100 $(M+H-17)^+$), 455 (40, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.70-1.82 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H, partially obscured by solvent signal), 4.06 (s, 3H), 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 3H).
24	 1-{4-[6-Chloro-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.33 min; m/z (rel intensity) 424 (100 $(M+H-17)^+$), 441 (70, $(M+H)^+$), 881 (20, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.54-1.66 (m, 1H), 1.86-2.09 (m, 3H), 2.29-2.39 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.51 (t, J=1.4 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H).

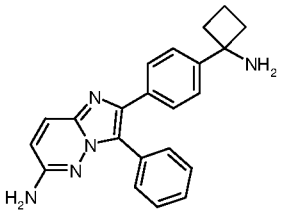
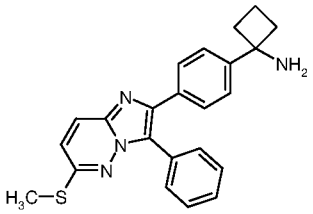
Example	Structure/ Name	Characterization
25	 1-[4-(3-Phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.06 min; m/z (rel intensity) 324 (100 (M+H-17)$^+$), 341 (40, (M+H)$^+$); ES- m/z (rel intensity) 339 (100, (M-H)$^-$). 1H-NMR (DMSO-d$_6$): δ [ppm] 1.55-1.67 (m, 1H), 1.86-2.09 (m, 3H), 2.29-2.39 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 7.25 (dd, J=9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.16 (dd, J=9.2, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J=4.5, 1.7 Hz, 1H).
26	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.15 min; m/z (rel intensity) 411 (80 (M+H-17)$^+$), 427 (60, (M+H)$^+$), 853 (70, (2M+H)$^+$); ES- m/z (rel intensity) 425 (40, (M-H)$^-$). 1H-NMR (DMSO-d$_6$): δ [ppm] 1.55-1.65 (m, 1H), 1.89-2.10 (m, 5H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.77 (d, J=4.8 Hz, 3H), 4.34 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.46-7.53 (m, 5H), 7.58 (dm, J=8.3 Hz, 2H), 8.10 (q, J=4.8 Hz, 1H).

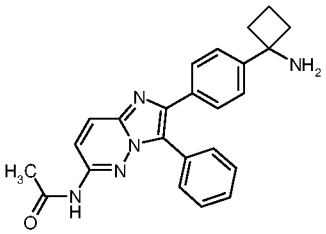
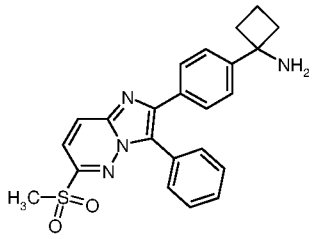
Example	Structure/ Name	Characterization
27	 1-{4-[3-Phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.25 min; m/z (rel intensity) 390 (100 $(M+H-17)^+$), 407 (80, $(M+H)^+$), 813 (10, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 405 (100, $(M-H)^-$), 811 (10, $(2M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.54-1.67 (m, 1H), 1.87-2.17 (m, 5H), 2.29-2.38 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.46-7.57 (m, 5H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.93, br s, 1H), 8.46 (d, J=4.7 Hz, 1H).
28	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(2-methoxyethoxy)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.07 min; m/z (rel intensity) 441 (90 $(M+H-17)^+$), 458 (100, $(M+H)^+$), 915 (30, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 456 (100, $(M-H)^-$), 913 (10, $(2M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.56-1.68 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 4H), 2.29-2.39 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.77-3.82 (m, 2H), 4.51-4.56 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.61 (m, 9H), 7.82 (br s, 1H).

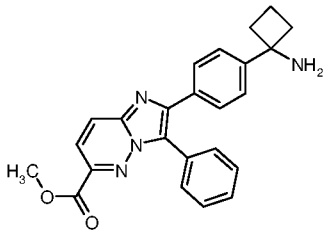
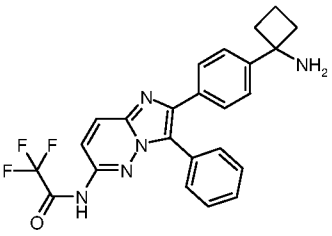
Example	Structure/ Name	Characterization
29	 1-{4-[8-(Benzyloxy)-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.52 min; m/z (rel intensity) 464 (100 $(M+H-17)^+$), 481 (80, $(M+H)^+$), 961 (50, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.66 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.40-7.56 (m, 13H).
30	 1-[4-(6-Chloro-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.39 min; m/z (rel intensity) 402 (100 $(M+H-17)^+$), 419 (80, $(M+H)^+$), 837 (10, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.46 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.87-2.07 (m, 5H), 2.27-2.36 (m, 2H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44-7.54 (m, 7H).

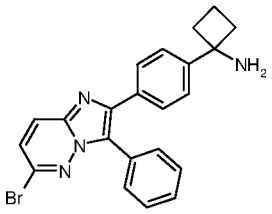
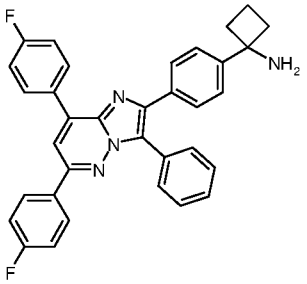
Example	Structure/ Name	Characterization
31	 Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxylate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.22 min; m/z (rel intensity) 382 (80 $(M+H-17)^+$), 399 (100, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.68 (m, 1H), 1.86-2.10 (m, 3H), 2.29-2.40 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 5H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J=4.5 Hz, 1H).
32	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-ol	UPLC-MS (Method 3): RT = 0.69 min; m/z (rel intensity) 340 (70 $(M+H-17)^+$), 357 (100, $(M+H)^+$), 713 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 355 (80, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.67-1.81 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), peak obscured by solvent signal, 5.84 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.35-7.50 (m, 7H), 7.74 (d, J=5.8 Hz, 1H).

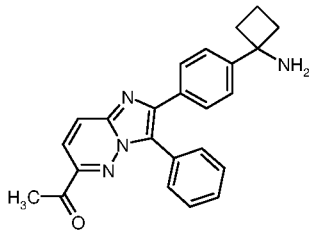
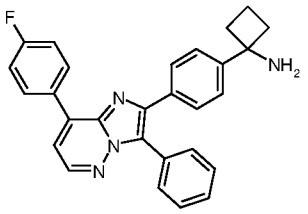
Example	Structure/ Name	Characterization
33	 1-{4-[6-(4-Fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.05 min; m/z (rel intensity) 418 (40 $(M+H-17)^+$), 435 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 479 (80, $(M-H+HCO_2H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.69 (m, 1H), 1.86-2.12 (m, 3H), 2-31-2.41 (m, 2H), 5.84 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45-7.63 (m, 7H), 7.85 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.9, 5.5 Hz, 2H), 8.25 (d, 9.4 Hz, 1H).
34	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6,8-dicarboxamide (Approach 2)	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.03 min; m/z (rel intensity) 410 (90 $(M+H-17)^+$), 427 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 425 (30, $(M-H)^-$), 851 (10, $(2M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.56-1.72 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H partially obscured by solvent signal), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.59-7.67 (m, 5H), 7.96 (br s, 1H), 8.20 (d, J=2.6 Hz, 2H), 8.47 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H).

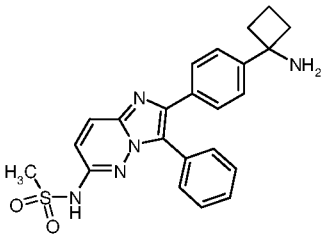
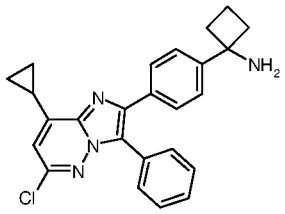
Example	Structure/ Name	Characterization
35	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-amine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.05 min; m/z (rel intensity) 339 (70 $(M+H-17)^+$), 356 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 337 (30, $(M-H-17)^-$), 851 (10, $(2M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.66 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.30-2.48 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.64 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 7H), 7.75 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.27 (br s, 0.5 H).
36	 1-{4-[6-(Methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.39 min; m/z (rel intensity) 370 (100 $(M+H-17)^+$), 387 (80, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.53-1.66 (m, 1H), 1.86-2.09 (m, 5H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 7.18 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42-7.59 (m, 7H), 7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H).

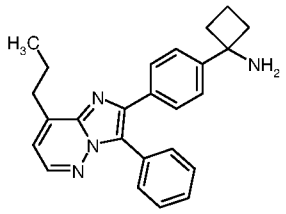
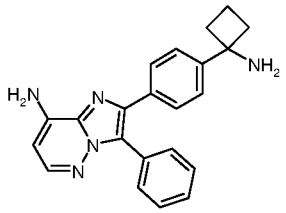
Example	Structure/ Name	Characterization
37	 N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}acetamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.08 min; m/z (rel intensity) 381 (80 $(M+H-17)^+$), 398 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 396 (100, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.53-1.67 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.28-2.39 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 7H), 7.92 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.8 Hz, 1H), 10.69 (br s, 1H).
38	 N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Methylsulfonyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.13 min; m/z (rel intensity) 402 (100 $(M+H-17)^+$), 419 (60, $(M+H)^+$), 837 (10, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.65-1.80 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 7.16 (br s, 2H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.51-7.62 (m, 5H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=9.4 Hz, 1H).

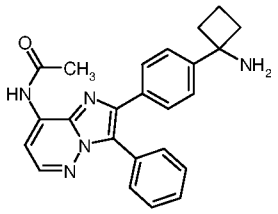
Example	Structure/ Name	Characterization
39	 Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.22 min; m/z (rel intensity) 382 (100 (M+H-17)$^+$), 399 (50, (M+H)$^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.60-1.75 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 2H), peak obscured by solvent signal, 3.86 (s, 3H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.50-7.56 (m, 5H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J=9.4 Hz, 1H).
40	 N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}-2,2,2-trifluoroacetamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 0.70 min; m/z (rel intensity) 435 (100 (M+H-17)$^+$), 452 (70, (M+H)$^+$); ES- m/z (rel intensity) 450 (100, (M-H)$^-$). 1H-NMR (CD_3OD): δ [ppm] 1.82-1.90 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.52 (dm, J=7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.8 Hz, 1H).

Example	Structure/ Name	Characterization
41	 1-[4-(6-Bromo-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.33 min; m/z (rel intensity) 402 (100 $(M+H-17)^+$), 419 (80, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.62-1.69 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 7H), 8.19 (d, J=9.4 Hz, 1H).
42	 1-{4-[6,8-Bis(4-fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.74 min; m/z (rel intensity) 512 (100 $(M+H-17)^+$), 529 (90, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.62-1.69 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 7.40 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.59 (t, J=7.53 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.69 (2, J=7.2 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (dd, J=9.0, 5.7 Hz, 2H), 8.69 (dd, J=9.0, 5.7 Hz, 2H).

Example	Structure/ Name	Characterization
43	 1-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}ethanone	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.28 min; m/z (rel intensity) 366 (100 $(M+H-17)^+$), 383 (90, $(M+H)^+$), 765 (5, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.62-1.70 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 4H), 7.74 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.4 Hz, 1H).
44	 1-{4-[8-(4-Fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.53 min; m/z (rel intensity) 418 (100 $(M+H-17)^+$), 435 (80, $(M+H)^+$).

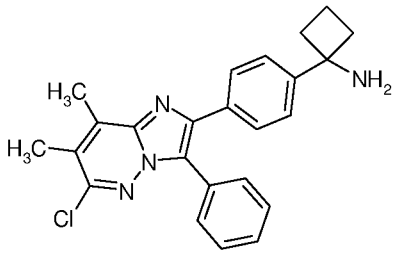
Example	Structure/ Name	Characterization
45	 N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}methanesulfonamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 0.69 min; m/z (rel intensity) 417 (100 $(M+H-17)^+$), 434 (80, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 432 (100, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.64-1.81 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 2H), peak obscured by solvent signal, 6.60 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 7.53-7.61 (m, 4H), 7.65-7.69 (m, 4H), 7.67 (d, J=9.6 Hz, 1H).
46	 1-[4-(6-Chloro-8-cyclopropyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.53 min; m/z (rel intensity) 398 (100 $(M+H-17)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.23-1.30 (m, 2H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 1.6H, partially obscured by solvent signal), 2.56-2.64 (m, 1.9H, partially obscured by solvent signal), 7.01 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44-7.53 (m, 5H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H).

Example	Structure/ Name	Characterization
47	 1-[4-(3-Phenyl-8-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.44 min; m/z (rel intensity) 366 (80 $(M+H-17)^+$), 383 (100 $(M+H-17)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.84 (apparent sext, J=7.6 Hz, 2H), 1.90-2.09 (m, 5H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.99 (q, J=7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.57 (m, 8H).
48	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.13 min; m/z (rel intensity) 339 (70 $(M+H-17)^+$), 356 (100 $(M+H-17)^+$); ES- m/z (rel intensity) 354 (20, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.54-1.65 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 2H), 6.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39-7.49 (m, 5H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, J=5.5 Hz, 1H).

Example	Structure/ Name	Characterization
49	 N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}acetamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.23 min; m/z (rel intensity) 381 (100 $(M+H-17)^+$), 398 (100 $(M+H-17)^+$); ES- m/z (rel intensity) 396 (100, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.53-1.66 (m, 1H), 1.88-2.15 (m, 5H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1H).

Example 50:

1-[4-(6-Chloro-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine



To a mixture of the *tert*-butyl {1-[4-(6-chloro-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-32 (179 mg, 0.360 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.29 mL) and MeOH (1.44 mL) was added a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (1.78 mL, 7.12 mmol, 20.0 eq) and the mixture was stirred overnight at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N) and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 10 g SNAP

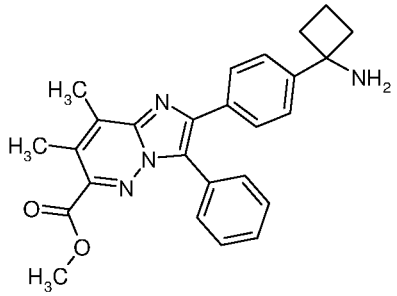
cartridge: DCM-> DCM/ethanol 95/5) to give 64 mg (44% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.48 min; m/z = 403 $(M+H)^+$.

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1.59 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.11 (br s, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 5H), 7.54 (d, 2H).

Example 51:

Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate



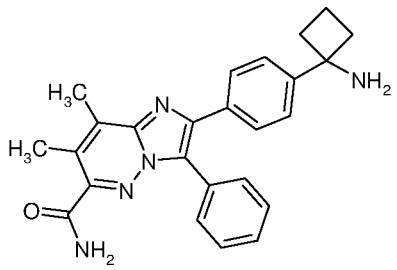
A mixture of crude tert-butyl (1-{4-[bromo(phenyl)acetyl]phenyl}cyclobutyl)carbamate [that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-1-A] (630 mg, ~90% purity, 1.28 mmol, 1.0 eq), methyl 6-amino-4,5-dimethylpyridazine-3-carboxylate [that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-34] (257 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq), N,N-diisopropylethylamine (220 µL, 1.28 mmol, 1.0 eq) in butyronitrile (2.6 mL) was heated for 17 hours at 125 °C. On cooling the mixture was partitioned between DCM and water, stirred vigorously and filtered through a silicone coated filter paper. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via preparative reversed phase HPLC to give 89 mg (16% yield) of the title compound directly as the free amine.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.35 min; m/z = 427 $(M+H)^+$.

1H-NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1.75 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.38 - 7.47 (m, 5H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.60 (d, 2H).

Example 52:

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxamide



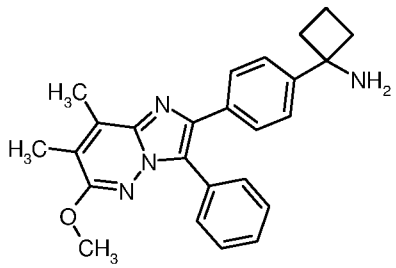
A solution of methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate [that was prepared in a manner analgous to that described for Example 51] (80 mg, ~90% purity, 0.170 mmol, 1.0 eq) in 2.41 ml 7N ammonia in MeOH (~100 eq of NH_3) was heated for 2 hours at 130 °C by the use of a single mode microwave oven (Biotage). On cooling the volatile components were removed in vacuo. The crude mixture was purified via MPLC (Biotage Isolera; 11 g SNAP NH2 cartridge: hexane/EtOAc 1:1 -> EtOAc) to give 54 mg (77% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.22 min; m/z = 412 $(M+H)^+$.

1H-NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1.74 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 7.38 - 7.48 (m, 5H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.60 (d, 2H).

Example 53:

1-[4-(6-Methoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine



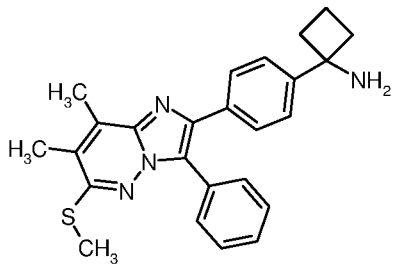
To a solution of methyl *tert*-butyl {1-[4-(6-methoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate [that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-34] (80 mg, ~80% purity, 0.160 mmol, 1.0 eq) in DCM (1.03 mL) and MeOH (0.65 mL) was added a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (0.80 mL, 3.21 mmol, 20.0 eq) and the mixture was stirred for overnight at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline with aqueous sodium hydroxide (2 N) and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via preparative HPLC to give 44 mg (62% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.48 min; m/z = 399 $(M+H)^+$.

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1.61 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.32 - 7.42 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), NH2 not assigned.

Example 54:

1-{4-[7,8-Dimethyl-6-(methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutanamine



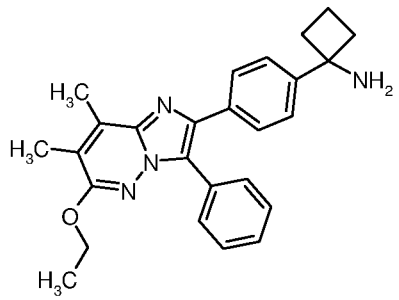
To a mixture of the *tert*-butyl (1-{4-[7,8-dimethyl-6-(methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-35 (95 mg, 0.190 mmol, 1.0 eq) in DCM (1.19 mL) and MeOH (0.75 mL) was added a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (0.92 mL, 3.69 mmol, 20.0 eq) and the mixture was stirred overnight at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline, treated with DCM and filtered through a phase separator. The volatile components of the organic phase were removed in vacuo to give 75 mg (94% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.55 min; m/z = 415 $(M+H)^+$.

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1.60 (m, 1H), 1.87-2.09 (m, 3H), 2.12 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.33 - 7.50 (m, 5H), 7.51-7.60 (m, 4H).

Example 55:

1-[4-(6-Ethoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine



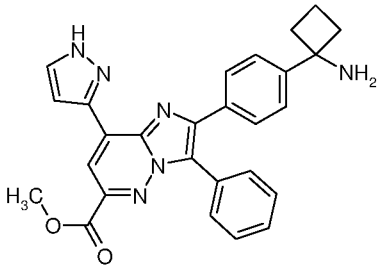
To a mixture of the *tert*-butyl {1-[4-(6-ethoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-36 (210 mg, 0.410 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.64 mL) and MeOH (1.66 mL) was added a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (2.05 mL, 8.19 mmol, 20.0 eq) and the mixture was stirred overnight at rt. The mixture was poured onto ice, made alkaline, treated with DCM and filtered through a phase separator. The volatile components of the organic phase were removed in vacuo to give 145 mg (82% yield) of the title compound.

UPLC-MS (Method 2): RT = 1.56 min; m/z = 414 $(M+H)^+$.

1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.87-2.10 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.50-7.56 (m, 3H).

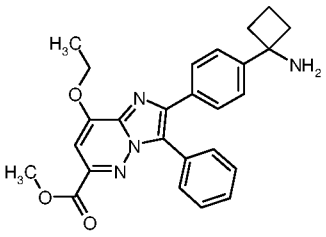
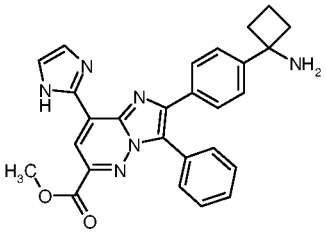
Example 56:

Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate



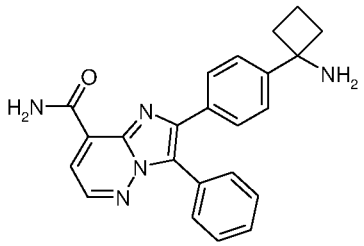
A solution of 1-{4-[6-chloro-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine that was prepared in a manner analgous to that described for Example 19 (0.59 g, 1.34 mmol) in MeOH (2.2 mL) and THF (0.2 mL) in an autoclave was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride (0.22 g, 0.27 mmol, 0.20 equiv) and triethylamine (0.20 mL, 1.47 mmol, 1.1 equiv.). The autoclave was flushed with CO (approximately 5 bar) three times, then was pressurized with CO (5.2 bar), stirred at room temperature 30 min., and briefly placed under reduced atmosphere (0.06 bar). The autoclave was then pressurized with CO (5.9 bar at 20 °C), heated to 110 °C, and stirred at this temperature for 22 h. The resulting solution was concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; SNAP 25g cartridge: 100% DCM 2.0 min., gradient to 95% DCM /5% MeOH 1.0 min., 95% DCM /5% MeOH 2.5 min., gradient to 90% DCM /10% MeOH 1.5 min., 90% DCM /10% MeOH 4.5 min.) to give an impure material (0.45 g). A portion of the material was further purified using preparative HPLC (Agilent Prep 1200 equipped with 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD and Prep FC using an XBrigde C18 5µm 100x30 mm column; gradient from 70% water with 0.2% NH_3 / 30% CH_3CN to 40% water with 0.2% NH_3 / 60% CH_3CN over 17.5 min, gradient from 40% water with 0.2% NH_3 / 60% CH_3CN to 100% CH_3CN over 2.5 min) to give methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate (0.013 g, 17% based on purification of 11%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.28 min; m/z (rel intensity) 448 (100 $(M+H-17)^+$), 465 (80, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 463 (40, $(M-H)^-$).
1H-NMR (d6-DMSO): δ 1.56-1.67 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.51-7.58 (m, 5H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Example 56 by reacting the corresponding halide with MeOH and CO in the presence of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium(II) dichloride

Example	Structure/ Name	Characterization
57	 Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.29 min; m/z (rel intensity) 426 (100 $(M+H-17)^+$), 443 (100, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.48 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.89-2.14 (m, 5H), 2.29-2.36 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.47 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 7H).
58	 Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.25 min; m/z (rel intensity) 448 (100 $(M+H-17)^+$), 465 (80, $(M+H)^+$), 929 (20, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.57-1.68 (m, 1H), 12.90-2.00 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.52-7.59 (m, 6H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

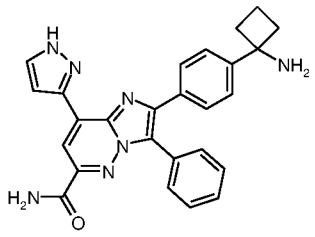
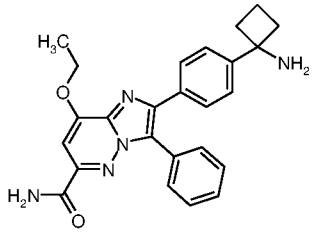
Example 59:

tert-Butyl {1-[4-(8-acetamido-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutyl}carbamate

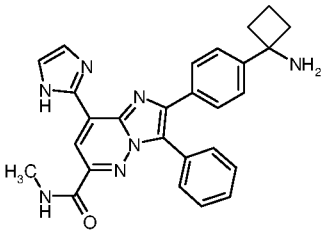
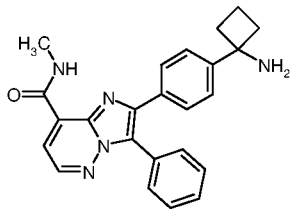


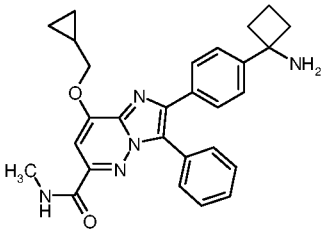
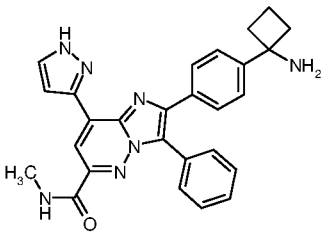
A solution of methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Example 31 (0.040 g, 0.10 mmol) in a solution of ammonia in MeOH (7 N, 0.7 mL, 5.0 mmol, 50 equiv) was irradiated in a microwave apparatus at 130 °C for 90 min. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting material was triturated with diisopropyl ether to give tert-butyl {1-[4-(8-acetamido-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.025 g, 60%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.17 min; m/z (rel intensity) 367 (100, $(M+H-17)^+$), 384 (70, $(M+H)^+$).
1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.54-1.69 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 5H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.63 (d, J=4.7 Hz, 1H), 9.25 (br s, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Example 59 by reacting the corresponding ester with ammonia

Example	Structure/ Name	Characterization
60	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.11 min; m/z (rel intensity) 433 (100 $(M+H-17)^+$), 450 (80, $(M+H)^+$), 921 (10, $(2M+Na)^+$); ES- m/z (rel intensity) 448 (100, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.56-1.68 (m, 1H), 1.89-2.10 (m, 3H), 2.31-2.41 (m, 3H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 4H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H).
61	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.11 min; m/z (rel intensity) 411 (60 $(M+H-17)^+$), 428 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 446 (10, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.47 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.89-2.14 (m, 5H), 2.28-2.37 (m, 2H), 4.45 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 6H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H).

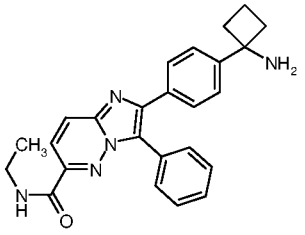
The following examples were prepared in a manner analogous to Example 59 by reacting the corresponding ester with methylamine

Example	Structure/ Name	Characterization
62	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(1H-imidazol-2-yl)-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	1H-NMR (CD_3OD): δ [ppm] 1.70-1.82 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.52-7.61 (m, 5H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).
63	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.25 min; m/z (rel intensity) 381 (100 $(M+H-17)^+$), 398 (50, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.60-1.70 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.35-2.43 (m, 2H), 3.05 (d, J=4.8 Hz, 3H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 5H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J=4.5 Hz, 1H), 9.75 (q, J=4.5 Hz, 1H).

Example	Structure/ Name	Characterization
64	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(cyclopropylmethoxy)-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.27 min; m/z (rel intensity) 451 (70 $(M+H-17)^+$), 468 (100, $(M+H)^+$), 935 (70, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 466 (100, $(M-H)^-$), 933 (10, $(2M-H)^-$), 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 0.41-0.46 (m, 2H), 0.62-0.68 (m, 2H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 5H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.77 (d, J=4.8 Hz, 3H), 4.24 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 5H), 7.58 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.08 (q, J=4.6 Hz, 1H).
65	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.18 min; m/z (rel intensity) 447 (100 $(M+H-17)^+$), 464 (90, $(M+H)^+$), 927 (5, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 462 (40, $(M-H)^-$), 925 (10, $(2M-H)^-$), 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.56-1.66 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.80 (d, J=4.8 Hz, 3H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H),7.61-7.65 (m, 4H), 7.75 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 8.15 (br q, J=4.8 Hz,

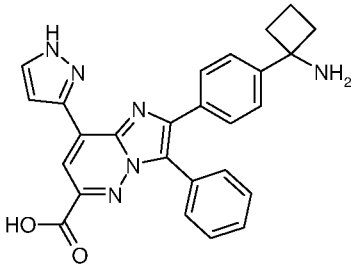
Example	Structure/ Name	Characterization
		1H), 8.24 (s, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Example 59 by reacting the corresponding ester with ethylamine

Example	Structure/ Name	Characterization
66	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-ethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.17 min; m/z (rel intensity) 395 (100 $(M+H-17)^+$), 412 (50, $(M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.07 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.72-1.84 (m, 1H), peak obscured by solvent signal, 2.05-2.16 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.31-3.27 (q, J=7.3 HZ, 2H), 7.46-7.55 (m, 5H),7.61 (dd; J=7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.15 (br q, J=4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H).

Example 67:

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxylic acid

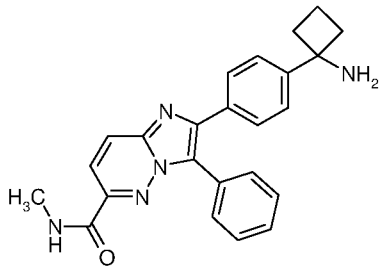


To a solution of methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate that was prepared in a manner analgous to that described for Example 56 (0.19 g, 0.41 mmol) in MeOH (5 mL) was added an aqueous NaOH solution (10% 0.65 mL, 1.64 mmol, 4.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48h. Water 10 mL) was added to the resulting mixture and the pH was adjusted to pH 4 using an aqueous 2N HCl solution. The resulting precipate was collected by filtration, and recrystallized from dimethyl sulfoxide to give 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid (0.012 g, 6%).

UPLC-MS (Method 3): RT = 0.70 min; m/z (rel intensity) 434 (40 $(M+H-17)^+$), 451 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 449 (70, $(M-H)^-$), 899 (50, $(2M-H)^-$), 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.70-1.83 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 3.5H partially obscured by solvent signal), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 5H), 7.75-7.80 (m, 3H), 7.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

Example 68:

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxamide

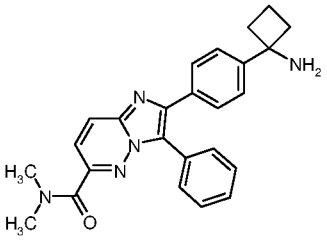


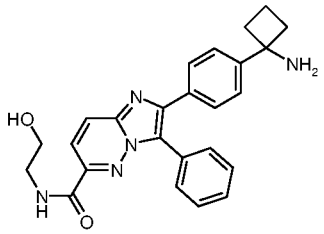
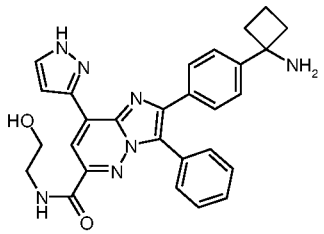
To a solution of 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid that was prepared in a manner analgous to that described for Example 8 (0.15 g, 0.39 mmol) and methylamine (2 M in THF, 1.43 mL, 2.93 mmol, 7.5 equiv) in DMF (1 mL) was added PYBOP (0.22 g, 0.43 mmol 1.10 equiv) and N,N-diisopropylethylamine (0.27 mL, 1.56 mmol, 4.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 25 h, then was treated with water (10 mL). The resulting aqueous mixture was extracted with EtOAc (4 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water (2 x

15 mL), dried (Na2SO4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was triturated with MeOH to give 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide (0.085 g, 55%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.09 min; m/z (rel intensity) 381 (100 $(M+H-17)^+$), 398 (70, $(M+H)^+$), 795 (10, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 396 (40, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.66 (m, 1H), 1.89-2.08 (m, 5H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.78 (d, J=4.7 Hz, 3H), 7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.46-7.56 (m, 5H), 7.61 (dd, J=7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.16 (br q, J=4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Example 68 by the PYBOP-mediated reaction of the appropriate carboxylic acid with the appropriate amine

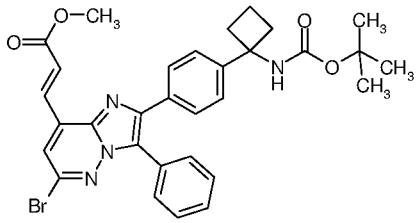
Example	Structure/ Name	Characterization
69	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N,N-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.09 min; m/z (rel intensity) 395 (100 $(M+H-17)^+$), 412 (90, $(M+H)^+$), 823 (10, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 426 (100, $(M-H)^-$), 853 (10, $(2M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.56-1.65 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 5H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 5H),7.57 (d; J=8.3 Hz, 2H), 8.24 (d, J=9.4 Hz, 1H).

Example	Structure/ Name	Characterization
70	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 0.99 min; m/z (rel intensity) 411 (100 $(M+H-17)^+$), 427 (80, $(M+H)^+$), 855 (10, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.58-1.66 (m, 1H), 1.90-2.08 (m, 5H), 2.29-2.37 (m, 2H), 3.33 (q, J=5.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J=5.6 Hz, 2H), 4.75 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 3H),7.56 (d; J=8.3 Hz, 2H), 7.61 (dm, J=8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.06 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.60 Hz, 1H).
71	 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.02 min; m/z (rel intensity) 477 (60 $(M+H-17)^+$), 494 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 492 (20, $(M-H)^-$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.56-1.66 (m, 1H), 1.90-2.14 (m, 5H), 2.32-2.39 (m, 2H), 3.36 (q, J=5.8 Hz, 2H), 3.49 (q, J=5.6 Hz, 2H), 4.76 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.62-7.67 (m, 4H),7.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.05 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).

Example 72:

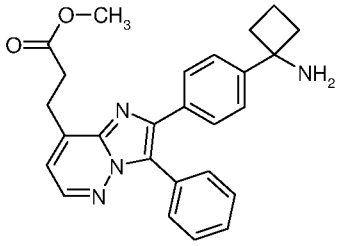
Methyl 3-{2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}propanoate

Step 1: Methyl (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl]acrylate



A solution of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6 (0.50 g, 0.84 mmol), methyl acrylate (0.11 mL, 1.3 mmol, 1.5 equiv) and triethylamine (0.13 mL, 0.96 mmol, 1.1 equiv) in acetonitrile (6 mL) was placed under an argvon atmosphere. To this was added tri(2-tolyl)phosphine (0.043 g, 0.14 mmol, 0.17 equiv) and palladium(II) acetate (0.013 g, 0.059 mmol, 0.07 equiv). The resulting mixture was irradiated in a microwave apparatus at 150 °C for 60 min. The resulting mixture was then added to water (15 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x25 mL). The combined organic phases were washed with water (25 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 1.5 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 2.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 3.0 min, 50% hexane / 50% EtOAc 4.0 min, gradient to 100% EtOAc 4.5 min, 100% EtOAc 7.7 min) to give methyl (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl]acrylate (0.50 g, 99%) which was used without further purification.

Step 2: Methyl 3-{2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-8-yl}propanoate



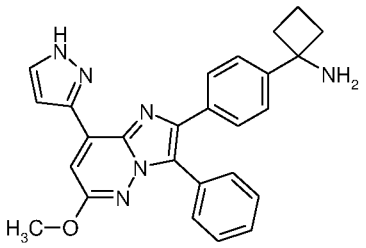
To a mixture of methyl (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutyl}phenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl]acrylate that was prepared in a manner analgous to that described for Example 72, Step 1 (0.50 g, 0.83 mmol) and 10% palladium on carbon (0.26 g) in a mixture of ethanol (14 mL) and THF (5 mL) was placed under a hydrogen atmosphere at room temperature for 1 h. The resulting mixture was treated with additional 10% palladium on carbon (0.26 g) and placed under a hydrogen atmosphere for 1 h. Solids were removed by filtration and washed with ethanol (20 mL). The combined organic solutions were treated with 10% palladium on carbon (0.26 g) and placed under a hydrogen atmosphere for 1 h. Solids were removed by filtration and washed with ethanol (20 mL). The combined organic solutions were concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 25g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.5 min, gradient to 74% hexane / 26% EtOAc 2.5 min, gradient to 70% hexane / 30% EtOAc 2.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 3.0 min, 50% hexane / 50% EtOAc 6.4 min, gradien to 25% hexane / 75% EtOAc 3.5 min, 25% hexane / 75% EtOAc 5.3 min gradient to 100% EtOAc 5.3 min, 100% EtOAc 21.2 min). The resulting material was further purified using preparative HPLC (Agilent Prep 1200 equipped with 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD and Prep FC using an XBrigde C18 5µm 100x30 mm column; gradient from 100% water with 0.1% HCO_2H to 70% water with 0.1% HCO_2H / 30% MeOH over 1.0 min, gradient to 30% water with 0.1% HCO_2H / 70% MeOH over 7.0 min, gradient to 100% MeOH over 0.1 min, 100% MeOH 1.9 min) to give methyl 3-{2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}propanoate (0.003 g, 1%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 0.97 min; m/z (rel intensity) 410 (500 $(M+H-17)^+$), 427 (60, $(M+H)^+$).

1H-NMR (CD_3OD): δ [ppm] 1.76-1.89 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.10 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 5H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.29 (d, J=4.7 Hz, 1H).

Example 73:

1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]-phenyl}cyclobutanamine

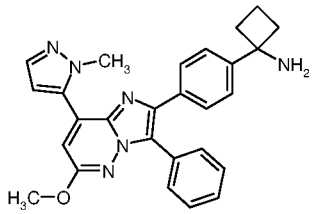
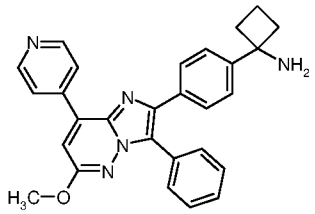


To a solution of 1-{4-[6-chloro-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine that was prepared in a manner analgous to that described for Example 19 (0.14 g, 0.32 mmol) and sodium methoxide (0.051 g, 0.95 mmol, 3.0 equiv) in MeOH (0.8 mL) was irradiated in a microwave apparatus at 120 °C for 90 min. The resulting mixture was added to water 10 mL. The aqueous mixture was extracted with DCM (3 x 15 mL), dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; Snap 10g cartridge, 100% hexane 2.0 min, gradient to 80% hexane / 20% EtOAc 1.0 min, 80% hexane / 20% EtOAc 3.0 min, gradient to 50% hexane / 50% EtOAc 2.5 min, 50% hexane / 50% EtOAc 3.5 min, gradient to 100% EtOAc 3.0 min, 100% EtOAc 4.8 min) to give an oil which was triturated with MeOH to give 1-{4-[6-methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine (0.052 g, 36%):

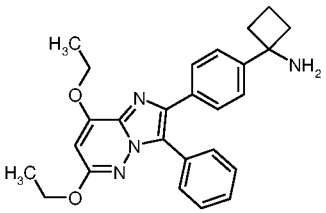
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.37 min; m/z (rel intensity) 420 (100 $(M+H-17)^+$), 437 (60, $(M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 435 (80, $(M-H)^-$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.66 (m, 1H), 1.87-2.13 (m, 5H), 2.29-2.39 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.56-7.62 (m, 4H), 7.69 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Example 73 by the reaction of the sodium methoxide with the appropriate halide

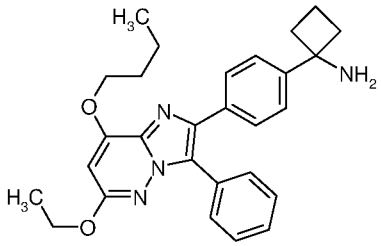
Example	Structure/ Name	Characterization
74	 1-{4-[6-Methoxy-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.38 min; m/z (rel intensity) 434 (100 $(M+H-17)^+$), 451 (80, $(M+H)^+$), 901 (20, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.51-1.65 (m, 1H), 1.85-2.15 (m, 5H), 2.27-2.37 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.92 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.53 (m, 5H),7.57-7.62 (m, 3H).
75	 1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine	1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.60-1.65 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 4H), 2.35-2.41 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.48-7.59 (m, 5H),7.65 (dM, J=7.3 Hz, 2H), 8.41 (d, J=6.3 Hz, 2H), 8.83 (d, J=6.3 HZ, 2H).

The following examples were prepared in a manner analogous to Example 73 by the reaction of the sodium ethoxide with the appropriate halide

Example	Structure/ Name	Characterization
76	 1-[4-(6,8-Diethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine	UPLC-MS (Method 3): RT = 1.46 min; m/z (rel intensity) 412 (100 $(M+H-17)^+$), 429 (90, $(M+H)^+$), 857 (50, $(2M+H)^+$). 1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.1 HZ, 3H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 5H), 2.28-2.36 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.32 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 5H),7.52 (dm, J=8.1 Hz, 2H).

Example 77:

1-[4-(8-Butoxy-6-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine

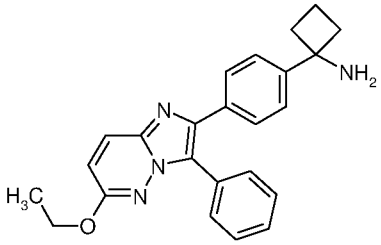


A mixture of ethyl {1-[4-(6,8-diethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate (0.12 g, 0.24 mmol) and potassium hydroxide (powder, 0.077 g, 1.17 mmol, 5.0 equiv) in n-butanol (2.5 mL) was heated at the reflux temperature for 24 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and separated between a 4:1 DCM / isopropanol solution (50 mL) and water 50 mL). The organic phase was washed with a saturated aqueous NaCl solution (25 mL), dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; SNAP 10g cartridge: 100% DCM 4.0 min., gradient to 95% DCM /5% MeOH 1

min., 95% DCM /5% MeOH 3.5 min., gradient to 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 3.5 min., gradient to 80% DCM /20% MeOH 6 min., 80% DCM /20% MeOH 4.7 min.) to give 1-[4-(8-butoxy-6-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (0.013 g, 9%):
1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.49 (sext, J=7.5 Hz, 2H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.83 apparent (pent, J=7.0 Hz, 2H), 1.91-2.24 (m, 5H), 2.31-2.39 (m, 2H), 4.17 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.30 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.53-7.56 (m, 2H).

Example 78:

1-[4-(6-Ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine

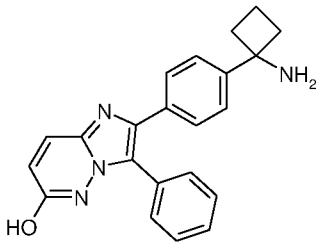


A mixture of tert-butyl {1-[4-(6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-6.2 (0.050 g, 0.11 mmol) and potassium hydroxide (powder, 0.050 g, 0.89 mmol, 8.5 equiv) in ethanol (0.8 mL) was irradiated in a microwave apparatus at 120 °C for 120 min. The resulting mixture was added to ice water (10 mL). The aqueous mixture was extracted with a 4:1 DCM / isopropanol solution (4 x 10 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified using MPLC (Biotage Isolera; SNAP 10g cartridge: 100% DCM 4.0 min., gradient to 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 3.5 min., gradient to 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 3.5 min., gradient to 80% DCM /20% MeOH 6 min., 80% DCM /20% MeOH 4.7 min.) to give 1-[4-(6-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine (0.017 g, 42%):
UPLC-MS (Method 3): RT = 1.39 min; m/z (rel intensity) 368 (100 $(M+H-17)^+$), 385 (80, $(M+H)^+$), 769 (10, $(2M+H)^+$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.87-2.08 (m, 5H), 2.27-2.33 (m, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), , 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41-7.56 (m, 7H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H).

Example 79:

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-ol



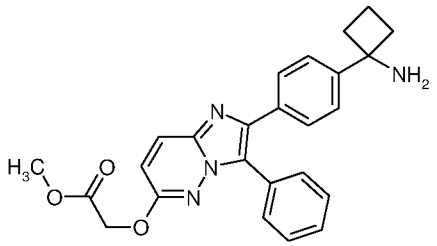
A mixture of tert-butyl (1-{4-[3-phenyl-6-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutyl)carbamate that was prepared in a manner analgous to that described for Intermediate Example Int-5 (0.25 g, 0.53 mmol) in N-methylpyrrolidone (5 mL) was warmed to 100 °C, then sodium sulfide (0.21 g, 2.66 mmol, 5.0 equiv) was added and the mixture was heated to 160 °C for 10 minutes. The resulting mixture was added to ice water (15 mL). The aqueous mixture was made acidic with an aqueous 2 N HCl solution, then was buffered with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The resulting precipitate was removed by filtration, washed with water, and dried at 50 °C under vacuum to give 2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-ol (0.10 g, 53%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 0.61 min; m/z (rel intensity) 340 (100 $(M+H-17)^+$), 357 (90, $(M+H)^+$), 713 (20, $(2M+H)^+$); ES- m/z (rel intensity) 355 (100, $(M-H)^-$), 711 (100, $(2M-H)^-$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.55-1.66 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38-7.49 (m, 7H), 7.88 (d, J=9.6 Hz, 1H).

Example 80:

Methyl ({2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)acetate



To a solution of 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-ol that was prepared in a manner analgous to that described for Example 79 (0.093 g, 0.26 mmol) in DMF (2.5 mL) was added cesium carbonate (0.26 g, 0.79 mmol, 3.0 equiv) and bromoacetic acid methyl ester (0.03 mL, 0.31 mmol, 1.20 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, then was warmed to 60 °C for 3 h. The resulting mixture was diluted with water (10 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAC (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4 anh.) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was further purified using preparative HPLC (Agilent Prep 1200 equipped with 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD and Prep FC using an XBrigde C18 5µm 100x30 mm column; gradient from 100% water with 0.1% HCO_2H to 70% water with 0.1% HCO_2H / 30% MeOH over 1.0 min, gradient to 30% water with 0.1% HCO_2H / 70% MeOH over 7.0 min, gradient to 100% MeOH over 0.1 min, 100% MeOH 1.9 min) to give methyl ({2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)acetate (0.056 g, 49%):

UPLC-MS (Method 3): RT = 1.21 min; m/z (rel intensity) 412 (100 $(M+H-17)^+$), 429 (60, $(M+H)^+$), 857 (10, $(2M+H)^+$).

1H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 1.54-1.68 (m, 1H), 1.86-2.11 (m, 3H), 2.30-2.39 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41-7.47 (m, 5H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.12 (d, J=9.6 Hz, 1H).

Biological investigations

The following assays can be used to illustrate the commercial utility of the compounds according to the present invention.

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.

Biological Assay 1.0: Akt1 kinase assay

Akt1 inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the Akt1 TR-FRET assay as described in the following paragraphs.

His-tagged human recombinant kinase full-length Akt1 expressed in insect cells was purchased form Invitrogen (part number PV 3599). As substrate for the kinase reaction the biotinylated peptide biotin-Ahx-KKLNRTLSFAEPG (C-terminus in amide form) was used which can be purchased e.g. from 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 Akt1 in assay buffer [50 mM TRIS/HCl pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM dithiothreitol, 0.02% (v/v) Triton X-

100 (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 (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 60 min at 22°C. The concentration of Akt1 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 0.05 ng/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 [Cisbio] and 1.5 nM anti-phosho-Serine antibody [Millipore, cat. # 35-001] and 0.75 nM LANCE Eu-W 1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin Elmer]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.1 % (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 antibodies. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the anti-mouse-IgG-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 using an in-house software.

Biological Assay 2.0: Akt2 kinase assay

Akt2 inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the Akt2 TR-FRET assay as described in the following paragraphs.

His-tagged human recombinant kinase full-length Akt2 expressed in insect cells and activated by PDK1 was purchased form Invitrogen (part number PV 3975). As substrate for the kinase reaction the biotinylated peptide biotin-Ahx-KKLNRTLSFAEPG (C-terminus in amide form) was used which can be purchased e.g. from 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 Akt2 in assay buffer [50 mM TRIS/HCl pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM dithiothreitol, 0.02% (v/v) Triton X-100 (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 (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 60 min at 22°C. The concentration of Akt2 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 0.2 ng/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 [Cisbio] and 1.5 nM anti-phosho-Serine antibody [Millipore, cat. # 35-001] and 0.75 nM LANCE Eu-W 1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin Elmer]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.1 % (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 antibodies. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the anti-mouse-IgG-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 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). 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 100-fold 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 using an in-house software.

Preferred compounds of the present invention show in either the Akt1 or Akt2 kinase assay: median $IC_{50} < 5$ µM or greater than 50% inhibition at 5 µM, more preferably, median $IC_{50} < 0.5$ µM or greater than 50% inhibition at 0.5 µM, even more preferably, median $IC_{50} \leq 0.1$ µM or greater than 50% inhibition at 0.1 µM.

The following Table gives selected data for selected Examples of the present invention.

Example	Akt1 median IC_{50} (nM)	Akt2 median IC_{50} (nM)
1	170,0	380,0
2	65,0	97,0
3	120,0	70,0
4	85,0	190,0
5	5,2	18,0
6	4,2	80,0
7	6,9	9,7
8	450,0	400,0
9	3,9	18,0
10	2,6	4,1
11	130,0	110,0
12	21,0	38,0

Example	Akt1 median IC_{50} (nM)	Akt2 median IC_{50} (nM)
13	78,0	42,0
14	9,8	65,0
15	4,4	56,0
16	160,0	160,0
17	43,0	92,0
18	86,0	53,0
19	15,0	42,0
20	120,0	170,0
21	73,0	130,0
22	8,0	18,0
23	1200,0	190,0
24	35,0	81,0
25	190,0	160,0
26	6,3	10,0
27	15,0	29,0
28	5,0	5,4
29	56,0	78,0
30	51,0	58,0
31	48,0	140,0
32	3700,0	3300,0
33	690,0	Not tested
34	3,9	14,0
35	350,0	1200,0
36	17,0	54,0
37	580,0	510,0
38	370,0	140,0
39	38,0	160,0
40	1700,0	1400,0
41	33,0	66,0
42	20000,0	20000,0

Example	Akt1 median IC_{50} (nM)	Akt2 median IC_{50} (nM)
43	36,0	110,0
44	190,0	310,0
45	1200,0	6600,0
46	110,0	85,0
47	220,0	350,0
48	180,0	610,0
49	68,0	120,0
50	44,0	27,0
51	42,0	81,0
52	26,0	15,0
53	9,2	2,4
54	12,0	35,0
55	45,0	56,0
56	6,6	16,0
57	25,0	29,0
58	110,0	280,0
59	65,0	110,0
60	7,2	24,0
61	4,1	3,7
62	16,0	62,0
63	46,0	120,0
64	4,8	12,0
65	3,1	2,6
66	51,0	180,0
67	58,0	96,0
68	21,0	66,0
69	310,0	750,0
70	130,0	110,0
71	11,0	20,0
72	310,0	580,0

Example	Akt1 median IC_{50} (nM)	Akt2 median IC_{50} (nM)
73	4,3	43,0
74	96,0	120,0
75	21,0	100,0
76	11,0	23,0
77	10,0	61,0
78	32,0	230,0
79	2000,0	2800,0
80	96,0	610,0

Cellular Assays 3.0: p-AKT1/2/3-S473, -T308, and p-4E-BP1-T70 assays

The molecular mechanism of action was investigated in a set of experiments to assess the inhibition of the PI3K-AKT-mTOR pathway in responsive cell lines such as KPL-4 breast tumour cell line (PIK3CA^{H1047R,} HER2$^{O/E}$ and hormone independent). The phospho-substrates of PI3K-AKT-mTOR axis were used as the read-outs to reflect pathway inhibition. Cells were seeded at 60-80% confluency per well in 96-well cell culture plates. After overnight incubation at 37°C 5% CO2, cells were treated with compounds and vehicle at 37°C for 2 hours. Thereafter, cells were lysed in 150µl lysis buffer and the levels of phospho-AKT at T308 and S473 and p-4E-BP1 at T70 sites were determined with the corresponding AlphaScreen® SureFire® assay kits (Perkin Elmer: 4E-BP1 Assay Kit Cat # TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 p-Ser 473 #TGRA4S500 and Akt 1/2/3 p-Thr 308 #TGRA3S500 as well as IgG detection Kit #6760617M) as described in the manuals. All measurements where at least done in duplicates and confirmed by independent repetition.

Alternatively pAKT-S473 was measured using the “Akt Duplex” of the MULTI-SPOT® Assay System (Fa. Meso Scale Discovery, Cat# N41100B-1) following manufacturers instructions. Each assay used 20µg of protein extract and measured total AKT and p-AKT content simultaneously in one well. All measurements where at least done in duplicates and confirmed by independent repetition. Values for P-AKT are expressed as percentage of P-AKT level compared to total-AKT content of the extracts.

The following Table gives selected data for selected Examples of the present invention.

Example	pAKT-S743 median IC_{50} (nM)	P4EBP1-T70 median IC_{50} (nM)
1	160,0	Not tested
2	310,0	2100,0
3	360,0	4500,0
4	610,0	2400,0
5	0,9	35,0
6	210,0	1300,0
7	27,0	1300,0
8	>10000,0	>10000,0
9	36,0	690,0
10	2,4	28,0
11	14,0	160,0
12	52,0	260,0
13	82,0	660,0
14	220,0	320,0
15	590,0	1700,0
16	520,0	2500,0
17	12,0	430,0
18	180,0	710,0
19	390,0	5100,0
20	520,0	1500,0
21	420,0	1700,0
22	0,3	23,0
23	1400,0	2900,0
24	200,0	500,0
25	90,0	550,0
26	0,9	90,0
27	36,0	480,0
28	1,0	6,2
29	210,0	1300,0

Example	pAKT-S743 median IC_{50} (nM)	P4EBP1-T70 median IC_{50} (nM)
30	400,0	2500,0
31	1800,0	4300,0
32	160,0	2200,0
33	2900,0	Not tested
34	3,1	150,0
35	190,0	1700,0
36	26,0	1600,0
37	81,0	2500,0
38	20,0	530,0
39	280,0	7500,0
40	2000,0	6100,0
41	>10000,0	>10000,0
42	120,0	2600,0
43	96,0	1600,0
44	800,0	380,0
45	>10000,0	>10000,0
46	430,0	300,0
47	140,0	96,0
48	42,0	29,0
49	8,0	41,0
50	450,0	2000,0
51	590,0	1200,0
52	2,1	9,9
53	200,0	1000,0
54	690,0	1600,0
55	680,0	1800,0
56	570,0	360,0
57	250,0	1800,0
58	1000,0	10000,0

Example	pAKT-S743 median IC_{50} (nM)	P4EBP1-T70 median IC_{50} (nM)
59	11,0	100,0
60	1,0	8100,0
61	0,5	2,0
62	0,4	35,0
63	3,8	0,3
64	0,9	84,0
65	1,4	22,0
66	17,0	180,0
67	>10000,0	>10000,0
68	3,7	5300,0
69	250,0	4400,0
70	5,7	2400,0
71	92,0	10000,0
72	1000,0	590,0
73	230,0	1700,0
74	450,0	1200,0
75	230,0	1500,0
76	120,0	940,0
77	460,0	1400,0
78	92,0	580,0
79	210,0	910,0
80	190,0	9800,0

Biological Assay 4.0: Tumor cell proliferation assays

Compounds were tested in a cell-based assay that measures the capacity of the compounds to inhibit tumour cell proliferation following a 72h drug exposure. Cell viability is determined using CellTiter-Glow® (CTG, Promega, cat# G7571/2/3). The CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay is a homogeneous method to determine the number of viable cells in culture.

Detection is based on using the luciferase reaction to measure the amount of ATP from viable cells. The amount of ATP in cells correlates with cell viability. Within minutes after a loss of membrane integrity, cells lose the ability to synthesize ATP, and endogenous ATPases destroy any remaining ATP; thus the levels of ATP fall precipitously.

Cells were plated at 3000-5000 cells/well (depending on the cell lines) in 90 µL growth medium on MTPs (Corning; #3603, black plate, clear flat bottom). For each cell line assayed, cells were plated onto a separate plate for determination of fluorescence at t = 0 hour and t = 72 hour time points. Following overnight incubation at 37 °C, chemiluminescence values for the t = 0 samples were determined after adding 10µl medium and 100µl CTG solution according to manufacture protocol. Plates for the t = 72 hour time points were treated with compounds diluted into growth medium at ten times final concentration added in 10µL to the cell culture plate. Cells were then incubated for 72 hours at 37 °C. Chemiluminescence values for the t = 72 hour samples were determined. For data analysis, briefly, data from 24h plate where used to reflect 100% inhibition of growth ("Ci") and DMSO control for uninhibited growth ("C0") and analyzed using MTS software package for IC_{50} and Hill coefficient. Experiments were controlled using a reference compound as standard.

Preferred compounds of the present invention show in this assay an inhibition of cell growth of cell lines such as the KPL-4 breast cancer cell line MCF-7 breast tumour cell line ($PIK3CA^{E542K;E545K}$, hormone dependent) and LNCaP prostate tumour cell line with a median IC_{50} of < 10 µM, more preferably, median IC50 ≤ 1 µM.

The following Table gives selected data for selected Examples of the present invention.

Example	**KLP-4 median IC_{50} (nM)**	**MCF-7 median IC_{50} (nM)**
1	1800,0	600,0
2	1700,0	1700,0
3	1700,0	1800,0

Example	KLP-4 median IC_{50} (nM)	MCF-7 median IC_{50} (nM)
4	2400,0	1800,0
5	170,0	63,0
6	1100,0	1200,0
7	250,0	410,0
8	>10000,0	>10000,0
9	770,0	340,0
10	49,0	39,0
11	630,0	470,0
12	2000,0	1800,0
13	1500,0	1100,0
14	1900,0	1800,0
15	1800,0	1800,0
16	2000,0	1800,0
17	Not tested	Not tested
18	1600,0	1100,0
19	2000,0	1800,0
20	2600,0	1800,0
21	2000,0	1800,0
22	190,0	240,0
23	2200,0	2100,0
24	1700,0	1800,0
25	2000,0	1900,0
26	1800,0	1800,0
27	1800,0	1800,0
28	1900,0	1800,0
29	2000,0	1700,0
30	6000,0	2600,0
31	8400,0	1400,0
32	Not tested	Not tested
33	Not tested	Not tested

Example	KLP-4 median IC_{50} (nM)	MCF-7 median IC_{50} (nM)
34	1100,0	330,0
35	6100,0	3000,0
36	1800,0	1700,0
37	3200,0	2000,0
38	740,0	510,0
39	>10000,0	6100,0
40	>10000,0	8400,0
41	>10000,0	>10000,0
42	2800,0	4200,0
43	6200,0	6700,0
44	2000,0	1900,0
45	>10000,0	>10000,0
46	1900,0	1500,0
47	1700,0	1100,0
48	1100,0	1300,0
49	140,0	610,0
50	1700,0	1800,0
51	7000,0	1400,0
52	140,0	110,0
53	1700,0	870,0
54	740,0	1800,0
55	2000,0	1900,0
56	8200,0	1100,0
57	9400,0	2100,0
58	>10000,0	>10000,0
59	Not tested	Not tested
60	1500,0	73,0
61	33,0	56,0
62	Not tested	Not tested

Example	KLP-4 median IC_{50} (nM)	MCF-7 median IC_{50} (nM)
63	1600,0	760,0
64	360,0	150,0
65	470,0	280,0
66	2500,0	980,0
67	Not tested	Not tested
68	1500,0	680,0
69	10000,0	1500,0
70	2600,0	940,0
71	2000,0	780,0
72	2200,0	3000,0
73	1800,0	2000,0
74	2100,0	2000,0
75	1800,0	1800,0
76	1700,0	940,0
77	1900,0	1700,0
78	Not tested	Not tested
79	10000,0	10000,0
80	10000,0	10000,0

Example 5.0 – Caco2 permeability assay

Caco-2 cells (purchased from DSMZ Braunschweig, Germany) were seeded at a density of 4.5 x 10^4 cell per well on 24 well insert plates, 0.4 µm pore size, and grown for 15 days in DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 1% GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml penicillin, 100µg/ml streptomycin (GIBCO) and 1% non essential amino acids (100 x). Cells were maintained at 37°C in a humified 5% CO_2 atmosphere. Medium was changed every 2-3 day. Before running the permeation assay, the culture medium was replaced by a FCS-free hepes-carbonate transport puffer (pH 7.2) For assessment of monolayer integrity the transepithelial electrical resistance (TEER) was measured. Test compounds were predissolved in DMSO and

added either to the apical or basolateral compartment in final concentration of 2 µM. Before and after 2h incubation at 37 °C samples were taken from both compartments. Analysis of compound content was done after precipitation with methanol by LC/MS/MS analysis. Permeability (Papp) was calculated in the apical to basolateral (A → B) and basolateral to apical (B → A) directions. The apparent permeability was calculated using following equation:

$P_{app} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$

Where V_r is the volume of medium in the receiver chamber, P_o is the measured peak area of the test drug in the donor chamber at t=0, S the surface area of the monolayer, P_2 is the measured peak area of the test drug in the acceptor chamber after 2h of incubation, and t is the incubation time. The efflux ratio basolateral (B) to apical (A) was calculated by dividing the P_{app} B-A by the P_{app} A-B. In addition the compound recovery was calculated. As assay control reference compounds were analyzed in parallel.

Example 6.0 – in vivo rat pharmacokinetics

For in vivo pharmacokinetic experiments test compounds were administered to male Wistar rats intravenously at doses of 0.5 to 1 mg/kg and intragastral at doses of 1 to 10 mg/kg formulated as solutions using solubilizers such as PEG400 in well-tolerated amounts.

For pharmacokinetics after intravenous administration test compounds were given as i.v. bolus and blood samples were taken at 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h and 24 h after dosing. Depending on the expected half-life additional samples were taken at later time points (e.g. 48 h, 72 h). For pharmacokinetics after intragastral administration test compounds were given intragastral to fasted rats and blood samples were taken at 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h and 24 h after dosing. Depending on the expected half-life additional samples were taken at later time points (e.g. 48 h, 72 h). Blood was collected into Lithium-Heparintubes (Monovetten®, Sarstedt) and centrifuged for 15 min at 3000 rpm. An aliquot of 100 µL from the supernatant (plasma) was taken and precipitated by addition of 400 µL cold acetonitrile and frozen at -20 °C over night. Samples were subsequently thawed

and centrifuged at 3000 rpm, 4°C for 20 minutes. Aliquots of the supernatants were taken for analytical testing using an Agilent 1200 HPLC-system with LCMS/MS detection. PK parameters were calculated by non-compartmental analysis using a PK calculation software.

PK parameters derived from concentration-time profiles after i.v.: CLplasma: Total plasma clearance of test compound (in L/kg/h); CLblood: Total blood clearance of test compound: CLplasma*Cp/Cb (in L/kg/h) with Cp/Cb being the ratio of concentrations in plasma and blood. PK parameters calculated from concentration time profiles after i.g.: Cmax: Maximal plasma concentration (in mg/L); Cmaxnorm: Cmax divided by the administered dose (in kg/L); Tmax: Time point at which Cmax was observed (in h). Parameters calculated from both, i.v. and i.g. concentration-time profiles: AUCnorm: Area under the concentration-time curve from t=0h to infinity (extrapolated) divided by the administered dose (in kg*h/L); AUC(0-tlast)norm: Area under the concentration-time curve from t=0h to the last time point for which plasma concentrations could be measured divided by the administered dose (in kg*h/L); t1/2: terminal half-life (in h); F: oral bioavailability: AUCnorm after intragastral administration divided by AUCnorm after intravenous administration (in %).

The person skilled in the art will be aware of methods to show *in vivo* efficacy of anti-cancer compounds. By way of illustration, the following example describes methods of quantifying the *in vivo* efficacy in a mouse xenograft model. The skilled person will be able to apply such principles to derive models from alternative tumor material.

Example 7.0 In vivo xenograft mechanism of action study

To demonstrate that compounds act in tumours by the anticipated mode of action phosphorylation of the AKT protein was investigated in KPL-4 breast tumours treated once with 50 mg/kg compound.

To this extent KPL-4 human breast tumours were xenografted onto athymic nude mice. KPL-4 tumour cells were cultivated according to ATCC protocols in recommended media contained 10% FCS and harvested for transplantation in a

subconfluent (70%) state. 3 x 10^6 tumour cells suspended in 50% Matrigel were subcutaneously implantated into the inguinal region of female mice. Tumours were allowed to grow to the predetermined size of 60-80 mm^2. When the tumours were approximately in size, the animals were randomized to treatment and control groups (groups size: 9 animals) and treatment was started. Animals were treated once with 50 mg/kg compound or vehicle per oral administration (p.o.) carried out via a gastric tube. Treatment of each animal was based on individual body weight. At 2, 5 and 24 hours post treatment 3 animals each were sacrificed and the KPL-4 tumours excised. Tumour samples of approximately 5x5x5 mm were lysed on ice in MSD lysis buffer in the presence of protease and phosphatase inhibitors using Tissue Lyzer (Qiagen, Germany). The levels of p-AKT S473 in extracts from tumour tissue were analysed in an ELISA based assay. This assay is based on the "Akt Duplex" of the MULTI-SPOT® Assay System (Fa. Meso Scale Discovery, Cat# N41100B-1) following manufacturers instructions. Each assay used 20µg of protein extract and measured total AKT and p-AKT content simultaneously in one well. All measurements where at least done in duplicates and confirmed by independent repetition.
Values for P-AKT are expressed as percentage of P-AKT level compared to total-AKT content of the extracts. Vehicle treated tumours were analyzed to determine the basal level of P-AKT in this model and used as a normalization control to determine the % P-AKT relative to vehicle levels.

Preferred compounds of the present invention show in this assay: relative to vehicle levels P-AKT < 30 % at 2 hours post treatment, more preferably at 5 hours post treatment, even more preferably at 24 hours post treatment.

Example 7.1 In vivo xenograft efficacy study

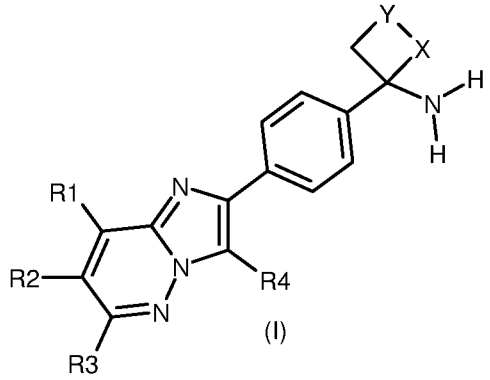
To determine the therapeutic efficacy and tolerability of compounds, tumour growth of KPL-4 breast tumours xenografted onto nude mice may be observed. Mice were treated either with vehicle or compounds.
To this extent KPL-4 xenografts were established as described above. Tumours were allowed to grow to the predetermined size of 25 – 35 mm^2. When the tumours were approximately in size, the animals were randomized to treatment

and control groups (groups size: 8 animals) and treatment was started. Treatment of each animal was based on individual body weight and oral administration (p.o.) was carried out via a gastric tube. The oral application volumes were 10 ml/kg for mice. Mice were treated once daily with 50 mg/kg compounds.

Tumour response was assessed by determination of the tumour area (product of the longest diameter and its perpendicular) using a calliper. The animal body weight was monitored as a measure for treatment-related toxicity. Measurement of tumour area and body weight were performed 2-3 times weekly. Statistical analysis was assessed using the SigmaStat software. A one way analysis of variance was performed, and differences to the control were compared by a pair-wise comparison procedure (Dunn's method). T/C ratios (Treatment/ Control) were calculated with final tumour weights at study end.

Claims

1. A compound of formula (I)



(I)

in which

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,-$S(O)_n$-1-6C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2R11$, 3-7-cycloalkyl, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R2 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,-$S(O)_n$-1-6C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2$R11, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-6C-alkyl, - $S(O)_2$NR5R6 or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-6C-alkyl)-aryl, -(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-7C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-7C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-6C-alkyl)-(3-7C-heterocyclyl), -O-(1-6C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-6C-alkyl), 2-6C-alkenyl, 2-6C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-6C-alkyl, 1-4C-haloalkyl, 1-6C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-7C-heterocyclyl, aryl,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R8 is hydrogen, 1-6C-alkyl which optionally is substituted with hydroxy,

R9 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

X, Y is CH_2;

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

2. The compound according to claim 1
wherein

R1 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), NHC(O)(1-6C-alkyl), $NHS(O)_2$R11, NHC(O)NHR11 ,-

$S(O)_n$-1-3C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-6-cycloalkyl, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R2 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), NHC(O)(1-3C-alkyl), $NHS(O)_2$R11, NHC(O)NHR11 ,-$S(O)_n$-1-3C-alkyl, $-S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy, 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, cyano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alkyl), $NHS(O)_2$R11, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-3C-alkyl, -$S(O)_2NR5R6$ or a group selected from 1-3C-alkyl, 1-3C-alkoxy 3-6C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -(1-3C-alkyl)-aryl, -(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(3-6C-cycloalkyl), -O-aryl, -O-(3-6C-heterocyclyl), -O-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-heteroaryl, -O-(1-3C-alkyl)-(3-6C-heterocyclyl), -O-(1-3C-alkyl)-aryl, NHC(O)(1-3C-alkyl), 2-3C-alkenyl, 2-3C-alkynyl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

hydroxy, halogen, 1-3C-alkyl, 1-3C-haloalkyl, 1-3C-alkoxy, -NR8R9, cyano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -$NHS(O)_2$R11, 3-6C-heterocyclyl, aryl,

R4 is phenyl which is optionally substituted one, two or three times, identically or differently, with a halogen atom;

R5 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R6 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R8 is hydrogen, 1-3C-alkyl which optionally is substituted with hydroxy,

R9 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R10 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

R11 is hydrogen, 1-3C-alkyl,

X, Y is CH_2;

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

3. The compound according to claim 1

wherein

R1 is hydrogen, hydrogen, hydroxy, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alkyl), NR5R6 or a group selected from 1-6C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, 1-4C-alkoxy, wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halogen, 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy, -C(O)OR10, 3-7-cycloalkyl, aryl,

R2 is hydrogen, 1-6C-alkyl,

R3 is hydrogen, hydroxy, NR5R6, halogen, ,CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alkyl), NHS(O)2R11, S(O)n-1-6C-alkyl, or a group selected from 1-6C-alkyl, 1-6C-alkoxy aryl, NHC(O)(1-6C-alkyl), 2-6C-alkenyl, wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halogen, -C(O)OR10,

R4 is phenyl ,

R5 is hydrogen,

R6 is hydrogen,

R8 is hydrogen, 1-4C-alkyl, which optionally is substituted with hydroxy,

R9 is hydrogen, 1-4C-alkyl,

R10 is, 1-4C-alkyl,

R11 is 1-4C-alkyl,

X, Y is CH_2

n is 0, 1, 2;

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

4. A compound according to claim 1

wherein

R1 is hydrogen, hydroxyl, amino, methoxy, ethoxy, butoxy, pyridine-3-yl, pyridine-4-yl, pyrazol-3-yl, 1-methyl-pyrazol-3-yl, imidazole-2-yl, methyl, propyl, -O-(CH_2)-O-CH_3, -O-CH_2-phenyl, -O-CH_2-cyclopropyl, -C(O)OCH_3, -C(O)-$NHCH_3$, -C(O)-NH_2, 4-fluoro-phenyl, -(CH_2)$_2$-C(O)OCH_3, cyclopropyl, -NH-C(O)CH_3,

R2 is hydrogen, methyl,

R3 is hydrogen, hydroxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, -O-CH_2-C(O)OCH_3, -S-CH_3, -SO_2-CH_3, bromine, chlorine, trifluoromethyl, C(O)NH_2, COOH,C(O)OCH_3, C(O)OCH_2CH_3, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$, C(O)$N(CH_3)_2$, C(O)$NH(CH_2)_2$-OH, -CH=CH_2, 4-fluoro-phenyl, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CF_3$, NH-SO_2-CH_3, $C(O)CH_3$,

R4 is phenyl

X, Y is CH2

or an N-oxide, a salt, a tautomer or a stereoisomer of said compound, or a salt of said N-oxide, tautomer or stereoisomer.

5. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

1-[4-(6-Methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-[4-(6-Ethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-{4-[3-Phenyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
Ethyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxamide
1-[4-(6-Methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(6-bromo-8-methyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6-carboxylic acid
1-[4-(6,8-dimethyloxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-[4-(8-Methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
1-[4-(6-Ethyl-8-methoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanami
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine HCl salt
1-[4-(6,8-Diethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine

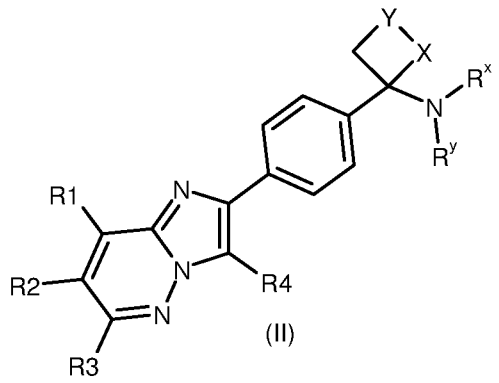
1-[4-(6-Chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-[4-(8-Methoxy-3-phenyl-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-{4-[6-Chloro-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[3-Phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Ethyl-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-{4-[6-Chloro-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Chloro-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(3-Phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-methoxy-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-{4-[3-Phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(2-methoxyethoxy)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-{4-[8-(Benzyloxy)-6-chloro-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(6-Chloro-8-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxylate
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-8-ol

1-{4-[6-(4-Fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazine-6,8-dicarboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amine
1-{4-[6-(Methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}acetamide
N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Methylsulfonyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}-2,2,2-trifluoroacetamide
1-[4-(6-Bromo-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
1-{4-[6,8-Bis(4-fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}ethanone
1-{4-[8-(4-Fluorophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-yl}methanesulfonamide
1-[4-(6-Chloro-8-cyclopropyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(3-Phenyl-8-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]-cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-8-amine

N-{2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-8-yl}acetamide
1-[4-(6-Chloro-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-7,8-dimethyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
1-[4-(6-Methoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-{4-[7,8-Dimethyl-6-(methylsulfanyl)-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(6-Ethoxy-7,8-dimethyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
Methyl 2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-8-(1H-imidazol-2-yl)-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylate
tert-Butyl {1-[4-(8-acetamido-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutyl}carbamate
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-ethoxy-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(1H-imidazol-2-yl)-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-8-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-8-(cyclopropylmethoxy)-N-methyl-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide

2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-ethyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxylic acid
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-methyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N,N-dimethyl-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide
Methyl 3-{2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}propanoate
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Methoxy-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-{4-[6-Methoxy-3-phenyl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]-pyridazin-2-yl]phenyl}cyclobutanamine
1-[4-(6,8-Diethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(8-Butoxy-6-ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)phenyl]cyclobutanamine
1-[4-(6-Ethoxy-3-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-phenyl]cyclobutanamine
2-[4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo[1,2-b]-pyridazin-6-ol
Methyl ({2-[4-(1-aminocyclobutyl)phenyl]-3-phenylimidazo-[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)acetate

6. Process for the manufacture of compounds of general formula (I) according to claim 1 by reacting a compound of general formula (II)



(II)

wherein

R1-R4 have the meaning as stated in claim 1 and

Rx,Ry are R6, or a protecting group,

wherein transformation to a compound of general formula (I) is accomplished by use of an appropriate deprotection reaction

7. Use of a compound according to claim 1 for the treatment of diseases.

8. Use according to claim 7 whereby the disease is benign neoplasia or malignant neoplasia.

9. A compound of claim 1-6 for use for the treatment of breast cancer.

10. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of general formula (I) according to any of claims 1 to 6, together with at least one pharmaceutically acceptable additive.

11. A pharmaceutical composition comprising a first active ingredient, which is at least one compound of general formula (I) according to any of claims 1 to 6, and a second active ingredient, which is at least one further anti-cancer agent.

12. A composition according to claim 10 or 11 for the treatment of breast cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/056300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00
ADD.

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 A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/033265 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD [GB]; BELL MARK PETER [GB]; O'DOWD COLIN RODERICK) 24 March 2011 (2011-03-24) cited in the application page 1, line 1 - page 1, line 6 page 4, line 29 - page 6, line 26 -----	1-12
A	WO 2010/091808 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; VENNEMANN MATTHIAS [DE]; MAIER THOMAS [] 19 August 2010 (2010-08-19) page 3, line 9 - page 5, line 25 -----	1-12
A,P	WO 2012/007345 A2 (BAYER PHARMA AG [DE]; INCE STUART [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE]; POLITZ) 19 January 2012 (2012-01-19) page 3, line 11 - page 5, line 15 ----- -/--	1-12

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
10 May 2012	18/05/2012

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	Usuelli, Ambrogio

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/056300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2012/013713 A2 (BAYER PHARMA AG [DE]; REHWINKEL HARTMUT [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE];) 2 February 2012 (2012-02-02) page 3, line 8 - page 4, line 23 -----	1-12

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/056300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011033265 A1	24-03-2011	NONE	
WO 2010091808 A1	19-08-2010	AR 075253 A1	16-03-2011
		AU 2010213192 A1	04-08-2011
		CA 2752105 A1	19-08-2010
		CN 102317291 A	11-01-2012
		CR 20110432 A	24-10-2011
		DO P2011000260 A	15-10-2011
		EP 2396330 A1	21-12-2011
		KR 20110114663 A	19-10-2011
		MA 33032 B1	01-02-2012
		SG 172898 A1	29-08-2011
		SV 2011003997 A	06-01-2012
		TW 201036978 A	16-10-2010
		UY 32432 A	30-09-2010
		WO 2010091808 A1	19-08-2010
WO 2012007345 A2	19-01-2012	UY 33503 A	29-02-2012
		WO 2012007345 A2	19-01-2012
WO 2012013713 A2	02-02-2012	NONE	

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
11 de octubre de 2012 (11.10.2012)

(10) Número de publicación internacional
WO 2012/136776 A1

(51) Clasificación internacional de Patentes:
C07D487/04 (2006.01) ***A61P 35/00*** (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/EP2012/056300

(22) Fecha de la presentación internacional
5 de abril de 2012 (05.04.2012)

(25) Idioma de la presentación: inglés

(26) Idioma de la publicación: inglés

(30) Datos de la prioridad
61/472,732 7 de abril de 2011 (07.04.2011) US

(71) Solicitante (*para todos los estados designados con excepción de US)* **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE). **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: *(solamente para US)* **BÄRFACKER, Lars** [DE/DE]; Walter-Flex-Str. 29, 46047 Oberhausen (DE). **SCOTT, William** [US/DE], Alsterweg 50, 14167 Berlin, (DE). **HÄGEBARTH, Andrea** [DE/DE]; Antonstraβe 33, 13347 Berlin, (DE). **INCE, Stuart**, [GB/DE], Katteweg 27a, 14129 Berlin, (DE). **REHWINKEL, Hartmut** [DE/DE]; Blücherstr. 13, 10961 Berlin (DE). **POLITZ, Oliver** [DE/DE]; Steenerbuschstr. 73, 16341 Panketal OT Zepernick (DE). **NEUHAUS, Roland** [DE/DE]; Lauenburger Str. 28, 12157 Berlin (DE). **BRIEM, Hans** [DE/DE]; Emser Str. 3, 10719 Berlin (DE). **BÖMER, Ulf** [DE/DE]; Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke (DE).

(74) Representante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH; Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10, Geb: 4865, 40789 Monheim (DE).

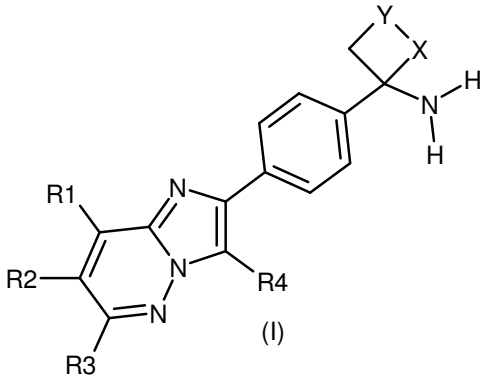
(81) Estados designados *(en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible):*AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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) Estados designados: *(en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible*): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (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).

Publicado:
- con el informe de búsqueda internacional (art. 21(3)).

(54) Título: IMIDAZOPIRIDAZINAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA AKT

(57) Resumen: Imidazopiridazinas de fórmula (I),



(I)

un proceso para su producción y el uso las mismas.

IMIDAZOPIRIDAZINAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA AKT

Campo de aplicación de la invención

La invención se relaciona con imidazopiridazinas, con un proceso para producirlas y con su uso.

Antecedentes técnicos conocidos

El cáncer es la segunda causa de muerte más predominante en los EE.UU., ya que provoca 450.000 muertes por año. Si bien se ha hecho un progreso sustancial en la identificación de algunas causas probables ambientales y hereditarias, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas al cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con un crecimiento/proliferación desregulado.

El cáncer es una enfermedad compleja que surge después de un proceso de selección de células con capacidades funcionales adquiridas, tal como una resistencia/supervivencia mejorada con relación a la apoptosis, y un potencial proliferativo ilimitado. Por consiguiente, es preferible desarrollar drogas para la terapia contra el cáncer haciendo énfasis en las distintas características de los tumores establecidos.

Se ha demostrado que una de las vías que interviene en las señales de supervivencia que son importantes para la supervivencia de las células de mamíferos comprende las tirosina quinasas de receptores, tales como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el

receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2/3 (HER2/3) o el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R). Después de la activación de los receptores respectivos por el ligando, estos receptores activan la vía del fosfatidilinositol 3-quinasa (Pi3K)/Akt. La vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (Pi3K)/proteína quinasa Akt es clave para el control del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular, y dirige la progresión de los tumores. Entonces, dentro de la clase de las quinasas de señalización específicas para serina-treonina, la proteína quinasa Akt (proteína quinasa B; PKB) con las isoenzmimas Akt1 (PKBα), Akt2 (PKB □) y Akt3 (PKB γ) es de gran interés para la intervención terapéutica. Akt es activada principalmente de una manera dependiente de Pi3-quinasa, y la activación es regulada por el supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que funciona esencialmente como un antagonista funcional de Pi3K.

La vía Pi3K/Akt regula las funciones celulares fundamentales (por ejemplo, la transcripción, la traducción, el crecimiento y la supervivencia) y participa en enfermedades humanas que incluyen diabetes y cáncer. Comúnmente la vía está sobreactivada en un amplio rango de entidades tumorales, tales como los carcinomas de mama y próstata. La regulación positiva puede deberse a la sobreexpresión o la activación constitutiva de tirosina quinasas de receptores (por ejemplo EGFR, HER2/3), que

aparecen en una etapa anterior de la vía y participan en su activación directa, o mutantes de ganancia o pérdida de función de algunos de los componentes, tales como la pérdida de PTEN. La vía es atacada por alteraciones genómicas que incluyen mutaciones, amplificaciones y reordenamientos con mayor frecuencia que cualquier otra vía en el cáncer humano, con la posible excepción de las vías de p53 y el retinoblastoma. Las alteraciones de la vía Pi3K/Akt desencadenan una cascada de acontecimientos biológicos que dirigen la progresión, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis tumoral.

La activación de las Akt quinasas promueve un incremento en la captación de nutrientes, la cual le confiere a las células un metabolismo dependiente de glucosa que redirige los precursores lipídicos y los aminoácidos a procesos anabólicos que contribuyen al crecimiento y la proliferación celular. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada puede producir tumores malignos que presentan una conversión metabólica hacia la glicólisis aeróbica (el efecto Warburg). En este sentido, se ha establecido que la vía Pi3K/Akt es clave para la supervivencia a pesar de la presencia de condiciones desfavorables para el desarrollo, tales como el agotamiento de la glucosa o la hipoxia.

Otro aspecto de la vía PI3K/Akt activada es la protección de las células de la muerte celular programada (“apoptosis”), por lo que se considera que transduce una señal de supervivencia. Al actuar como modulador de la

señalización anti-apoptótica en las células tumorales, la vía Pi3K/Akt, en particular, la propia proteína quinasa Akt, es un blanco para la terapia contra el cáncer. La Akt activada fosforila y regula diversos blancos, por ejemplo, BAD, GSK3 o FKHRL1, que afectan distintas vías de señalización que afectan procesos tales como la supervivencia de la célula, la síntesis de proteínas o el movimiento celular. Esta vía Pi3K/Akt también tiene una función importante en la resistencia de las células tumorales a las terapias anti-cáncer convencionales. Por ende, el bloqueo de la vía Pi3K/Akt simultáneamente podría inhibir la proliferación de las células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y podría sensibilizarlas ante los agentes pro-apoptóticos. La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente las células tumorales a estímulos apoptóticos tales como Trail, Camptotecina y Doxorrubicina. Según los antecedentes genéticos/los aspectos moleculares de los tumores, los inhibidores de Akt también podrían inducir la muerte de las células por apoptosis en una monoterapia.

Por lo tanto, Akt parece ser un objetivo apropiado para el tratamiento del cáncer.

Existen diversas publicaciones con relación a los compuestos inhibidores de Akt, tales como por ejemplo WO 2009/148887, WO 2009/148916, WO2010104933, WO2010114780, WO2011033265.

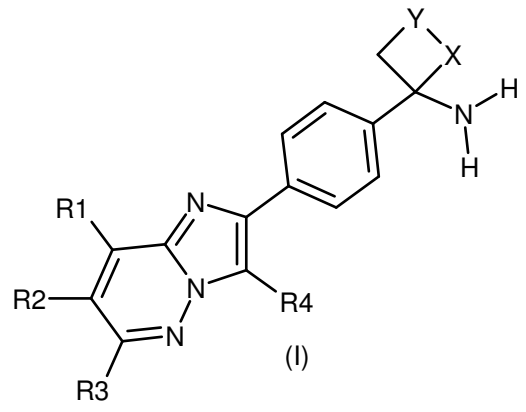
En una divulgación reciente, Y. Li et al (*Bioorg. Med.*

Chem. Lett. 2009, 19, 834-836 y en las referencias citadas en la misma) se describe con detalle la dificultad de hallar inhibidores óptimos de Akt. La aplicación potencial de inhibidores de Akt en múltiples situaciones de enfermedad, tal como por ejemplo, cáncer, hace que sea muy deseable la provisión de nuevos inhibidores de Akt que los que se pueden obtener actualmente.

Descripción de la invención

Una solución al problema mencionado es la obtención de inhibidores Akt alternativos. Recientemente se ha descubierto que los nuevos compuestos de imidazopiridazina, que se describen en detalle a continuación, son inhibidores Akt adecuados para tratar el cáncer.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-

alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7-cicloalquilo, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano,

CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-6C-alquilo), 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R8 es hidrógeno, 1-6C-alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxi,

R9 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

X, Y es CH_2;

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de

dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-

heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 , $-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R8 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R9 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

X, Y es CH_2;

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-3C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -

NHC(O)NHR11, -NHS(O)$_2$R11, 3-6-cicloalquilo, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), NHC(O)(1-3C-alquilo), NHS(O)$_2$R11, NHC(O)NHR11 ,-S(O)$_n$-1-3C-alquilo, -S(O)$_2$NR5R6 o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)$_2$R11, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), NHS(O)$_2$R11, NHC(O)NHR11 , - S(O)$_n$-1-3C-alquilo, -S(O)$_2$NR5R6 o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-3C-alquilo), 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R8 es hidrógeno, 1-3C-alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxi,

R9 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

X, Y es CH_2;

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alquilo), o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, -C(O)OR10, 3-6-cicloalquilo, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), NHC(O)(1-3C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-3C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-3C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-

alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-3C-alquilo), 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R8 es hidrógeno, 1-3C-alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxi,

R9 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

X, Y es CH_2;

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es OR7;

R2 es hidrógeno,

R3 es C(O)NR8R9, C(O)OR8, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R7 es 1-4C-haloalquilo,

R8 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R9 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

X, Y es CH_2;

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi,

R2 es hidrógeno,

R3 es $C(O)NH_2$, C(O)OR8, halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un

átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-haloalquilo,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R9 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

X, Y es CH_2

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I)

donde

R1 es hidrógeno, metoxi, etoxi,

R2 es hidrógeno,

R3 es $C(O)NH_2$, C(O)OR8, 1-3C-alquilo, bromo, metoxi, etoxi,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-haloalquilo,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R9 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

X, Y es CH_2

n es 0, 1, 2; o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I)donde

R1 es hidrógeno, 1-3C-alcoxi,

R2 es hidrógeno

R3 es 1-3C-alquilo 1-3C-alcoxi, halógeno, trifluorometilo, C(O)NH2, COOR8,

R4 es fenilo

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

X, Y es CH2

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) donde

R1 es hidrógeno, hidroxilo, amino, metoxi, etoxi, butoxi, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, imidazol-2-ilo, metilo, propilo, $-O-(CH_2)-O-CH_3$, $-O-CH_2$-fenilo, $-O-CH_2$-ciclopropilo, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)-NHCH_3$, $-C(O)-NH_2$, 4-fluoro-fenilo, $-(CH_2)_2-C(O)OCH_3$, ciclopropilo, $-NH-C(O)CH_3$,

R2 es hidrógeno, metilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-C(O)OCH_3$, $-S-CH_3$, $-SO_2-CH_3$, bromo, cloro, trifluorometilo, $C(O)NH_2$, COOH,$C(O)OCH_3$, $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_2)_2-OH$, $-CH=CH_2$, 4-fluorofenilo, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CF_3$, $NH-SO_2-CH_3$, $C(O)CH_3$,

R4 es fenilo

X, Y es CH2

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) donde

R1 es hidrógeno, metoxi,

R2 es hidrógeno

R3 es metilo, etilo, metoxi, bromo, trifluorometilo, $C(O)NH_2$, COOH,

$C(O)OCH_3$, $C(O)OCH_2CH_3$,

R4 es fenilo

X, Y es CH2

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se describe precedentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en:

1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina

1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-{4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxilato de etilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxílico
1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
sal de HCl de 1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-

il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6,8-Dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[6-Cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(3-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida

1-{4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-ol
1-{4-[6-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6,8-dicarboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-amina
1-{4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}acetamida
N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
Metilo 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxilato de metilo
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}-2,2,2-trifluoroacetamida
1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-{4-[6,8-Bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-

piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}etanona
1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}metansulfonamida
1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-[4-(3-Fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-amina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-il}acetamida
1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
{1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
ácido 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N,N-dimetil-3-

fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6,8-Dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(8-Butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-ol
({2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo-[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)acetato de metilo

Un aspecto de la presente invención son los compuestos provistos en los ejemplos así como también los intermediarios, especialmente un compuesto de fórmula general (II) mostrado más adelante en el esquema 1, usado para su síntesis.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alquilo), o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, -C(O)OR10, 3-6-cicloalquilo, 3-6C-heterociclilo, arilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alquilo), o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, heteroarilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, -C(O)OR10, 3-6-cicloalquilo, arilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alquilo), o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente selecciona-

do entre:

halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, -C(O)OR10, 3-6-cicloalquilo, 3-6C-heterociclilo, arilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alquilo), o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, -C(O)OR10, 3-6-cicloalquilo, 3-6C-heterociclilo, arilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es hidrógeno, -C(O)NH(1-3C-alquilo), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado entre 1-6C-alcoxi, heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R1 es 1-6C-alcoxi, preferentemente 1-4-alquiloxi, especialmente metoxi.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R2 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I)

de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11, $-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-6C-alquilo), 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 , $-S(O)_n$-1-3C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-3C-alquilo), 2-3C-

alquenilo, 2-3C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterociclilo, arilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R3 es hidrógeno, hidroxi, amino, bromo, metoxi, etoxi, butoxi, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, imidazol-2-ilo, metilo, propilo, $-O-(CH_2)-O-CH_3$, $-O-CH_2$-fenilo, $-O-CH_2$-ciclopropilo, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)-NHCH_3$, $-C(O)-NH_2$, 4-fluoro-fenilo, $-(CH_2)_2-C(O)OCH_3$, ciclopropilo, $-NH-C(O)CH_3$,

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R3 es 1-4C-alquilo, COOR8, (CO)NH2, 1-4C-alcoxi, halógeno, especialmente metilo, etilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, COOH, bromo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R3 es NR8R9, -C(O)OR10, -C(O)NR8R9.

En otra realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R4 es una porción fenilo no sustituida.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R8 es hidrógeno, 1-4Calquilo, especialmente hidrógeno o 1-2C-alquilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0 o 2.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre los siguientes grupos:

hidrógeno, hidroxi, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alquilo), o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, -C(O)OR10, 3-6-cicloalquilo, 3-6C-heterociclilo, arilo

y

R3 se selecciona entre

hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), NHS(O)2R11, NHC(O)NHR11, -S(O)n-1-3C-alquilo, -S(O)2NR5R6 o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-

3C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-3C-alquilo), 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)2R11, 3-6C-heterociclilo, arilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre los siguientes grupos:

es hidrógeno, -C(O)NH(1-3C-alquilo), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado entre 1-6C-alcoxi, heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi y R3 es -C(O)NR8R9.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre los siguientes grupos:

es hidrógeno, -C(O)NH(1-3C-alquilo), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado entre 1-6C-alcoxi, heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi y R3 es NR8R9.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre los siguientes grupos:

es hidrógeno, -C(O)NH(1-3C-alquilo), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado entre 1-6C-alcoxi, heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi y R3

es-C(O)OR10.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre los siguientes grupos:

es hidrógeno, -C(O)NH(1-3C-alquilo), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado entre 1-6C-alcoxi, heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi y R3 es 1-4C-alquilo, COOR8, (CO)NH2, 1-4C-alcoxi, halógeno, especialmente metilo, etilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, COOH, bromo

Definiciones

“1-6C-alquilo” es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos abarcan los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo o hexilo. Preferiblemente, tienen 1-4 átomos de carbono (se trata de 1-4C-alquilos), y más preferiblemente tienen 1-3 átomos de carbono (se trata de 1-3C-alquilos). En la presente se mencionan otros constituyentes que son alquilos y que tienen una cantidad diferente de átomos de carbono. La definición de “alquilo” que se dio anteriormente también es válida siempre que “alquilo” sea parte de un constituyente que consiste en “alquilo” junto con otro componente.

Se debe entender que el término “1-6C-alquenilo” significa preferiblemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene una o más uniones dobles, y que

tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, en particular 2 ó 3 átomos de carbono (“2-3C-alquenilo”), entendiéndose que, en el caso en que dicho grupo alquenilo contenga más de una unión doble, entonces dichas uniones dobles pueden estar aisladas entre sí, o pueden estar conjugadas. 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 metilhexadienil o. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

Se debe entender que el término “2-6C-alquinilo” significa preferiblemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene una o más uniones triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, en particular 2

ó 3 átomos de carbono (“2-3C-alquinilo”). Dicho grupo C_2-C_6-alquinilo es, por ejemplo, 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.

NR5R6 representa radicales “amino” así como “mono- o di-1-6C-alquilamino” que, además del átomo de nitrógeno, contienen, independientemente uno o dos de los radicales 1-6C-alquilo mencionados anteriormente. Algunos ejemplos son los radicales metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino y diisopropilamino. Lo mismo es válido para cualquier residuo NRxRy que se mencione dentro de las reivindicaciones o la descripción.

“Arilo” representa un radical aromático carbocíclico mono-, o bicíclico que tiene, por regla general, entre 6 y 10 átomos de carbono; por ejemplo, fenilo o naftilo. El fenilo es

el preferido.

La expresión “-(1-6C-alquil)-arilo” representa un radical arilo según se lo definió anteriormente que está conectado al resto de la molécula a través de una cadena alquilo lineal o ramificada, preferiblemente -(CH_2)-arilo, o -(CH_2CH_2)-arilo. El bencilo es particularmente preferido.

Los términos “ariloxilo” y “-O-arilo” hacen referencia a una unidad idéntica a la que está definida por el término arilo, excepto que el anillo está conectado a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término “-O-(1-6C-alquil)-arilo” hace referencia a una unidad idéntica a la que está definida por el término arilo, excepto que el anillo está conectado a través de un separador de -O-(1-6Calquilo) al resto de la molécula. En este contexto, los separadores de -O-(1-6Calquilo) preferidos abarcan -O-(CH_2)- u -O-(CH_2CH_2)-. En particular, se prefiere el benciloxilo.

El significado de “halógeno” dentro de la presente invención es yodo, bromo, cloro o flúor, preferiblemente el significado de “halógeno” dentro de la presente invención es cloro o flúor, si la palabra halógeno se utiliza para denotar un grupo saliente durante la síntesis los preferidos son bromo o yodo.

“1-4C-Haloalquilo”, que también se puede definir como una unidad alquilo que está sustituida una o más veces con halógeno, es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono en el cual por lo menos

un hidrógeno ha sido sustituido por un átomo de halógeno. Algunos ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo C1-C4-alquilo fluorado parcial o completamente, se consideran los siguientes grupos fluorados parcial o completamente, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, y penta-fluoroetilo, de los cuales los preferidos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, o 1,1,1-trifluoroetilo. Los grupos C1-C4-alquilo parcial o completamente fluorados se consideran abarcados por el término 1-4C-haloalquilo.

"1-6C-Alcoxi" representa a radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pro-poxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, de los cuales los preferidos son metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

"3-7C-Cicloalquilo" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente ciclopropilo.

"3-7C-Cicloalquiloxi" u "-O-(3-7C-cicloalquil)" significa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, preferiblemente ciclopropiloxi.

El término "heteroarilo" hace referencia a una unidad que es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que

comprende, sin limitaciones, los siguientes radicales heteroarílicos de 5 miembros: furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolil (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), los siguientes radicales heteroarílicos de 6 miembros: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; los radicales de 5 ó 6 miembros preferidos abarcan el furanilo, el tienilo, el pirrolilo, el tiazolilo, el oxazolilo, el tiadiazolilo, el oxadiazolilo, el piridinilo, el pirimidinilo, el pirazinilo o el piridazinilo. Los radicales de 5 ó 6 miembros más preferidos abarcan el furan-2-ilo, el tien-2-ilo, el pirrol-2-ilo, el tiazolilo, el oxazolilo, el 1,3,4-tiadiazolilo, el 1,3,4-oxadiazolilo, el piridin-2-ilo, el piridin-4-ilo, el pirimidin-2-ilo, el pirimidin-4-ilo, el pirazin-2-ilo o el piridazin-3-ilo.

El término “-(1-6C-alquil)-heteroarilo” hace referencia a un radical heteroarílico, según se lo definió con anterioridad, que está conectado al resto de la molécula a través de una cadena de alquilo lineal o ramificada, preferiblemente $-(CH_2)$-heteroarilo o $-(CH_2CH_2)$-heteroarilo, de los cuales se prefiere en particular el $-(CH_2)$-heteroarilo.

Los términos “heteroariloxilo” y “-O-heteroarilo” hacen re-

ferencia a una unidad idéntica a la que está definida por el término heteroarilo, excepto que el anillo está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

El término “-O-(1-6C-alquil)-heteroarilo” hace referencia a una unidad heteroarílica idéntica a la que está definida por el término heteroarilo, excepto que el anillo está conectado al resto de la molécula a través de un separador de-O-(1-6Calquilo).

En la invención, el sentido de la expresión “separador -O-(1-6C-alquilo)” puede variar, significando que el mismo tiene una cadena alquileno con entre 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 átomos de carbono que puede ser lineal o ramificada donde sea posible.

“3-7C-Heterociclilo”, o “heterociclilo” representa un radical heterocíclico mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, más preferiblemente monocíclico, no aromático que contiene, entre 4 y 10, preferiblemente entre 4 y 7, átomos en el anillo, y hasta 3, preferiblemente hasta 2, hetero átomos y/o hetero grupos de la serie que consiste en N, O, S, SO, SO_2. Los radicales heterociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados y, a no ser que se especifique otra cosa, opcionalmente pueden estar sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente que se selecciona entre: 1-4C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-4C-alcoxi, hidroxi, flúor, de los cuales el 1-4C-alquilo puede estar sustituido opcionalmente con hidroxi. Los radicales heterocíclicos particularmente pre-

feridos son los radicales heterociclilo monocíclicos saturados de entre 4 y 7 miembros con hasta dos hetero átomos de la serie que consiste en O, N y S. Lo siguiente se puede mencionar como ejemplo y en orden de preferencia: oxetanilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 3,3-difluoroazetidinilo, pirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 3,3-difluoropiperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, N-(2-hidroxietil)-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, homopiperazinilo, N-metil-homopiperazinilo.

La expresión “heterocicliloxi” u -O-heterociclilo” representa a las mismas unidades heterocíclicas que se definieron para el término heterociclilo donde un átomo de C en el anillo está conectado a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula. Las unidades heterocíclicas preferidas o bien no son sustituidas, o si no opcionalmente pueden estar sustituidas sobre un átomo de nitrógeno del anillo con un sustituyente que se selecciona entre: 1-4C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-4C-alcoxi.

La expresión “-O-(1-6C-alquil)-heterociclilo” representa a las mismas unidades heterociclilo que se definieron para el término heterociclilo en las cuales el anillo está conectado al resto de la molécula a través de un separador -O-(1-6C-alquilo). En un aspecto de la invención, las unidades

heterocíclicas que contienen uno o más átomos de nitrógeno en el anillo preferiblemente están conectadas al separador -O-(1-6C-alquilo) a través de uno de los átomos del anillo de nitrógeno.

La expresión -(1-6C-alquil)-heterociclilo representa a las mismas unidades heterociclilo que se definieron para el término heterociclilo (ver lo anterior) donde el anillo está conectado a través de un separador -(1-6C-alquilo) con el resto de la molécula.

El NH(CO)1-6C-alquilo o el grupo NH(CO)R11 incluyen por ejemplo NH(CO)CH3, NH(CO)C2H5, NH(CO)C3H7, NH(CO)CH(CH3)2.

El grupo $NHS(O)_2R11$ incluye por ejemplo NHS(O)2CH3, NHS(O)2C2H5, NHS(O)2C3H7, NHS(O)2CH(CH3)2.

El grupo NH(CO)NHR11 incluye por ejemplo NHC(O)NHCH3, NHC(O)NHC2H5.

El grupo C(O)NR8R9 incluye, por ejemplo, C(O)NH2, C(O)N(H)CH3, C(O)N(CH3)2, C(O)N(H)CH2CH3, C(O)N(CH3)CH2CH3 o C(O)N(CH2CH3)2. En el caso de -NR8R9, cuando R8 y R9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo 3-6C-heterocíclico, donde el término “anillo 3-6C-heterocíclico” se definió anteriormente.

El grupo C(O)OR8 incluye por ejemplo C(O)OH, C(O)OCH3, C(O)OC2H5, C(O)C3H7, C(O)CH(CH3)2, C(O)OC4H9, C(O)OC5H11, C(O)OC6H13; donde, para el C(O)O(1-6Calquilo) la parte del alquilo puede ser lineal o ramificada.

Los constituyentes que están sustituidos opcionalmente según se especifica aquí, pueden estar sustituidos, a no ser

que se especifique otra cosa, una o más veces, independientemente entre sí, en cualquier posición posible. Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

En el caso de R1, R2 o R3 se entiende que los grupos que se seleccionan entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, opcionalmente pueden estar sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente que se selecciona entre: hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, $-NHS(O)_2R11$. Preferiblemente los grupos -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo.

Los grupos heteroarílicos o heterocíclicos mencionados en la presente pueden estar sustituidos por sus sustituyentes dados o grupos moleculares de origen, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo, en cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo que sea sustituible. De manera análoga, ha de comprenderse que es posible que cualquier grupo heteroarilo o heterocíclico esté unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo apropiado,

de ser apropiado desde el punto de vista químico. A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico con valencias libres que se mencione en la presente tiene el/los átomo/s de hidrógeno para corresponderse con las valencias. A menos que se indique lo contrario, los anillos que contienen átomos de nitrógeno en el anillo amino o tipo imino cuaternizables (-N=) preferiblemente no se cuaternizan en estos átomos de nitrógeno del anillo amino o tipo imino por los sustituyentes mencionados o grupos moleculares de origen.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables que son de uso común en farmacia.

Un aspecto de la invención son sales de los compuestos de la invención que incluyen todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas, en especial todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di y tricarboxílicos.

Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen, en un sentido no limitativo, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, salicitatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, toluensulfonatos, metansulfonatos, trifluorometansulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencensulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

Los ejemplos de sales con bases incluyen, en un sentido no taxativo, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas NH3 o aminas orgánicas que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono tales como por ejemplo sales de etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoeaanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lasine, etilendiamina, N-metilpiperindina y y guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua, y en particular, sales solubles en agua.

De acuerdo con aquellos versados en la técnica, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, así como sales de éstos, pueden contener, por ejemplo, cuando se los aísla en forma cristalina, cantidades

variables de solventes. Por consiguiente, el alcance de la invención incluye todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, y también todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención.

En la presente invención, el término “combinación” se usa de una manera conocida por aquellos versados en la técnica, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.

En la presente invención, una “combinación fija” se usa de una manera conocida por aquellos versados en la técnica, y se define como una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica donde están presentes dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad, pero no combinados.

En la presente invención, una combinación no fija o un “conjunto de partes” se usa de una manera conocida por aquellos versados en la técnica, y se define como una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho

segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes separados. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes pueden administrarse de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

El término “agentes (quimioterapéuticos) contra el cáncer” incluye, en un sentido no limitativo, (i) agentes alquilantes/carbamilantes, tales como Ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Tiotepa Lederle®), Melfalán (Alqueran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino, tales como cis-platina (Platinex® BMS), oxaliplatina (Eloxatin®), satraplatina o carboplatina (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimitóticos/inhibidores de la tubulina, tales como vinca alcaloides (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos, tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), y anñalogos, y también nuevas formulaciones y conjugados de éstos (tales como la formulación nanoparticulada Abraxane®, con paclitaxel unido a albúmina), epotilonas, tales como Epotilona B (Patupilone®), Azaepotilona (Ixabepilone®) o Sagopilona; (iv) inhibidores de la topoisomerasa, tales como antraciclinas (por ejemplo, Doxorrubicina/Adriblastina®), epipodofilotoxinas (por ejemplo, Etopósido/Etopophos®) y

camptotecina y análogos de camptotecina (por ejemplo, Irinotecano/Camptosar® o Topotecano/Hicamtina®); (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®), Arabinosilcitosina/Citarabina (Alexan®) o Gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purinas, tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®), y (vii) antagonistas de ácido fólico, tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

El término “agente contra el cáncer con especificidad por el blanco” incluye, en un sentido no limitativo, (i) inhibidores de quinasa, tales como, por ejemplo, Imatinib (Glivec®), ZD-1839/Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248/Sunitinib (Sutent®), OSI-774/Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), o véase también más adelante, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores de proteasomas, tales como PS-341/Bortezumib (Velcade®); (iii) inhibidores de histone desacetilasa, tales como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptide/FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA/PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos, (iv) inhibidores de la proteína de shock calórico 90, tales como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de direccionamiento vascular (VTAs), tales como fosfato de combretastina A4 o AVE8062/AC7700, y drogas anti-angiogénicas, tales como anticuerpos contra el VEGF, tales

como Bevacizumab (Avastin®), o inhibidores de la KDR tirosina quinasa, tales como PTK787/ZK222584 (Vatalanib®) o Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales, tales como Trastuzumab (Herceptina®), Rituximab (MabThera/Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/Cetuximab (Erbitux®), Avastina (véase la descripción anterior) o Panitumumab (Vectibix®), y también mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) agentes terapéuticos basados en oligonucleótidos, tales como G-3139/Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) agonistas del receptor activable/TLR 9, tales como Promune®, agonistas de TLR 7, tales como Imiquimod (Aldara®) o Isatoribine, y análogos de éstos, o agonistas de TLR 7/8, tales como Resiquimod, y también ARN inmunoestimulador usado como agonista de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) agentes terapéuticos hormonales, tales como anti-estrógenos (por ejemplo Tamoxifeno o Raloxifeno), anti-andrógenos (por ejemplo, Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ejemplo, Leuprolida, Goserelina o Triptorelina), e inhibidores de aromatasa (por ejemplo, Femara, Arimedex o Aromasina).

Otros “agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco” incluyen bleomicina, retinoides, tales como el ácido retinoico completamente trans (ATRA), inhibidores de

la ADN metiltransferasa, tales como la 5-Aza-2'-deoxicitidina (Decitabina, Dacogen®) y la 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citoquinas, tales como la interleuquina 2, interferones, tales como el interferón α2 o el interferón γ, antagonistas de bcl2 (por ejemplo, ABT-737 o análogos), agonistas del receptor de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R (por ejemplo, agonistas del receptor TRAIL, tales como mapatumumab o lexatumumab).

Los ejemplos específicos de agentes anticáncer incluyen, pero de manera no taxativa 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabin, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelin, busulfan, 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, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, diftitoxina denileuquina, denosumab, deslorelin, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorrubicina,

doxorrubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de elliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirrubicina, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatino, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustina, etoposido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, diclorhidrato de histamina, histrelin, hidroxicarbamida, semillas de I-125, ácido ibandronico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecan, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, Metil aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica basada en la proteína p53, paclitaxel, palifermin, semilla de paladio-103, ácido pamidronico, panitumumab, pazopanib, PEGaspargasa, PEG-epoetin beta (metoxi PEG-epoetin beta), PEGfilgrastim, PEGinterferón alfa-2b, pemetrexed,

pentazocinaa, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazina, quinagolide, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedronico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfin, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermin, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracilo, temoporfin, temozolomida, temsirolimus, teniposido, testosterona, tetrofosmin, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrrubicina, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio con itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalamer, ácido zoledronico, zorrubicina.

Un aspecto especial de la invención son las combinaciones que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y por lo menos una de las drogas anticáncer que se seleccionan entre Ancestim, atrigel-leuprolide, axitinib, bacilo de Calmette-Guerin (BCG)-TICE®, bosutinib, brentuximab vedotin, alaninato de brivanib, Cervarix, clor-

hidrato de cinacalcet, crizotinib, ocfosfato de citarabina, dietilstilbestrol, esferas que eluyen doxorrubicina, clorhidrato de enzastaurina, sal fosfato disódico de etoposido, floxuridina, fludeoxiglucosa (18F), Gardasil, acetato de histrelina, clorhidrato de icotinib, mebutato de ingenol, interferón alfa-2A, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa, interferón gamma-n1, ketoconazol, leucovorina / UFT, depósito de acetato de leuprolide, levotiroxina sódica, citarabina liposómica, daunorrubicina liposómica, doxorrubicina liposómica, M-Vax, MDV-3100, midostaurina, clorhidrato de minociclina, difosfato de motesanib, muromonab-CD3, oblimersen sodio, acetato de octreotide, mepesuccinato de omacetaxina, clorhidrato de ombrabulina, nanopartículas de paclitaxel, paclitaxel poliglumex, clorhidrato de doxorrubicina PEG-liposómica, clorhidrato de pilocarpina, maleato de pixantrona, rapamicina, ridaforolimus, hidrato del mesilato de ruboxistaurina, fosfato de ruxolitinib, tirotropina alfa, trimetrexato glucuronato, VAL-083, vesnarinona, vincristina TCS, Virulizin, zotarolimus, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, CAL-101, CC-223, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2636771, OSI-027, perifosina, PF-04691502, pictrelisib, PX-866, fosfato de triciribina, UCN-01, XL-147, XL-765, ARRY-162, AS-703026, E-6201, selumetinib, trametinib dimetil sulfóxido.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de éstos pueden existir en la forma de tautómeros que están incluidos en las formas de realización de la invención.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Estas formas incluyen los isómeros de configuración, u opcionalmente los isómeros de conformación (los enantiómeros y/o los diastereoisómeros, lo que abarca los atropisómeros). Por lo tanto, la presente invención abarca los enantiómeros, los diastereoisómeros y las mezclas de éstos. A partir de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, pueden aislarse formas estereoisoméricas puras de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, preferiblemente con métodos de cromatografía, especialmente de cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), usando una fase aquiral o quiral. Además, la invención incluye todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados previamente, independientemente de la relación, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden existir en distintas formas cristalinas (formas polimórficas) que se hallan dentro del alcance de la invención.

Además, la invención abarca los derivados de los compuestos de la fórmula (I) que son convertidos en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o pro-drogas), o las sales de éstos. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, en particular un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, es convertido en el compuesto de la fórmula (I) o

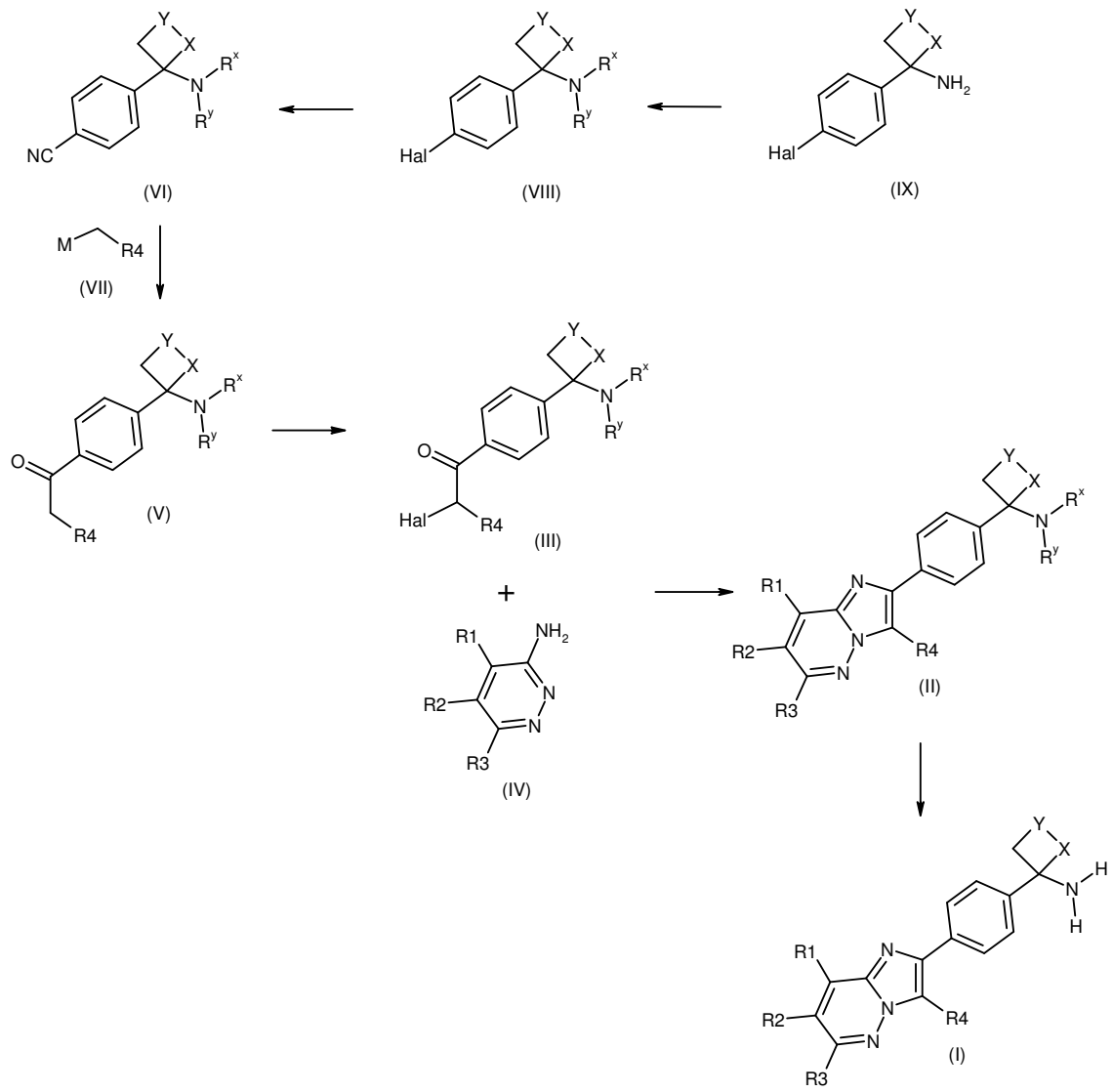
una sal del mismo en procesos metabólicos.

Los intermediarios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 que se describen a continuación así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 son un aspecto adicional de la presente invención. Los intermediarios preferidos son los ejemplos de intermediarios, divulgados más adelante.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse como se indica a continuación.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema

Esquema 1:



donde X, Y, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados que se definieron anteriormente, donde Rx Ry es R6, o un grupo protector,; Hal es halógeno, preferiblemente M es Mg-Hal, Zn-Hal, o Li.

Los compuestos con la fórmula general (I) se pueden preparar a partir de compuestos con la fórmula general (II). Rx puede ser opcionalmente R6, o un grupo protector, u otro de dichos precursores que requiera manipulación adicional.

El uso de grupos protectores de amina en síntesis orgánica es bien conocido por las personas con expariencia en el arte. Los grupos protectores de amina incluyen, pero de

manera no taxativa:

•grupos protectores carbamato, que incluyen, pero de manera no taxativa carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo, (Fmoc), carbamato de tert-butilo (BOC), carbamato de alilo, y carbamato de bencilo (CBZ) incluyendo carbamatos de bencilo sustituidos sobre el anillo fenilo,

•grupos protectores amida, que incluyen, pero de manera no taxativa N-formil amida, y N-acetil amida,

•grupos protectores N-bencil amina, que incluyen N-bencil aminas sustituidas sobre el anillo fenilo.

Cuando Rx y Ry del compuesto de fórmula (I) son ambos hidrógeno, Rx del compuesto de fórmula (II) puede ser un grupo protector y Ry del compuesto de fórmula (II) puede ser hidrógeno, el mismo grupo protector que Rx, o un grupo protector diferente, o Rx y Ry pueden combinarse para hacer un grupo protector imida cíclica, como por ejemplo un grupo protector N-ftaloílo.

Un grupo protector de aminas se puede hacer reaccionar con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector y reemplazarlo con un hidrógeno. Dichos reactivos apropiados incluyen, pero de manera no taxativa:

•los reactivos ácidos incluyen, pero de manera no taxativa: ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido sulfúrico, tribromuro de boro; los reactivos ácidos se pueden utilizar para la eliminación de grupos protectores car-

bamato de tert-butilo, N-formil amida, o N-acetil amida.

•los reactivos básicos incluyen, pero de manera no taxativa: hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de amonio; los reactivos básicos se pueden utilizar para la eliminación de grupos protectores carbamato de metilo, carbamato de 9-fluorenilo, carbamato de etilo, N-formil amida, o N-acetil amida.

•los reactivos nucleofílicos incluyen, pero de manera no taxativa: yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de trimetilsililo, hidrazina, los reactivos nucleofílicos se puede utilizar para la eliminación de grupos protectores carbamato de bencilo, N-formil amida, N-acetil amida, o N-ftaloil.

•Los reactivos mediados por metal, incluyen pero de manera no taxativa: reactivos de níquel, reactivos de paladio, reactivos de platino que se pueden utilizar para la eliminación de grupos protectores carbamato de alilo.

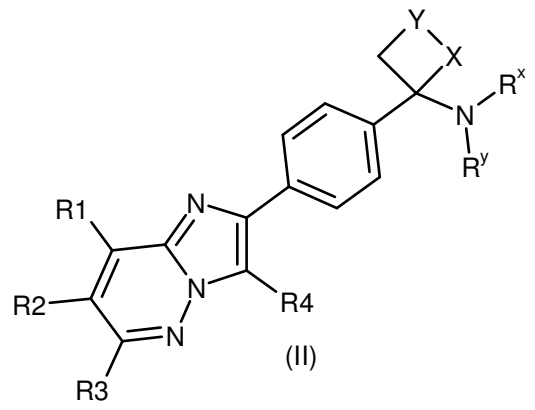
•Los reactivos reductores incluyen, pero de manera no taxativa: sodio en amoníaco, o la combinación de una fuente de hidrógeno, tal como, pero de manera no taxativa: gas hidrógeno, ácido fórmico, o una sal de ácido fórmico y un reactivo de metal, incluyendo, pero de manera no taxativa: reactivo de níquel, reactivo de paladio, reactivo de platino; los reactivos reductores se pueden utilizar para la eliminación de los grupos protectores de amina: carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de bencilo, o N-bencilo.

Por ejemplo, Rx en los compuestos de la fórmula general (II) puede ser un grupo protector, tal como los grupos Boc o CO(OtBu). De esta manera, los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse usando una reacción de desprotección apropiada, tal como, para un grupo Boc, una reacción bajo condiciones ácidas, por ejemplo, con una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano oácido trifluormetansulfónico, en un solvente apropiado, tal como DCM o metanol, a temperatura ambiente. Pueden hallarse otras condiciones para desproteger el grupo Boc u otro grupo protector que sea apropiado para usar en el bloqueo de la funcionalidad de amina en los compuestos de la fórmula general (II), incluyendo su síntesis y su desprotección, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª edición, o en P. Kocienski, Protective Groups, Thieme Medical Publishers, 2000. De manera similar, cuando Ry no es H, es un grupo protector. Por ejemplo, es posible que Rx y Ry formen juntos un grupo protector cíclico, por ejemplo, una ftalamida.

Además, los compuestos de la fórmula general (II) pueden contener una funcionalidad que puede ser sometida a una modificación adicional para poder introducir una funcionalidad deseada en los grupos R1, R2 o R3. Estas transformaciones incluyen las oxidaciones, las reducciones, las sustituciones nucleofílicas, las sustituciones electrofílicas, las reacciones con radicales o las reacciones que son promovi-

das con metales, tales como las reacciones de unión transversal asistidas con metales, por ejemplo las reacciones de Suzuki, de Stille o de Heck, o semejantes. De manera similar, los compuestos de la fórmula general (I) también podrán ser sometidos a esta modificación con el propósito de proveer otros compuestos de acuerdo con la invención, con la condición de que las transformaciones no provoquen reacciones colaterales indeseables en el grupo –NHR6.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención es un proceso para la fabricación de compuestos con la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



(II)

donde

R1–R4 tiene el significado que se especifica en la reivindicación 1 y

Rx, Ry son R6, o un grupo protector,

donde la transformación a un compuesto de fórmula general (I) se realiza mediante el uso de una reacción de desprotección apropiada, donde se pueden utilizar los grupos protectores que se expusieron anteriormente.

Otro aspecto de la invención es un proceso según se divulgó anteriormente donde subsiguientemente al paso de desprotección o antes del mismo, se pueden llevar a cabo modificaciones adicionales que permiten introducir la funcionalidad que se desea en los grupos R1, R2 o R3.

Los compuestos de la fórmula general (II) pueden prepararse a partir de una cetona intermedia de la fórmula general (III) y una amina heterocíclica de la fórmula general (IV), mediante el uso de una reacción de ciclado apropiada. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general (IIa) pueden prepararse haciendo reaccionar (III) y (IV) en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo DMF o etanol, a temperaturas elevadas, de entre 50°C y 150°C. Puede resultar beneficioso usar aditivos básicos, por ejemplo, una amina terciaria, tal como la.

Los compuestos de la fórmula general (IV) se hallan disponibles comercialmente, pueden prepararse usando los métodos que se describen en los ejemplos, pueden prepararse usando métodos conocidos o pueden prepararse con métodos análogos a métodos conocidos por aquellos versados en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (III) pueden prepararse a partir de una cetona de la fórmula general (V) usando una reacción de halogenación apropiada. Por ejemplo, en el caso en que el halógeno sea Br, podrá emplearse una reacción de bromación apropiada, que abarcará, por ejemplo, la reacción de una cetona de la fórmula general (V) con perbromuro de bromhidrato de piridinio en un solvente apropia-

do, por ejemplo, THF, a una temperatura apropiada, tal como entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula general (V) pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula general (VI) usando métodos conocidos, tales como la adición de un reactivo organometálico apropiado (VII) en un solvente apropiado, tal como un solvente etérico, por ejemplo, THF, a una temperatura baja, por ejemplo, de entre -78°C y -10°C, preferiblemente entre -30°C y -10°C. Los reactivos organometálicos apropiados abarcan, por ejemplo, los reactivos de organomagnesio, donde M es -MgCl o -MgBr, más preferiblemente -MgCl.

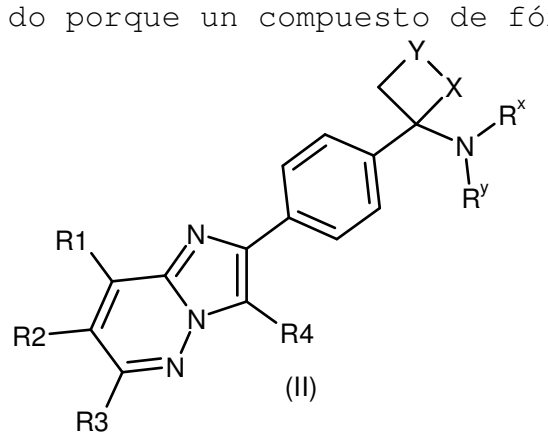
Los compuestos de la fórmula general (VI) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general (VIII), de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, usando una reacción catalizada por paladio con un catalizador apropiado, tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$], una fuente apropiada de grupos ciano, tal como el dicianuro de cinc, un solvente apropiado, tal como la DMF, donde la DMF puede ser beneficiosa, y una temperatura elevada, tal como el punto de ebullición del solvente, preferiblemente 80°C.

Los compuestos de la fórmula general (VIII) y (IX) se hallan disponibles comercialmente, pueden prepararse usando los métodos que se describen en los ejemplos, pueden prepararse usando métodos conocidos o pueden prepararse con métodos análogos a métodos conocidos por aquellos versados en

la técnica.

Un aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (II), especialmente donde Rx es el grupo Boc, –CO(OtBu) y Ry es hidrógeno.

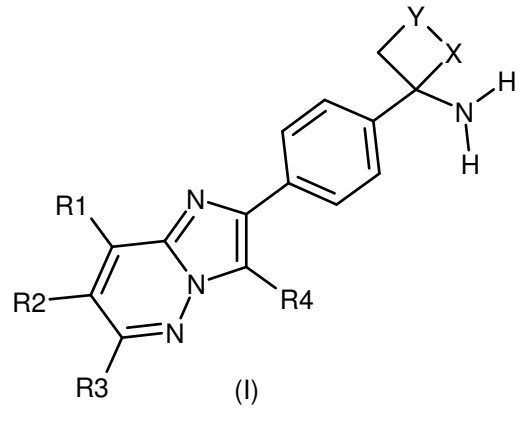
Otro aspecto de la invención es el proceso para la fabricación de compuestos con la fórmula general (I), caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R1–R4, X e Y tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1 y Rx es R6 o un grupo protector; Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry juntos, o Y y Rx juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, y Hal es halógeno,

se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano o ácido trifluorometansulfónico, en un solvente apropiado, tal como por ejemplo DCM y metanol, a la temperatura ambiente, para formar un compuesto de fórmula (I)



(I)

Por lo tanto, otro aspecto de la invención es el uso de un intermediario de fórmula (II) para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Un aspecto preferido de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Aquellos versados en la técnica han de saber que, si hay una cantidad de centros reactivos en un compuesto de partida o intermediario, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal para permitir que la reacción tenga lugar específicamente en el centro de reacción deseado. Por una descripción detallada del uso de una gran cantidad de grupos protectores efectivos véase, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª edición, o en P. Kocienski, Grupo protectors, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo, eliminando el solvente por destilación al vacío y cristalizando el residuo obtenido a partir de un solvente

apropiado, o sometiéndolo a un método de purificación convencional conocido, tal como una cromatografía en un material de soporte apropiado. Además, la realización de una HPLC preparativa en una fase inversa con aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente ácida o básica puede dar como resultado la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de trifluoroacetato o de formato, o en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, por ejemplo, una sal de amonio. Las sales de este tipo se pueden transformar en la forma de su base libre o de su ácido libre, respectivamente, utilizando diversos métodos conocidos por el especialista en la técnica o se pueden usar como sales en los subsiguientes ensayos biológicos. Adicionalmente, el proceso de secado que se emplea durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede dar como resultado una eliminación incompleta de las trazas de los cosolventes, especialmente en el caso del ácido fórmico o del ácido trifluoroacético, de manera tal que pueden obtenerse solvatos o complejos de inclusión. Aquellos versados en la técnica han de reconocer que los solvatos o los complejos de inclusión también pueden usarse en los ensayos biológicos subsiguientes. Ha de comprenderse que la forma específica (por ejemplo, la sal, la base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de

la presente invención aislado como se describe en la presente no es necesariamente la única forma en la cual se puede emplear dicho compuesto en un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un solvente apropiado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseada, o al cual se le agrega posteriormente el ácido o la base deseada. El ácido o la base se pueden emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si se usa un ácido o una base mono o polibásica, y dependiendo de qué sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiere de ésta. Las sales se obtienen realizando una filtración, una nueva precipitación o una precipitación con una sustancia que no sirve como solvente para la sal, o evaporando el solvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que a su vez, se pueden convertir en las sales. De este modo, las sales no farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo, como productos de un proceso de fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables en procesos conocidos

por aquellos versados en la técnica.

Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis, y separando las mezclas enantioméricas y diasterioméricas obtenidas en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diasterioméricas se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros de acuerdo con métodos conocidos por aquellos versados en la técnica. Preferiblemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en particular, cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Por ejemplo, como agentes auxiliares quirales se pueden usar ácidos quirales tal como por ejemplo ácido mandélico, para separar las bases enantioméricas, y se pueden usar bases quirales para separar los ácidos enantioméricos, por medio de la formación de sales diastereoméricas. Además, se pueden formar derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, se pueden usar

complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar las mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro método apropiado para aislar enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus sales, u opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procesos correspondientes son conocidos por aquellos versados en la técnica.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus N-óxidos. El N-óxido también se puede introducir por medio de un intermediario. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento de un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido meta-cloroperbenzoico, en un solvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas apropiadas, tal como entre 0°C y 40°C, en general se prefiere temperatura ambiente. Otros procesos correspondientes para formar N-óxidos son conocidos por el especialista.

Utilidad comercial

Los compuestos de la fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la

invención se mencionarán de aquí en adelante como compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas que favorecen su uso comercial. En particular, inhiben la vía Pi3K/Akt y presentan actividad en las células. Se espera que tengan aplicación comercial en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de la sobreactivación de Pi3K/Akt). Se considera que una activación anormal de la vía PI3K/AKT es un paso esencial para el comienzo y el mantenimiento de tumores humanos y por ende su inhibición, por ejemplo con inhibidores de AKT, constituye un enfoque válido para el tratamiento de tumores humanos. Por una revisión reciente, véase Garcia-Echeverria et al (*Oncogene*, 2008, 27, 551-5526).

La actividad celular y términos análogos en la presente invención se usan como es conocido por aquellos versados en la técnica, como un ejemplo, la inhibición de la fosforilación, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de apoptosis o la quimiosensibilización.

La quimiosensibilización y los términos análogos en la presente invención se usan de una manera conocida por aquellos versados en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores del receptor de muerte y las vías de supervivencia, y también agentes citotóxicos/quimio-terapéuticos y dirigidos, y finalmente radiación. La

inducción de la apoptosis y los términos análogos en la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta una muerte celular programada en las células en contacto con dicho compuesto, o en combinación con otros compuestos de uso rutinario en terapia.

En la presente invención, la apoptosis se usa de una manera conocida por aquellos versados en la técnica. La inducción de la apoptosis en las células en contacto con el compuesto de esta invención puede no estar ligada necesariamente a la inhibición de la proliferación celular. Preferiblemente, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la apoptosis son específicas para las células con crecimiento celular aberrante.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben la actividad de la proteína quinasa en las células y los tejidos, ya que provocan una desviación hacia las proteínas sustrato desfosforiladas, y como consecuencia funcional, por ejemplo, causan la inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular y/o la sensibilización por drogas quimioterapéuticas o drogas contra el cáncer con especificidad por el blanco. En una realización preferida, la inhibición de la vía Pi3K/Akt induce efectos celulares como los mencionados en la presente, sola o en combinación con drogas citotóxicas o drogas contra el cáncer dirigidas convencionales.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas, pro-apoptóticas

y/o de quimiosensibilización. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular, el cáncer. Entonces, los compuestos de la presente invención son útiles para inducir un efecto anti-proliferativo, pro-apoptótico y/o de quimiosensibilización en mamíferos, tales como seres humanos, que sufren trastornos hiperproliferativos tal como el cáncer.

La invención también se relaciona con un compuesto de acuerdo con la invención o con una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente en el tratamiento de aquellas enfermedades (hiper)proliferativas y/o aquellos trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen las neoplasias benignas y las neoplasias malignas, especialmente de las neoplasias malignas, que incluyen los cánceres y los tipos de tumores que se describirán más adelante.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o pro-apoptóticas en mamíferos, tales como seres humanos, debido a la inhibición metabólica de las células cancerosas que pueden sobrevivir a pesar de condiciones desfavorables para el desarrollo, tales como el agotamiento de la glucosa, la hipoxia, u otras, tal como el estrés.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para tratar, mejorar o prevenir

enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe en la presente, tal como, por ejemplo, para inhibir la neoplasia celular.

En la presente invención, el término neoplasia se usa de una manera conocida por aquellos versados en la técnica. Una neoplasia benigna se describe como la hiperproliferación de células incapaces de formar un tumor metastásico agresivo in-vivo. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe como células con múltiples anormalidades celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo, capaces de formar metástasis tumorales en órganos distantes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar preferiblemente para el tratamiento de las neoplasias malignas. Los ejemplos de neoplasias malignas que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos pueden ser, por ejemplo, tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, la tiroides y la corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesoteliomas, tumores de ovario, páncreas, próstata, recto, tumores renales, tumores de intestino delgado, tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen los tipos de cáncer

hereditarios, por ejemplo, el retinoblastoma y el tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen los tumores primarios en dichos órganos y los tumores secundarios correspondientes en órganos distantes (“metástasis tumorales”). Los tumores hematológicos pueden ser, por ejemplo, formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, a saber enfermedad no Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También está incluido el síndrome mielodisplásico, la neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y distintos tipos de cáncer de sitio primario desconocido, así como formas malignas relacionadas con SIDA.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar preferiblemente para el tratamiento del cáncer de mamas.

Cabe destacar que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Determinados tumores ejercen efectos devastadores sobre el órgano mismo debido a sus propiedades de crecimiento agresivas. Esto puede provocar la destrucción del tejido y la estructura del órgano, lo que finalmente resulta en la falla de la función de dicho órgano y la muerte.

La resistencia a drogas es particularmente importante con relación a la falla frecuente de las terapias

convencionales contra el cáncer. Esta resistencia a drogas es causada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a drogas es provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia anti-apoptóticas con PKB/Akt como quinasa de señalización clave. La inhibición de la vía Pi3K/Akt resulta en una resensibilización por agentes quimioterapéuticos convencionales o agentes terapéuticos contra el cáncer específicos. Como consecuencia, la aplicación comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención no se limita al tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a agentes quimioterapéuticos contra el cáncer o drogas contra el cáncer con especificidad por el blanco también pueden someterse a un tratamiento con estos compuestos, por ejemplo, ciclos de tratamiento de segunda o tercera línea. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar en combinación con drogas quimioterapéuticas o dirigidas convencionales para resensibilizar los tumores a estos agentes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son apropiados para el tratamiento, la prevención o la mejora de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno descriptas previamente, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, particularmente el cáncer, en especial un cáncer que es sensible a la inhibición de la

vía Pi3K/Akt.

Además, la presente invención incluye un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades, preferiblemente para el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren una de las condiciones, alteraciones, trastornos o enfermedades mencionadas previamente. El método se caracteriza porque comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención al sujeto que necesita el tratamiento.

La presente invención también abarca un método para tratar, prevenir o mejorar aquellas enfermedades que responden a la inhibición de la vía Pi3K/Akt en un mamífero, lo que incluye un ser humano, preferiblemente para tratar aquellas enfermedades que responden a la inhibición de la vía Pi3K/Akt en un mamífero, lo que incluye un ser humano, que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad que se caracteriza por presentar actividad farmacológica, que es eficaz para el uso terapéutico y que resulta tolerable de uno o más de los compuestos que se describen en la presente invención.

Además, la presente invención incluye un método para inhibir la actividad de la proteína quinasa en células, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención

a un paciente que necesita dicha terapia.

Además, la presente invención incluye un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas descriptas previamente, en un mamífero, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Además, la presente invención incluye un método para inhibir la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Además, la presente invención incluye un método para inducir la apoptosis en la terapia de neoplasias benignas o malignas, en particular cáncer, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un sujeto que necesita dicha terapia.

Además, la presente invención incluye un método para sensibilizar un mamífero ante los agentes

quimioterapéuticos o los agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Además, la presente invención incluye un método para tratar una neoplasia benigna y/o maligna, especialmente neoplasia maligna, particularmente un cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención además incluye un método para tratar tumores sólidos y hematológicos en donde los tumores sólidos pueden ser, por ejemplo, tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, la tiroides y la corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesoteliomas, tumores de ovario, páncreas, próstata, recto, tumores renales, tumores de intestino delgado, tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen los tipos de cáncer hereditarios, por ejemplo, el retinoblastoma y el tumor de Wilms. Adicionalmente, las neoplasias malignas incluyen los tumores primarios en los órganos mencionados, así como los tumores secundarios correspondientes en

órganos distantes (“las metástasis tumorales”). Los tumores hematológicos pueden incluir, por ejemplo, las formas agresivas e indolentes de las leucemias y de los linfomas, a saber, la enfermedad no Hodgkin, la leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple y el linfoma de las células T. También está incluido el síndrome mielodisplásico, la neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y distintos tipos de cáncer de sitio primario desconocido, así como formas malignas relacionadas con SIDA.

Un aspecto preferido de la invención incluye un método para tratar el cáncer de mamas.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento, la profilaxis y/o mejora de una o más de las enfermedades mencionadas, preferiblemente para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la prevención o la mejora, preferiblemente el tratamiento, de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, especialmente neoplasia maligna, en particular, cáncer, especialmente las

enfermedades cancerosas y los tipos de tumores mencionados anteriormente.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con esta invención en la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la prevención o la mejora, preferiblemente el tratamiento de una neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, particularmente un cáncer, tal como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas y tipos de tumores descriptas previamente.

Además, la invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento, de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La invención se relaciona además con el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad mediada por una función desregulada de una sola proteína quinasa o múltiples proteína quinasas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.

Además, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para provocar sensibilización a agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para provocar sensibilización a la terapia con radiación de aquellas enfermedades mencionadas en la presente, en particular cáncer.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia de inhibición de la proteína quinasa y distintas de la neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, en un sentido no limitativo, hiperplasia prostática benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

<u>Métodos para tratar trastornos angiogénicos</u>

La presente invención también provee métodos para tratar trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Existen varias condiciones patológicas asociadas con el desarrollo de vasos sanguíneos extraños. Las mismas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión venosa retiniana isquémica, y retinopatía del prematuro (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; see, Lopez et al. *Invest. Opththalmol. Vis. Sci.* 1996, *37*, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, re-oclusión de stent, restenosis de injerto vascular, etc. además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplástico, estimula el crecimiento, llevando a un rápido aumento de tamaño del tumor y metástasis. Además, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor provee una ruta de escape para las células disfuncionales, estimulando las metástasis y la consecuente dispersión del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o impedir cualquiera de los trastornos de angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución,

etc. de la proliferación de las células endoteliales u otros tipos relacionados con la angiogénesis, y también causando la muerte celular o la apoptosis de dichos tipos de células.

Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención y auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En el sentido de la invención, auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, vehículos o coadyuvantes, significan todos aditivos que se pueden agregar al compuesto para obtener una composición farmacéuticamente aceptable, apropiada para la administración.

Por lo tanto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención se preparan con procesos conocidos per se y familiares para aquellos versados en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean solos o preferiblemente en combinación con aditivos farmacéuticos apropiados, por

ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, píldoras, pastillas, gránulos, cápsulas, cápsulas oblongas, supositorios, parches (por ejemplo, TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, micro-emulsiones o emulsiones lipídicas), suspensiones (tales como, por ejemplo, nano suspensiones), geles, solubilizados o soluciones (por ejemplo, soluciones estériles), o se encapsulan en liposomas o se preparan como complejos de inclusión de beta-ciclodextrina o derivados de beta-ciclodextrina, o semejantes, donde el contenido de compuesto activo ventajosamente es de entre 0,1 y 95%, y donde, mediante la selección apropiada de aditivos, es posible obtener una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación demorada o una forma entérica) adaptada exactamente al compuesto activo y/o al inicio de la acción deseado.

Aquellos versados en la técnica han de conocer los auxiliares, los vehículos, los excipientes, los diluyentes, los transportes o los coadyuvantes que son apropiados para las formulaciones, las preparaciones o las composiciones farmacéuticas deseadas, sobre la base de su conocimiento especializado. Además de los solventes, se pueden usar formadores de gel, bases de ungüentos y otros aditivos para compuestos activos, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, preservantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo, triricinoleato de polioxietilenglicerol 35, PEG 400, Tween 80, Captisol,

Solutol HS15, o semejantes), colorantes, agentes formadores de complejos, promotores de la permeabilidad, estabilizadores, rellenos, aglutinantes, espesantes, agentes desintegradores, amortiguadores, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes para ajustar la tonicidad, agentes tensioactivos, saborizantes, edulcorantes o colorantes.

En particular, se usan aditivos de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

La administración de los compuestos, las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de acuerdo con la invención puede realizarse de acuerdo con cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración incluyen la administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefiere la administración oral e intravenosa.

En general, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse de modo que la dosis de compuesto activo se halle en el rango usual para los inhibidores de la vía Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el rango de entre 0,01 y 4000 mg de compuesto activo por día, para un paciente adulto que tiene un peso corporal de 70 kg. Con relación a esto, vale destacar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico

usado, las especies a tratar, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto a tratar, el modo y el cronograma de administración, la velocidad de excreción, la severidad de la enfermedad a tratar, y la combinación de drogas.

La composición farmacéutica puede administrarse en una sola dosis por día o en varias subdosis, por ejemplo, entre 2 y 4 dosis por día. Una sola dosis individual de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, entre 0,01 mg y 4000 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 2000 mg, más preferiblemente entre 0,5 y 1500 mg, más preferiblemente entre 1 y 500 mg de compuesto activo. Además, la composición farmacéutica puede adaptarse para una administración semanal, mensual o con una frecuencia aún menor, por ejemplo, usando un implante, por ejemplo, un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en la forma de una sal apenas soluble, o usando el compuesto activo unido a un polímero.

Además, la presente invención se relaciona con combinaciones que comprenden uno o más primeros ingredientes activos seleccionados entre los compuestos de la invención, y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados entre agentes quimioterapéuticos contra el cáncer y agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la vía Pi3K/Akt, tales como las

enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o los trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, más específicamente la hiperplasia bigna o maligna, en particular cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descriptas previamente, especialmente el cáncer de mama.

Además, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención como único(s) ingrediente(s) activo(s) y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente.

La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención como único(s) ingrediente(s) activo(s) y aditivos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que se mencionaron anteriormente.

Según la enfermedad particular a tratar o prevenir, opcionalmente se pueden coadminsitrar agentes adicionales con actividad terapéutica que normalmente se administran para tratar o prevenir dicha enfermedad, con los compuestos de acuerdo con esta invención. Según se usan en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una

enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad a tratar.

Los agentes contra el cáncer mencionados previamente como asociados de combinación de los compuestos de acuerdo con esta invención han de incluir los derivados farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, sus sales farmacéuticamente aceptables.

Aquellos versados en la técnica han de conocer la o las dosificaciones diarias totales y la o las formas de administración de los uno o más agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dichas dosificaciones diarias totales pueden variar dentro de un rango amplio, dependiendo del agente combinado.

Al practicar la presente invención, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden administrarse en combinación con otra terapia, de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente (tal como, por ejemplo, como formas de dosificación individuales combinadas, formas de dosificación individuales separadas, formas de dosificación individuales discretas adyacentes, combinaciones fijas o no fijas, conjuntos de partes, o mezclas), con uno o más agentes terapéuticos convencionales (agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco), en particular, agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados previamente.

En este contexto, la presente invención se relaciona también con una combinación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes mencionados previamente, para una administración separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente en una terapia, tal como, por ejemplo, la terapia de cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente.

Además, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados previamente, y opcionalmente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable, para una administración separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente en una terapia.

Además, la presente invención se relaciona con un producto de combinación que comprende

a) al menos un compuesto de acuerdo con esta invención formulado con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable, y

b) al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los

mencionados previamente, formulados con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención se relaciona con un conjunto de partes que comprende una preparación de un primer ingrediente activo, que es un compuesto de acuerdo con esta invención, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable, y una preparación de un segundo ingrediente activo, que es un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados previamente, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable; para un uso separado, consecutivo, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en una terapia. Opcionalmente, dicho conjunto de partes comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo, para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la vía Pi3K/Akt, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, en particular cáncer, más precisamente, cualquiera de las enfermedades cancerosas descriptas previamente.

Además, la presente invención se relaciona con una preparación combinada que comprende al menos un compuesto de acuerdo con esta invención y al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, para una administración simultánea, concurrente, consecutiva o separada.

Además, la presente invención se relaciona con combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o conjuntos de partes de acuerdo con la presente invención

que tienen actividad de inhibición de la vía Pi3K/Akt.

Además, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento en una terapia de combinación enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrarle una combinación, una composición, una formulación, una preparación o un conjunto de partes como se describe en la presente a dicho paciente que lo necesita.

Además, la presente invención se relaciona con un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrarle en una terapia de combinación de manera separada, simultánea, concurrente, consecutiva o escalonada cronológicamente una cantidad con actividad farmacéutica, terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con esta invención y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad con actividad farmacéutica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, uno o más de los mencionados en la presente, a dicho paciente que lo necesita.

Además, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de

enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, una neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, un cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en la presente, en un paciente, que comprende administrar de manera separada, simultánea, concurrente, consecutiva o escalonada cronológicamente una cantidad con actividad farmacéutica, terapéuticamente eficaz y tolerable de un primer compuesto activo que es un compuesto de acuerdo con la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, donde dicho al menos un segundo compuesto activo es un agente terapéutico convencional, particularmente al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes quimioterapéuticos y los agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco mencionados en la presente, donde las cantidades del primer compuesto activo y dicho segundo activo dan como resultado un efecto terapéutico.

Además, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento, la prevención o la mejora, preferiblemente el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, una neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, por ejemplo, un cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas y tipos de tumores

mencionadas en la presente, en un paciente, que comprende administrar una combinación de acuerdo con la presente invención.

Además, la presente invención también se relaciona con el uso de una composición, una combinación, una formulación, una preparación o un conjunto de elementos de acuerdo con esta invención en la manufactura de un producto farmacéutico, por ejemplo, de un conjunto comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o mejorar, especialmente para tratar aquellas enfermedades y/o aquellos trastornos hiperproliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como las neoplasias malignas o benignas, especialmente las neoplasias malignas, por ejemplo, el cáncer, particularmente las enfermedades y los tipos de tumores que se mencionan en la presente.

Además, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente.

Además, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único ingrediente activo, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o

más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente.

Además, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente, junto con junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

Las composiciones, las combinaciones, las preparaciones, las formulaciones, los conjuntos de partes o los conjuntos de elementos mencionados en el contexto de la terapia de combinación de acuerdo con esta invención también pueden incluir más de uno de los compuestos de acuerdo con esta invención y/o más de uno de los agentes contra el cáncer conocidos en la técnica que han sido mencionados.

El primer y el segundo ingrediente activo de una combinación o un conjunto de partes de acuerdo con esta invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, una independientemente de la otra) que se combinan para un uso simultáneo, concurrente, consecutivo, separado o escalonado cronológicamente en una terapia de combinación; o se envasan y se presentan juntos como componentes separados de una envase de combinación, para un uso simultáneo, concurrente, consecutivo, separado

o escalonado cronológicamente en una terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y el segundo ingrediente activo de una combinación o un conjunto de partes de acuerdo con esta invención puede ser concordante, es decir, ambos ingredientes están formulados en tabletas o cápsulas separadas, o puede tratarse de tipos de formulaciones diferentes, es decir, apropiados para distintas formas de administración, tales como, por ejemplo, un ingrediente activo formulado como una tableta o una cápsula, y otro formulado, por ejemplo, para una administración intravenosa.

Las cantidades del primer y el segundo ingrediente activo de las combinaciones, las composiciones o los conjuntos de partes de acuerdo con esta invención pueden constituir juntas una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, la profilaxis o la mejora de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de la apoptosis, particularmente una de las enfermedades mencionadas en la presente, tales como, por ejemplo, una neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, por ejemplo un cáncer, tal como cualquiera de las enfermedades cancerosas y tipos de tumores mencionadas en la presente.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar en el tratamiento pre o post-quirúrgico del cáncer.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con una terapia con radiación.

Como podrán apreciar aquellos versados en la técnica, la invención no se limita a las realizaciones particulares descriptas en la presente, sino que abarca todas las modificaciones de dichas realizaciones que están dentro del espíritu y el alcance de la invención, tal como se lo define en las reivindicaciones adjuntas.

En los siguientes ejemplos se ilustra la invención con mayor detalle sin restringirla. De manera análoga, es posible preparar otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe de manera explícita.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y sus sales representan realizaciones preferidas de la invención así como la reivindicación que abarca todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de la fórmula (I) según se divulga en los ejemplos específicos.

El término “de acuerdo con” dentro de la sección experimental se utiliza en el sentido de que el procedimiento en cuestión se utilizará en “forma análoga”.

Parte experimental

En la siguiente tabla se detallan las abreviaturas que se emplean en este párrafo y en las secciones de ejemplos intermedios y de ejemplos en general. Puede haber explicaciones adicionales en el cuerpo del texto. Se indican las formas de los picos de NMR como aparecen en los espectros; no

se han considerado los posibles efectos de un orden superior. Los nombres químicos se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.01 o usando AutoNom2000, tal como está implementado en MDL ISIS Draw. En algunos casos se usaron los nombres aceptados en general de reactivos disponibles comercialmente en lugar de los nombres generados con AutoNom2000.

Abreviatura	**Significado**
anh	anhidro
boc	t-butoxicarbonilo
br	amplio
IC	ionización química
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DAD	detector con una serie de diodos
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
Eq	equivalente
ESI	ionización por electronebulización (ES)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC-MS	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
m	multiplete
MeOH	metanol
MPLC	cromatografía líquida de rendimiento

	medio
MS	espectrometría de masas
n-BuLi	n-butil-litio
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y se corrigieron fijando la señal obtenida con DMSO en 2,50 ppm, a menos que se indique lo contrario
PYBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio
q	cuarteto
r.t. o rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención (que puede determinarse por HPLC o por UPLC), expresado en minutos
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de desempeño ultra-alto

Otras abreviaturas tienen los significados conocidos *per se* por el especialista.

Los diversos aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Ejemplos

Procedimientos estándar UPLC-MS

La UPLC-MS analítica se puso en práctica usando el método de UPLC-MS 1, a menos que se indique lo contrario. Las masas (m/z) se informan por ionización por electroatomización en modalidad positiva a menos que se indique la modalidad negativa (ES-)

Método 1:

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + ácido fórmico 0,1%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; escaneo DAD: 210-400 nm; ELSD

Método 2:

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + amoníaco 0,2%, Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; escaneo DAD: 210-400 nm; ELSD

Método 3:

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + amoníaco 0,1%, eluyente b: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; escaneo DAD: 210-400 nm; ELSD

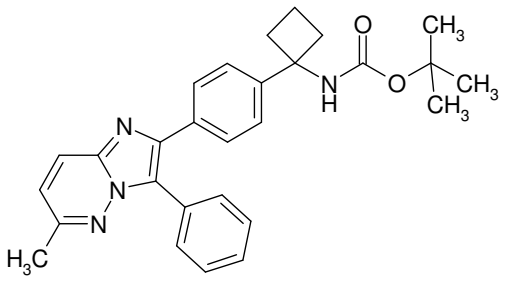
Método 4:

instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + amoníaco 0,2%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; escaneo DAD: 210-400 nm; ELSD

Ejemplos Intermediarios

Ejemplo Intermediario Int-1:

{1-[4-(6-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de tert-butilo



Paso 1: [1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbamato de tert-butilo

La base libre de clorhidrato de 1-(4-bromofenil)ciclobutanamina disponible comercialmente [CAS 1193389-40-0] (8,99 g, 34,24 mmol, 1,0 eq) se preparó de la siguiente manera: se colocó (8,99 g, 34,24 mmol, 1,0 eq) de la sal clorhidrato en DCM y se lavó en forma secuencial con bicarbonato de sodio acuoso y agua y la porción orgánica se trató y se concentró.

La amina cruda se colocó en THF seco (120 mL) y diisopropiletilamina (17,62 mL, 102,7 mmol, 3,0 eq) bajo nitrógeno y se agregó una solución de dicarbonato de di-tert-butilo

(8,22 g, 37,6 mmol, 1,1 eq) en THF (20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua y la fase orgánica extraida se lavó con salmuera y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

De manera alternativa, el compuesto del título puede prepararse por métodos conocidos, como los descritos en WO2008/70041, en particular a partir de (4-bromofenil)acetonitrilo disponible comercialmente.

Paso 2: [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de tert-butilo

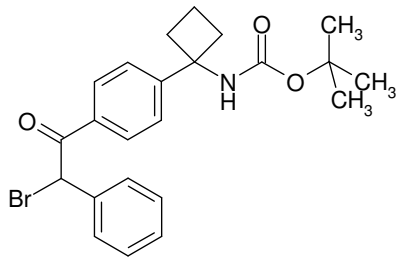
El compuesto del título puede prepararse por métodos conocidos, como los descritos en WO2008/70041, en particular a partir de [1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbamato de tert-butilo.

De manera alternativa, [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de tert-butilo (CAS 1032349-97-5) puede obtenerse comercialmente.

Paso 3: {1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo

El compuesto del título puede prepararse por métodos conocidos, como los descritos en WO2008/70041, en particular a partir de [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de tert-butilo.

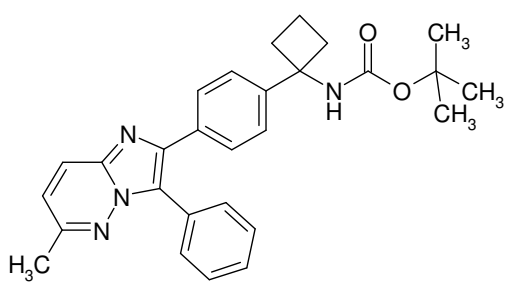
Paso 4: (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo [Int-1A]



Una mezcla de {1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (5,0 g, 13,68 mmol, 1,0 eq) y bromhidrato de perbromuro de piridinio (4,38 g, 13,68 mmol, 1,0 eq) en THF (78 mL) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua y la fase orgánica se lavó respectivamente con solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera, se secó, se filtró a través de un filtro de papel recubierto en silicona y se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (5,44 g, 93% de pureza sgún UPLC-MS) que se usó sin purificación adicional.

UPLC-MS (Método 4): Rt = 1,49 min; m/z = 442,21 (ES-, M-H, M = $C_{23}H_{26}{}^{79}BrNO_3$).

Paso 5: {1-[4-(6-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo [Int-1]



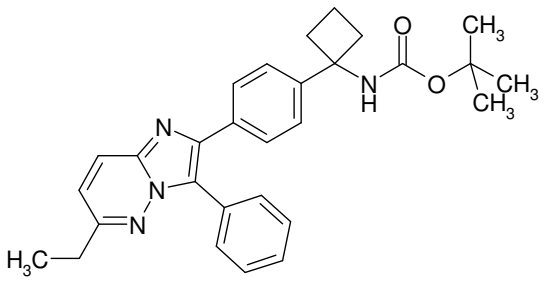
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A (1,00 g, ~80% de pureza, 1,87 mmol, 1,0 eq), 6-metilpiridazin-3-amina (Nro. CAS 18591-82-7, 0,245 g,

2,24 mmol, 1,2 eq), N,N-diisopropiletilamina (0,33 mL, 1,87 mmol, 1,0 eq) y filtros moleculares activados de 3Å en isopropanol (5,7 mL) se calentó durante 7 horas bajo reflujo. Al enfriarse, la mezcla se particionó entre DCM y agua, se agitó enérgicamente y se filtró a través de un filtro de papel recubierto en silicona. El material filtrado se concentró al vacío. El análisis UPLC del producto crudo indicó una pureza de >90%. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

UPLC-MS (Método 1): Rt = 1,41 min; m/z = 455,89 (M+H).

Ejemplo Intermediario Int-2:

{1-[4-(6-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo



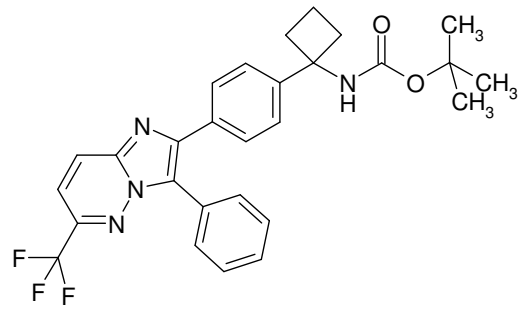
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)-carbamato de tert-butilo crudo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A (1,85 g, ~80% de pureza, 3,45 mmol, 1,0 eq), cloruro de 6-etilpiridazin-3-amonio (Nro. CAS 1178585-42-6, 0,660 g, 4,14 mmol, 1,2 eq), N,N-diisopropiletilamina (1,20 mL, 6,89 mmol, 2,0 eq) y filtros moleculares activados de 3Å en isopropanol (10,5 mL) se calentó durante 12 horas bajo reflujo. Al enfriarse, la mezcla se particionó entre DCM y agua, se agitó enérgicamente y se filtró a través de un filtro de

papel recubierto en silicona. El material filtrado se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano -> hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 700 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título con 69% de pureza (UPLC).

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,53 min; m/z = 469,34 (M+H).

Ejemplo Intermediario Int-3:

(1-{4-[3-fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo



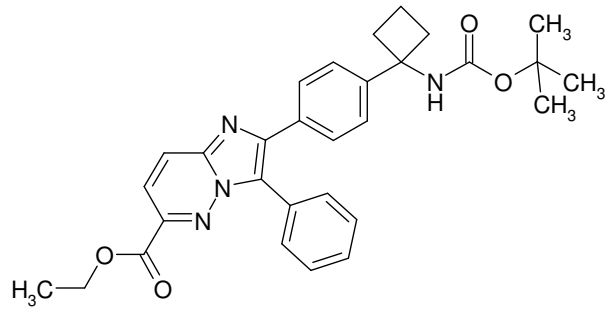
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A (1,85 g, ~80% de pureza, 3,45 mmol, 1,0 eq), 6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (Nro. CAS 935777-24-5, 0,674 g, 4,14 mmol, 1,2 eq), N,N-diisopropiletilamina (0,60 mL, 6,89 mmol, 1,0 eq) y filtros moleculares activados de 3Å en isopropanol (10,5 mL) se calentó durante 7 horas bajo reflujo. Al enfriarse, la mezcla se particionó entre DCM y agua, se agitó enérgicamente y se filtró a través de un filtro de papel recubierto en silicona. El material filtrado se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano -> hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 680 mg (34% de rendi-

miento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,56 min; m/z = 509,29 (M+H).

Ejemplo Intermediario Int-4:

2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo



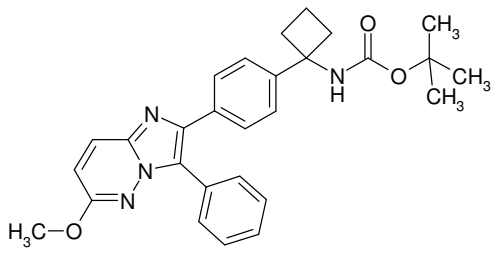
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A (3,3 g, ~80% de pureza, 5,79 mmol), 6-aminopiridazin-3-carboxilato de etilo (Nro. CAS 98548-01-7, 1 g, 5,57 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,97 mL, 5,57 mmol) y filtros moleculares activados de 3Å en isopropanol (30,4 mL) se calentó durante 20 horas bajo reflujo. Al enfriarse la mezcla se particionó entre DCM y agua, se agitó enérgicamente y se filtró a través de un filtro de papel recubierto en silicona. El material filtrado se concentró al vacío, se recogió en DCM y se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido (1N) y salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto crudo del título. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice (gradiente de elución: Hexano:EtOAc 9:1 a Hexano:EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (2,80 g, 92% de pureza, 90% de rendimiento).

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,51 min; m/z = 513,41 (M+H).

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,29 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 8H), 7,31 (d, 2H), 4,33 (q, 2H), 2,28 - 2,39 (m, 4H), 1,88 - 1,99 (m, 1H), 1,68 - 1,80 (m, 1H), 1,26 - 1,29 (m, 9H), 1,08 (s ancho, 3H).

Ejemplo Intermediario Int-5:

(1-{4-[3-fenil-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo



Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A (0,67 g, 1,50 mmol), 3-amino-6-metoxipiridazina (Nro. de Registro CAS 7252-84-8, 0,23 g, 1,80 mmol, 1,2 eq), N,N-diisopropiletilamina (0,74 mL, 1,50 mmol, 1,0 eq) y filtros moleculares activados de 3Å en polvo (10 g) en isopropanol (78 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. Al enfriarse, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con DCM, y los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar (1-{4-[3-fenil-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo (0,55 g, 78%

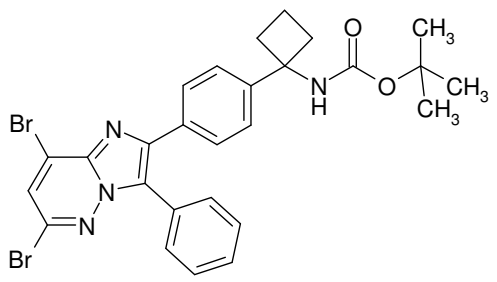
de rendimiento).

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,52 min; m/z (intensidad rel) 471 (95, $(M+H)^+$), 943 (100, $2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 469 (20, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,20 (s ancho, 3H), 1,20-1,37 (s ancho, 6H), 1,65-1,81 s ancho, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,25-2,38 m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,59 (m, 8H), 8,50 (d, J=9,6 H, 1H).

Ejemplo Intermediario Int-6:

(1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo

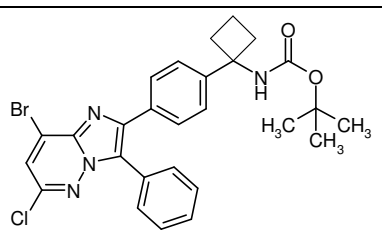


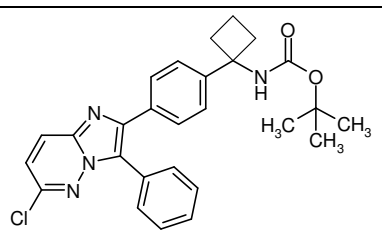
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A (5,80 g, 13,1 mmol), 3-amino-4,6-dibromopiridazina (Nro. de Registro CAS 1206487-35-5, 3,96 g, 15,7 mmol, 1,2 eq), N,N-diisopropiletilamina (2,3 mL, 13,0 mmol, 1,0 eq) y filtros moleculares activados de 3Å en polvo (10 g) en isopropanol (70 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. Al enfriarse, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con DCM, y los materiales orgánicos combinados se lavaron con

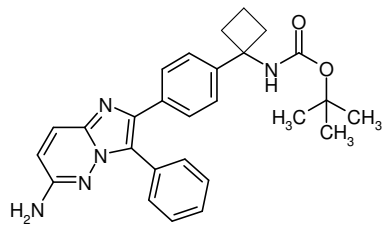
agua, se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: 100% hexano 2,0 min., gradiente hasta 75% hexano /25% EtOAc 2,5 min., 75% hexano /25% EtOAc 4,5 min., gradiente hasta 50% hexano /50% EtOAc 2 min., 50% hexano /50% EtOAc 4,5 min., gradiente hasta 100% EtOAc 2,5 min., 100% EtOAc 5,7 min.) para dar (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo parcialmente purificado (2,65 g, ~82% de pureza, 28% de rendimiento): UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,67 min; m/z (intensidad rel) 597 (50, $(M+H)^+$).

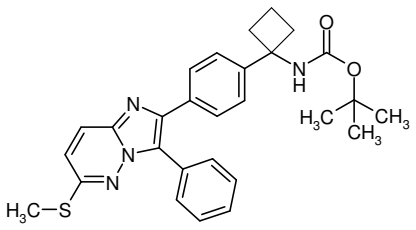
1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,20 (s ancho, 3H), 1,20-1,37 (s ancho, 6H), 1,65-1,81 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,25-2,38 m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,59 (m, 8H), 8,50 (d, J=9,6 Hz, 1H).

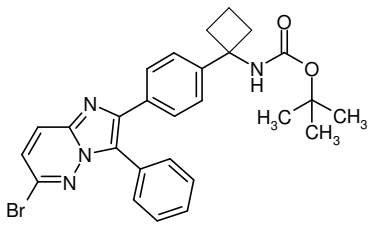
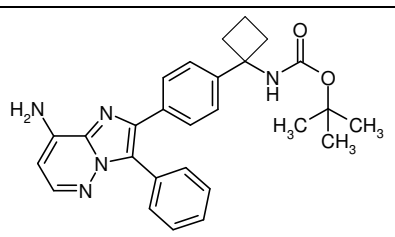
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-6 haciendo reaccionar la amina apropiada con (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo [preparado de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1A]

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-6.1	 {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,65 min; m/z (intensidad rel)

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
	fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	553 (90, $(M+H)^+$).
Int-6.2	 {1-[4-(6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,54 min; m/z (intensidad rel) 475 (100, $(M+H)^+$), 949 (50, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 0,99-1,35 (m ancho, 9H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 1H), 2,26-2,39 m, 4H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J=9,4, 1H), 7,45-7,60 (m, 7H), 8,25 (d, J=9,4 Hz, 1H).

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-6.3	 {1-[4-(6-amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,32 min; m/z (intensidad rel) 456 (100, $(M+H)^+$), 911 (50, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 454 (100, $(M-H)^-$), 911 (10, $(2M-H)^-$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,35 (m ancho, 9H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,86-1,88 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 4H), 6,27 (s, 2H), 6,64 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,37-7,50 (m, 7H),

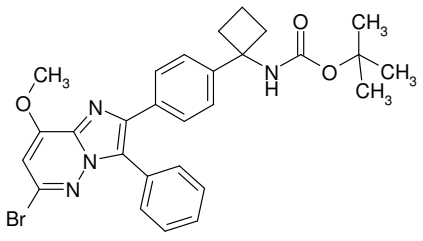
Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
		7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H).
Int-6.4	 (1-{4-[6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,60 min; m/z (intensidad rel) 487 (100, $(M+H)^+$), 973 (30, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,37 (m ancho, 9H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 7,18 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,57 (dm; J=7,6 Hz,

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
		2H), 7,98 (9,6 Hz, 1H).
Int-6.5	 {1-[4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,55 min; m/z (intensidad rel) 519 (90, $(M+H)^+$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 0,98-1,32 (m, 9H), 1,65-1,79 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 4H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 7H), 8,14 (9,4 Hz, 1H).
Int-6.6	 {1-[4-(8-amino-3-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,39 min; m/z (intensidad rel)

Ejemplo Intermediario	Estructura/ Nombre	Caracterización
	fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	456 (100, $(M+H)^+$), 911 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 454 (90, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-7:

(1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo



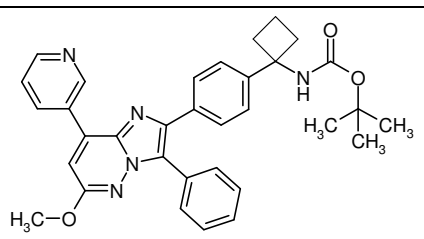
Una solución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6 (0,10 g, 0,17 mmol en MeOH (3 mL) se enfrió con un baño de hielo y se trató por goteo con metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 0,40 mL, 0,20 mmol, 1,2 eq). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se agregó más metóxido de sodio (0,5 M en metanol, 0,40 mL, 0,20 mmol, 1,2 eq). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se

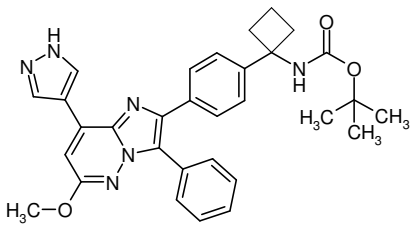
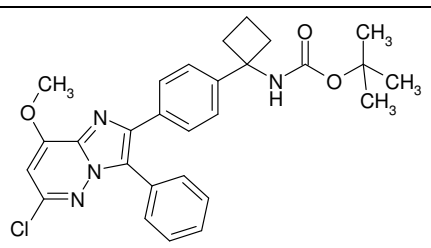
agregó más metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 0,40 mL, 0,20 mmol, 1,2 eq). La solución resultante se agregó sobre agua helada, y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida para dar (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo impuro (102 mg, ~78% de pureza). Este material se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,67 min; m/z (intensidad rel) 549 (90, $(M+H)^+$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,20 (s ancho, 3H), 1,20-1,37 (s ancho, 6H), 1,65-1,81 (s ancho, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,25-2,38 m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,59 (m, 8H), 8,50 (d, J=9,6 H, 1H).

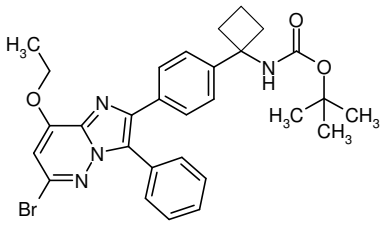
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-7 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con metóxido de sodio en metanol

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-7.1	 (1-{4-[6-metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,62 min; m/z (intensidad rel) 548 (100, $(M+H)^+$).

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
	il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	
Int-7.2	 (1-{4-[6-metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,60 min; m/z (intensidad rel) 537 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 535 (100, $(M-H)^-$).
Int-7.3	 {1-[4-(6-cloro-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,53 min; m/z (intensidad rel) 505 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 503 (10, $(M-H)^-$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,34 (m ancho, 9H), 1,66-1,79

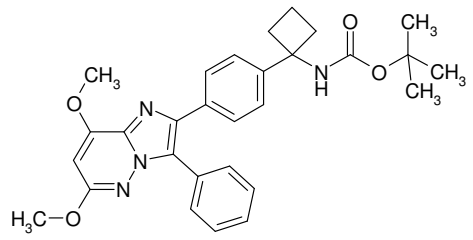
Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
		(s ancho, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,26-2,38 m, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,45-7,54 (m, 8H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-7 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con etóxido de sodio en etanol

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-7.4	 {1-[4-(6-bromo-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,61 min; m/z (intensidad rel) 563 (90, $(M+H)^+$), ES- m/z (intensidad rel) 561 (5, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-8:

(1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo



Una solución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6 (0,66 g, 1,10 mmol) en MeOH (10 mL) se trató por goteo con metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 11,0 mL, 5,51 mmol, 5,0 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución resultante se irradió a 120 °C en un aparato de microondas durante 90 minutos. La solución resultante se agregó sobre agua helada, y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g: 100% hexano 2,0 min., gradiente hasta 70% hexano /30% DCM 3 min., 70% hexano /30% DCM 3 min., gradiente hasta 50% hexano /50% DCM 4 min., 50% hexano /50% DCM 3,5 min., gradiente hasta 95% hexano /5% DCM 5,5 min., 95% hexano /5% DCM 5,5 min.) para dar (1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo (0,19 g, 34%) seguido por (1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-

b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de metilo (0,029 g, 5,4%).

(1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}-ciclobutil)carbamato de tert-butilo:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,53 min; m/z (intensidad rel) 501 (50, $(M+H)^+$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,18 (s ancho, 3H), 1,22-1,35 (s ancho, 6H), 1,67-1,79 (s ancho, 1H), 1,87-1,98 (s ancho, 1H), 2,27-2,37 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,52-7,56 (m, 2H).

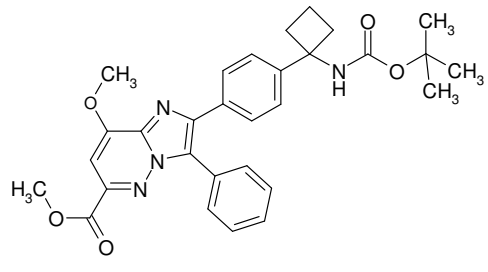
(1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}-ciclobutil)carbamato de metilo:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,36 min; m/z (intensidad rel) 459 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 457 (10, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,66-1,81 (m, 1H), 1,86-2,02 (s ancho, 1H), 2,35 (br t, J=7,3 Hz, 4H), 3,41 (s ancho, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,51 (m, 5H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,87 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int-9:

2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo



A una solución de (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-7 (0,41 g, 0,75 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (1 mL) en un autoclave se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (0,12 g, 0,15 mmol, 0,20 equiv) y trietilamina (0,11 mL, 0,82 mmol, 1,1 equiv.). El autoclave se purgó con CO (aproximadamente 5 bar) tres veces, luego se presurizó con CO (5,2 bar), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente bajo atmósfera reducida (0,06 bar). El autoclave luego volvió a presurizarse con CO (5,9 bar a 20 °C), se calentó a 110 °C, y se agitó a esta temperatura durante 22 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El material resultante se cristalizó a partir de MeOH para dar 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,34 g, 85%):

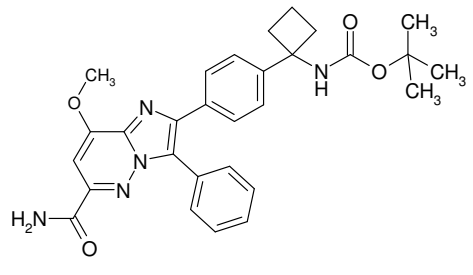
UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,46 min; m/z (intensidad rel) 529 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 527 (5, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,18 (s ancho, 3H), 1,22-1,35 (s ancho, 6H), 1,67-1,79 (s ancho, 1H), 1,87-1,98 (s ancho,

1H), 2,27-2,37 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,52-7,56 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario Int-10:

{1-[4-(6-carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (Variante 1)



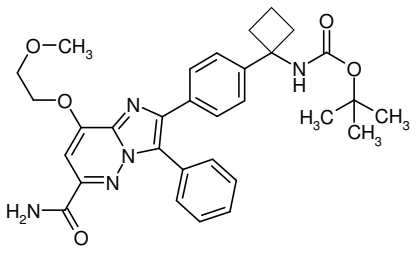
Una mezcla de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-9 (0,20 g, 0,38 mmol) en una solución de amoníaco en MeOH (7 N, 15 mL) y THF (1 mL) se irradió en un aparato de microondas a 130 °C durante 90 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar {1-[4-(6-carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,12 g, 63%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,30 min; m/z (intensidad rel) 514 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 512 (90, $(M-H)^-$).

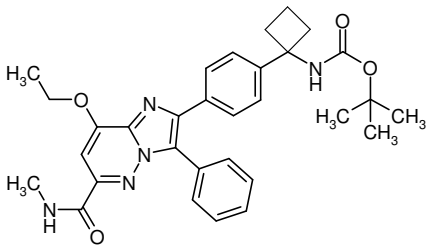
1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,20 (s ancho, 3H), 1,20-1,39 (s ancho, 6H), 1,65-1,81 (s ancho, 1H), 1,86-2,02 (m ancho, 1H), 2,28-2,39 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,41-7,55 (m, 7H), 7,56-

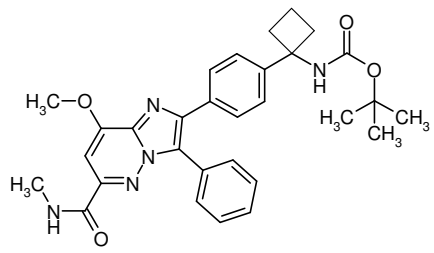
7,62 (m, 2H), 7,82 (s ancho, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-10 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con una solución de amoníaco en MeOH:

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-10.1	 (1-{4-[6-carbamoil-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,29 min; m/z (intensidad rel) 558 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 556 (100, $(M-H)^-$).

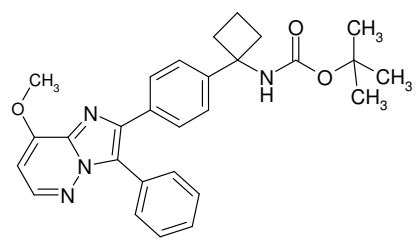
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-10 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con una solución de metilamina en MeOH:

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-10.2		UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,42 min; m/z (intensidad rel)

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
	(1-{4-[8-etoxi-6-(metilcarbamoil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	542 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 540 (30, $(M-H)^-$).
Int-10.3	 (1-{4-[8-metoxi-6-(metilcarbamoil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,35 min; m/z (intensidad rel) 527 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 525 (20, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-11:

{1-[4-(8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo

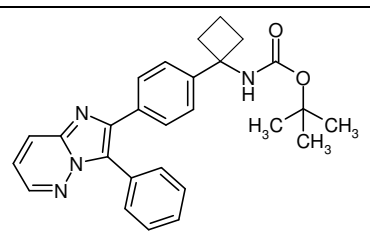


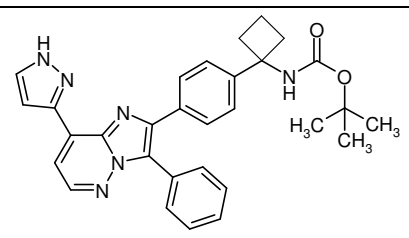
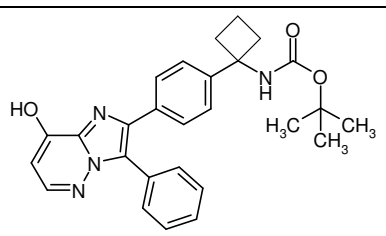
A una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el

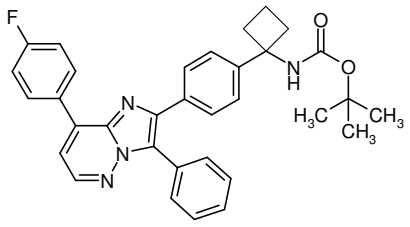
Ejemplo Intermediario Int-7 (0,075 g, 0,14 mmol) y paladio sobre carbono 5% (0,007 g) en DMF (1 mL) se agregó una solución de formiato de sodio (0,074 g, 1,09 mmol, 8,0 eq) en agua (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h, se diluyó con MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se filtró a través de un filtro de membrana, y los sólidos se lavaron con MeOH (1 mL). La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida para dar {1-[4-(8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo aproximadamente 75% de pureza (0,058 g, 90%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,44 min; m/z (intensidad rel) 471 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 512 (90, $(M-H)^-$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-11 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con formiato de sodio y un catalizador de paladio

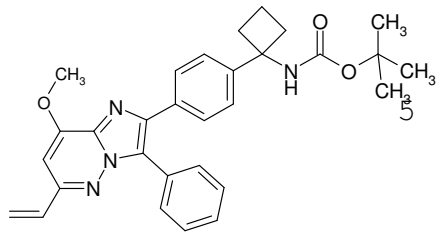
Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-11.1	 {1-[4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,33 min; m/z (intensidad rel) 441 (100, $(M+H)^+$), 881

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
	de tert-butilo	(50, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 439 (100, $(M-H)^-$), 879 (10, $(2M-H)^-$).
Int-11.2	 (1-{4-[3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,49 min; m/z (intensidad rel) 507 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 505 (100, $(M-H)^-$).
Int-11.3	 {1-[4-(8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,83 min; m/z (intensidad rel) 457 (100, $(M+H)^+$), 913 (70, $(2M+H)^+$); ES- m/z (inten-

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
		sidad rel) 455 (100, $(M-H)^-$).
Int-11.4	 (1-{4-[8-(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,49 min; m/z (intensidad rel) 535 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 533 (100, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-12:

{1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo



Una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-7 (0,30 g, 0,54 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,006 g, 0,005 mmol, 10

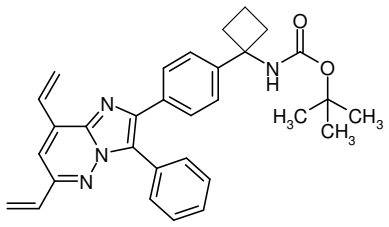
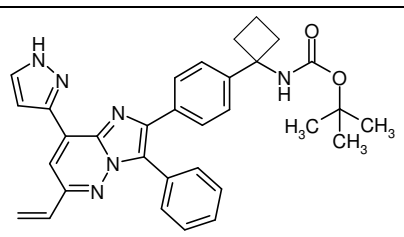
mol%) en 1,2-dimetoxietano (4 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón durante 10 min, luego se trató en forma secuencial con K_2CO_3 (0,075 g, 0,54 mmol, 1,0 eq), agua (1,5 mL) y complejo anhídrido de ácido vinilborónico piridina (preparado como se describe en *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968; 0,13 g, 0,54 mmol, 1,0 eq). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h, luego se agregó sobre agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 1,5 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 2,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 3,0 min, 50% hexano / 50% EtOAc 4,0 min, gradiente hasta 100% EtOAc 4,5 min, 100% EtOAc 7,7 min) para dar {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,25 g, 92%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,55 min; m/z (intensidad rel) 497 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 495 (10, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 0,80-1,37 (m ancho, 9H), 1,65-1,80 (s ancho, 1H), 1,85-2,01 (m ancho, 1H), 2,27-2,37 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 5,63 (d, J=11,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J=17,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=10,0, 17,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,55 (m, 8H).

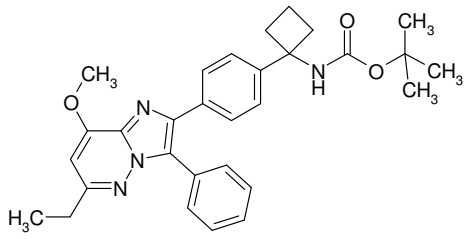
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al

Ejemplo Intermediario Int-12 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con complejo anhídrido de ácido vinilborónico piridina

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-12.1	 {1-[4-(3-fenil-6,8-divinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,71 min; m/z (intensidad rel) 493 (100, $(M+H)^+$), 985 (80, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 491 (10, $(M-H)^-$).
Int-12.2	 (1-{4-[3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,59 min; m/z (intensidad rel) 533 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 531 (100, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-13:

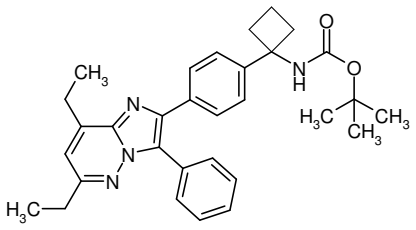
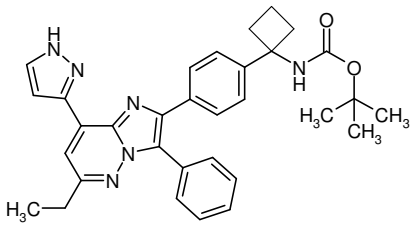
{1-[4-(6-etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo



Una solución de {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-12 (0,20 g, 0,40 mmol) en metanol (8 mL) se hidrogenó usando un reactor de flujo H-Cube (cartucho de Pd/C). La solución resultante se concentró bajo presión reducida para dar {1-[4-(6-etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,20 g, 100%):

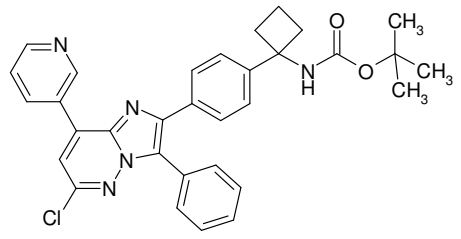
1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,08-1,35 (m ancho, 9H), 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,66-1,83 (s ancho, 1H), 1,85-2,03 (m ancho, 1H), 2,26-2,37 (m, 4H), 2,68 (q, J=7,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41-7,53 (m, 8H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-13 por hidrogenación del carbamato apropiado usando un reactor de flujo H-Cube

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-13.1	 {1-[4-(6,8-dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,77 min; m/z (intensidad rel) 497 (100, $(M+H)^+$).
Int-13.2	 (1-{4-[6-etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,62 min; m/z (intensidad rel) 535 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 533 (50, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-14:

(1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo

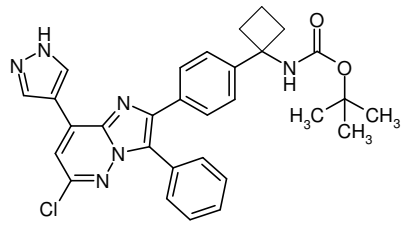


Una mezcla de {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-7.1 (0,15 g, 0,27 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,040 g, 0,33 mmol, 1,2 equiv.), dicloruro de 1,1'- bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (0,022 g, 0,03 mmol, 0,1 equiv.), Na_2CO_3 (0,086 g, 0,81 mmol, 3,0 equiv.), en dioxano (2,9 mL) y agua (0,4 mL) se burbujeó con Ar, luego se colocó bajo una atmósfera de argón y se irradió en un aparato de microondas a 105 °C durante 90 min. La mezcla de reacción luego se agregó a una mezcla de agua (10 mL), una solución acuosa saturada de NH#4Cl (10 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL). La mezcla resultante se agitó fuertemente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4 anh), y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 3,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 2,5 min, 50% hexano / 50% EtOAc 3,5 min, gradiente hasta 100% EtOAc 3,0 min, 100% EtOAc 4,8 min) para dar (1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo (0,046 g, 31%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,62 min; m/z (intensidad rel) 552 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 550 (10, $(M-H)^-$).

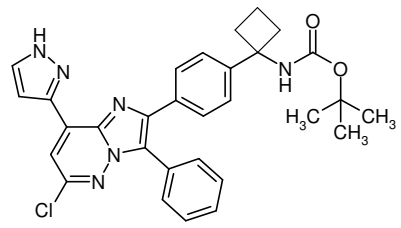
1H-RMN (d6-DMSO): δ 0,98-1,37 (m ancho, 9H), 1,66-1,81 (s ancho, 1H), 1,85-2,00 (m ancho, 1H), 2,27-2,38 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,49-7,58 (m, 7H), 7,64 (ddd, J=7,0, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,75 (ddd, J=4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,81 (app dt, J=8,1, 1,9 Hz, 1H), 9,56 (dd, J=2,3, 0,6 Hz, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-14 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-14.1	 (1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,55 min; m/z (intensidad rel) 541 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 539 (80, $(M-H)^-$).

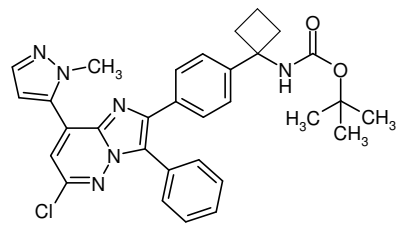
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al

Ejemplo Intermediario Int-14 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]borónico

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-14.2	 (1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,59 min; m/z (intensidad rel) 541 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 539 (50, $(M-H)^-$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,37 (m ancho, 9H), 1,68-1,80 (s ancho, 1H), 1,88-2,00 (m ancho, 1H), 2,30-2,38 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,61 (d

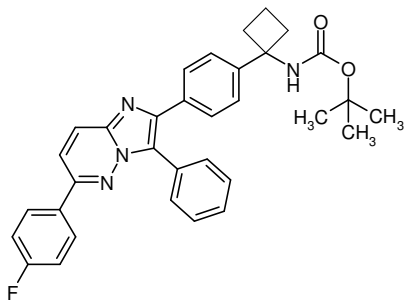
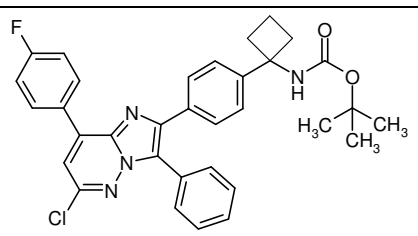
Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
		ancho, J=8,1 Hz, 2H), 7,20-7,70 (m, 2H), 7,98 (s ancho, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-14 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico

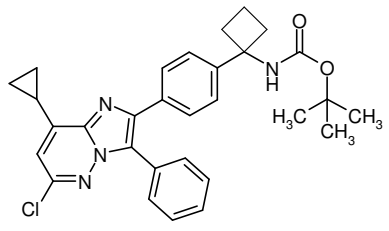
Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-14.3	 (1-{4-[6-cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,59 min; m/z (intensidad rel) 555 (80, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 553 (20, $(M-H)^-$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,37 (m ancho,

Ejemplo Intermediario	Estructura/ Nombre	Caracterización
		9H), 1,65-1,80 (s ancho, 1H), 1,85-1,89 (m ancho, 1H), 2,26-2,38 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 6,92 (s ancho, 0,7 H), 7,30 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,49-7,57 (m, 8H), 7,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,20-7,70 (m, 2H), 7,96 (s, 0,3H).

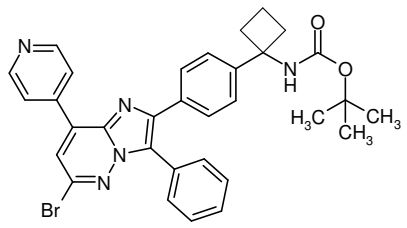
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-14 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido (4-fluorofenil)borónico

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-14.4	 (1-{4-[6-(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,64 min; m/z (intensidad rel) 535 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 533 (10, $(M-H)^-$).
Int-14.5	 (1-{4-[6-cloro-8-(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,77 min; m/z (intensidad rel) 569 (100, $(M+H)^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-14 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido ciclopropilborónico

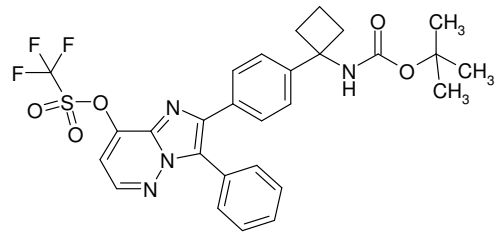
Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-14.6	 {1-[4-(6-cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,70 min; m/z (intensidad rel) 515 (100, $(M+H)^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-14 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido piridin-4-ilborónico

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-14.7	 (1-{4-[6-bromo-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,63 min; m/z (intensidad rel) 596 (100, $(M+H)^+$). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,00-1,38 (m, 9H), 1,66-1,80

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
		(s ancho, 1H), 1,85-2,00 (m ancho, 1H), 2,28-2,38 (m, 4H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47-7,58 (m, 8H), 7,94 (s, 1H), 8,39 (dm, J=6,2 Hz, 2H), 8,81 (dm, J=6,0 Hz, 2H).

Ejemplo Intermediario Int-15: trifluorometansulfonato de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilo



A una solución de {1-[4-(8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-11.3 (0,34 g, 0,75 mmol) y

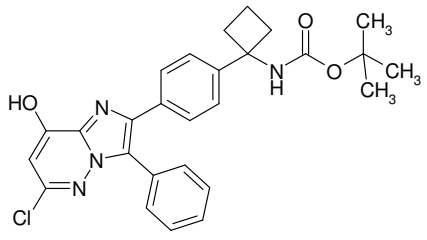
trietilamina (0,25 mL, 1,73 mmol, 2,3 equiv.) en DCM (3 mL) a -20 °C bajo argón se agregó por goteo anhídrido trifluorometansulfónico (0,15 mL, 0,90 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h,y se enfrió a -10 °C. Se agregó más trietilamina (0,25 mL, 1,73 mmol, 2,3 equiv.) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,15 mL, 0,90 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se trató con una solución saturada de 50% agua / 50% NaHCO#3 (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se secó (Na_2SO_4 anh.), y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 3,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 3,5 min, 50% hexano / 50% EtOAc 4,0 min, gradiente hasta 100% EtOAc 3,5 min, 100% EtOAc 4,5 min) para dar trifluorometansulfonato de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilo (0,15 mg, 34%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,63 min; m/z (intensidad rel) 588 (40, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 587 (20, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,36 (m ancho, 9H), 1,68-1,80 (s ancho, 1H), 1,88-2,00 (m ancho, 1H), 2,30-2,38 (m, 4H), 7,33 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47-7,57 (m, 7H), 7,62, (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J=5,3 Hz, 1H).

Ejemplo Intermediario Int-16:

{1-[4-(6-cloro-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo



A una solución de {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedia-rio Int-6.1 (2,49 g, 4,50 mmol) en DMF (63 mL) se agregó acetato de potasio (2,21 g, 22,5 mmol, 5,0 equiv.), y la mezcla resultante se irradió en un aparato de microondas a 140 °C durante 90 min. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada (200 mL). La mezcla acuosa se extrajo con una solución de DCM / isopropanol 4:1 (4 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concen-tró bajo presión reducida para dar un aceite marrón (2,6 g). El aceite se trituró con MeOH para dar {1-[4-(6-cloro-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo como un polvo amarillo (0,60 g, 27%):

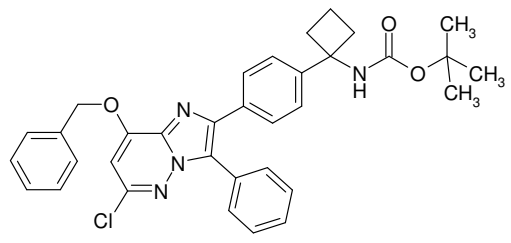
UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,93 min; m/z (intensidad rel) 491 (100, $(M+H)^+$), 981 (80 $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 489 (100, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,35 (m ancho, 9H), 1,65-1,80 (s ancho, 1H), 1,86-1,99 (m ancho, 1H), 2,25-2,39 (m, 5H),

6,45 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,42-7,52 (m, 8H).

Ejemplo Intermediario Int-17:

(1-{4-[8-(benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo



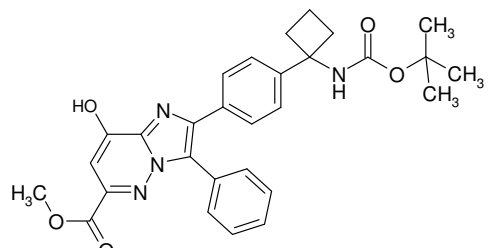
A una solución de {1-[4-(6-cloro-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-16 (1,90 g, 3,87 mmol) en DMF (50 mL) se agregó carbonato de cesio (6,88 g, 11,6 mmol, 3,0 equiv.) y bromuro de bencilo (0,58 mL, 4,84 mmol, 1,25 equiv.), y la mezcla resultante se irradió en un aparato de microondas a 140 °C durante 90 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada 100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con una solución de DCM / isopropanol 4:1 (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se trituró con etanol para dar (1-{4-[8-(benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo como un polvo (0,93 g, 41%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,51 min; m/z (intensidad rel) 581 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 579 (90, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 0,98-1,35 (m ancho, 9H), 1,64-1,78 (s ancho, 1H), 1,84-2,00 (m ancho, 1H), 2,25-2,37 (m, 4H), 5,48 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,57 (m, 13H).

Ejemplo Intermediario Int-18:

2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de-metilo



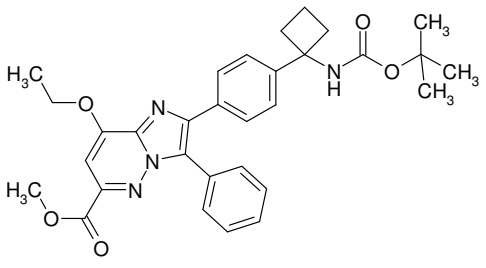
A una solución de (1-{4-[8-(benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-17 (0,91 g, 1,48 mmol) en MeOH (20 mL) y THF (2 mL) en un autoclave se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (0,24 g, 0,30 mmol, 0,20 equiv) y trietilamina (0,23 mL, 1,63 mmol, 1,1 equiv.). El autoclave se purgó con CO (aproximadamente 5 bar) tres veces, luego se presurizó con CO (5,2 bar), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente bajo atmósfera reducida (0,06 bar). El autoclave luego volvió a presurizarse con CO (5,9 bar a 20 °C), se calentó a 100 °C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El

material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 3,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 6,0 min, 50% hexano / 50% EtOAc 6,5 min, gradiente hasta 10% hexano / 90% EtOAc 6,0 min, gradiente hasta 100% EtOAc 2,7 min, 100% EtOAc 26,7 min) para dar 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,34 g, 44%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,89 min; m/z (intensidad rel) 515 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 513 (100, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-19:

2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo

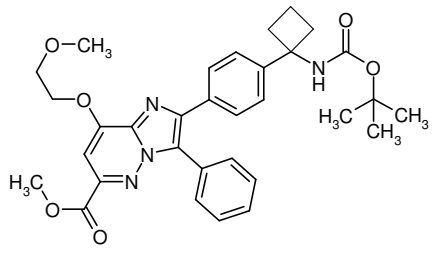


Una mezcla de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-18 (0,16 g, 0,32 mmol), ioduro de etilo (0,50 mL, 0,63 mmol, 2,0 equiv.) y carbonato de cesio (0,31 g, 0,94 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (6 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguida

por 3 h a 50 °C. La mezcla de reacción luego se agregó sobre agua helada (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con una solución de DCM / isopropanol 4:1 (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 80% hexano / 20% EtOAc 3,0 min, gradiente hasta 55% hexano / 45% EtOAc 2,0 min, 55% / 45% EtOAc 3,0 min, gradiente hasta 4% hexano / 96% EtOAc 5,5 min, gradiente hasta 100% EtOAc 0,5 min, 100% EtOAc 7,2 min) para dar 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,072 g, 42%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,50 min; m/z (intensidad rel) 543 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 541 (10, $(M-H)^-$).

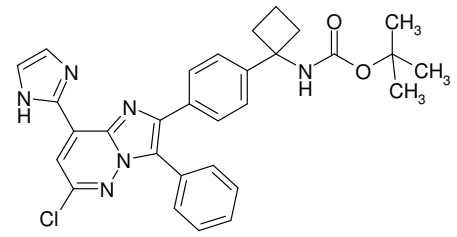
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-19 haciendo reaccionar el fenol apropiado con bromuro de 2-metoxietilo.

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-19.1	 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbo-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,48 min; m/z (intensidad rel) 573 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (inten-

Ejemplo Intermediario	Estructura/ Nombre	Caracterización
	nil)amino]ciclobutil}fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	sidad rel) 571 (20, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-20:

(1-{4-[6-cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo



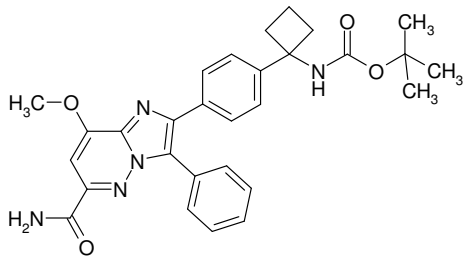
Una mezcla de {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-7.1 (0,78 g, 1,42 mmol), ácido 1H-imidazol-2-ilborónico (0,024 g, 2,13 mmol, 1,5 equiv.), complejo dicloruro de 1,1'- bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) CDM (0,12 g, 0,14 mmol, 0,1 equiv.) y fluoruro de cesio (0,65 g, 4,25 mmol, 3,0 equiv.) en dimetoximetano (12 mL) se burbujeó con Ar, luego se colocó bajo una atmósfera de argón en un vial sellado, y se calentó a 100 °C durante 3 días. La mezcla de reacción luego se agregó sobre agua helada (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con una solución de DCM / isopropanol 4:1 (4 x 50 mL). Los ma-

teriales orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 20% EtOAc 3,5 min, 50% hexano / 50% EtOAc 4,5 min, gradiente hasta 100% EtOAc 5,0 min, 100% EtOAc 8,7 min) para dar (1-{4-[6-cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo (0,28 g, 37%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,54 min; m/z (intensidad rel) 541 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 539 (30, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,37 (m ancho, 9H), 1,68-1,80 (s ancho, 1H), 1,88-2,00 (m ancho, 1H), 2,27-2,39 (m, 4H), 7,27 (app q, J=0,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,50-7,55 (m, 5H), 7,59 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,81 (app t, J=1,4 Hz, 1H), 9,28-9,29 (m, 1H).

Ejemplo Intermediario Int-21: {1-[4-(6-carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (Variante 2)

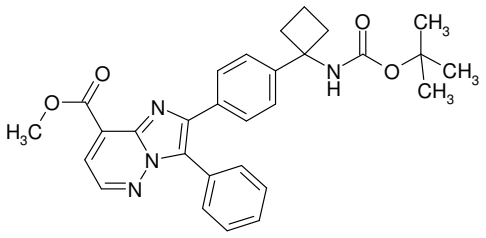


A una solución de {1-[4-(6-cloro-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó

de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-7.3 (0,54 g, 1,00 mmol) en una solución de amoníaco en MeOH (7 N; 5,7 mL, 40 mmol, 40 equiv.) en un autoclave se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) DCM (0,16 g, 0,20 mmol, 0,20 equiv). El autoclave se purgó con CO (aproximadamente 5 bar) tres veces, luego se presurizó con CO (5,2 bar), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente bajo atmósfera reducida (0,06 bar). El autoclave luego volvió a presurizarse con CO (5,9 bar a 20 °C), se calentó a 100 °C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. El material resultante se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar {1-[4-(6-carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,29 g, 57%): UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,29 min; m/z (intensidad rel) 514 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 512 (100, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-22:

2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo



A una solución de trifluorometansulfonato de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el

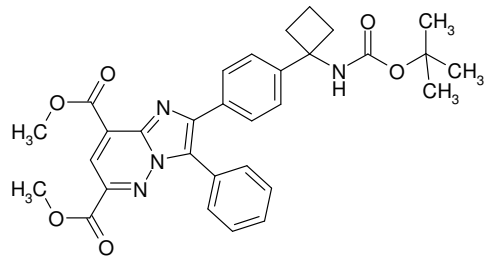
Ejemplo Intermediario Int-15 (0,15 g, 0,25 mmol) en MeOH (0,4 mL) y THF (0,04 mL) en un autoclave se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (0,040 g, 0,050 mmol, 0,20 equiv) y trietilamina (0,040 mL, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). El autoclave se purgó con CO (aproximadamente 5 bar) tres veces, luego se presurizó con CO (5,2 bar), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente bajo atmósfera reducida (0,06 bar). El autoclave luego volvió a presurizarse con CO (5,9 bar a 20 °C), se calentó a 100 °C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 2,5 min, gradiente hasta 70% hexano / 30% EtOAc 3,0 min, 70% hexano / 30% EtOAc 2,5 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 3,5 min, 50% hexano / 50% EtOAc 4,0 min, gradiente hasta 100% EtOAc 1,0 min, 100% EtOAc 5,8 min) para dar 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo (0,081 g, 63%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,46 min; m/z (intensidad rel) 499 (100, $(M+H)^+$), 997 (70, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 497 (20, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,36 (m ancho, 9H), 1,65-1,81 (s ancho, 1H), 1,86-2,02 (m ancho, 1H), 2,26-2,38 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,46-7,58 (m, 8H), 7,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J=4,7 Hz, 1H).

Ejemplo Intermediario Int-23:

2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxilato de dimetilo



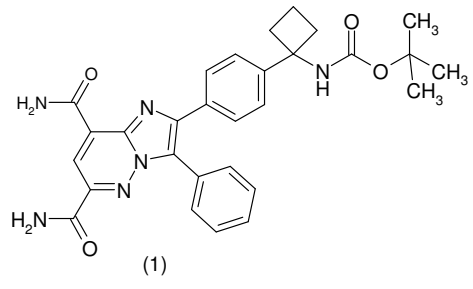
A una solución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6 (0,51 g, 0,80 mmol) en MeOH (1,3 mL) y THF (0,13 mL) en un autoclave se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (0,13 g, 0,16 mmol, 0,20 equiv) y trietilamina (0,12 mL, 0,88 mmol, 1,1 equiv.). El autoclave se purgó con CO (aproximadamente 5 bar) tres veces, luego se presurizó con CO (5,2 bar), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente bajo atmósfera reducida (0,06 bar). El autoclave luego volvió a presurizarse con CO (5,9 bar a 20 °C), se calentó a 100 °C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El material resultante se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxilato de dimetilo (0,45 g, 100%), que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,46 min; m/z (intensidad rel) 557

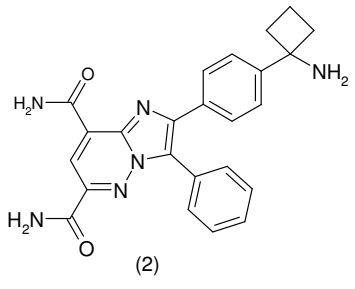
(100, $(M+H)^+$).

Ejemplo Intermediario Int-24:

{1-[4-(6,8-dicarbamoil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (1) y 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida (2, Variante 1)



(1)



(2)

Una solución de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxilato de dimetilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-23 (0,45 g, 0,81 mmol) en una solución de amoníaco en MeOH (7 N, 11,5 mL) se irradió en un aparato de microondas a 130 °C durante 90 min. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25g, 100% DCM 4,5 min, gradiente hasta 95% DCM / 5% MeOH 1,0 min, 95% DCM / 5% MeOH 5,0 min, gradiente hasta 90% DCM / 10% MeOH 1,0 min, 90% DCM / 10% MeOH 8,1 min, gradiente hasta 80% DCM / 20% MeOH 2,0 min, 80% DCM / 20% MeOH 8,2 min) para dar {1-[4-(6,8-dicarbamoil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,34 g, 8%) seguido por 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida (0,63 g, 18%).

{1-[4-(6,8-dicarbamoil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (1):

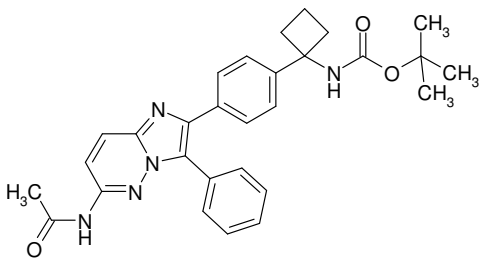
UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,28 min; m/z (intensidad rel) 527 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 525 (60, $(M-H)^-$).

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,02 min; m/z (intensidad rel) 410 (100 $(M+H-17)^+$), 427 (70, $(M+H)^+$), 853 (20, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 425 (100, $(M-H)^-$), 851 (10, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-25:

{1-[4-(6-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo

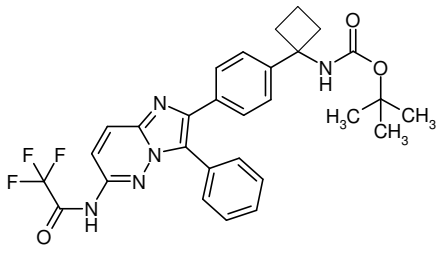


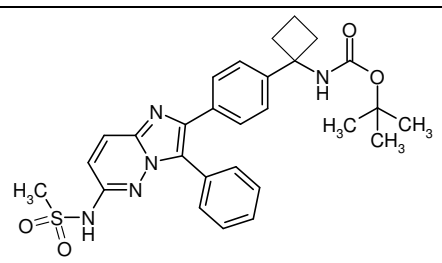
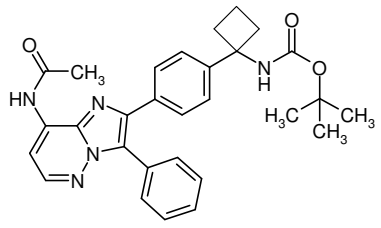
A una solución de {1-[4-(6-amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6.3 (0,10 g, 0,22 mmol) en DCM (4 mL) se agregó piridina (0,036 mL, 0,44 mmol, 2 equiv) y anhídrido acético (0,027 mL, 0,29 mmol, 1,3 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se agregó más anhídrido acético (0,042 mL, 0,44 mmol, 2,0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 h. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar {1-[4-(6-acetamido-3-

fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,11 g, 100%) que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,34 min; m/z (intensidad rel) 498 (100, $(M+H)^+$), 995 (60, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 496 (50, $(M-H)^-$), 993 (10, $(2M-H)^-$).

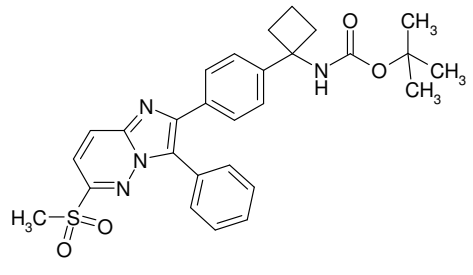
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo Intermediario Int-25 haciendo reaccionar {1-[4-(6-amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (Ejemplo Intermediario Int-6.3) o {1-[4-(8-amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (Ejemplo Intermediario Int-6.6) con el anhídrido apropiado

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-25.1	 [1-(4-{3-fenil-6-[(trifluoroacetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il}fenil)ciclobutil]carbamato de tert-butilo	Este material se usó sin caracterización.

Ejemplo Intermediario	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
Int-25.2	 [1-(4-{6-[(metilsulfonil)amino]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il}fenil)ciclobutil]carbamato de tert-butilo	Este material se usó sin caracterización.
Int-25.3	 {1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,47 min; m/z (intensidad rel) 498 (90, $(M+H)^+$), 995 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 496 (90, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-26:

(1-{4-[6-(metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo

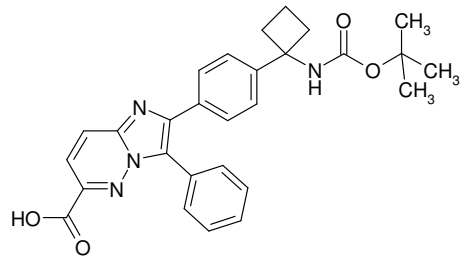


A una solución de (1-{4-[6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6.4 (0,10 g, 0,21 mmol) en cloroformo (4 mL) se agregó ácido meta-cloroperoxibenzoico (70% de pureza, 0,10 g, 0,42 mmol, 2,0 equiv) por porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se diluyó con DCM (10 mL). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de NaOH (2 N, 10 mL), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida para dar (1-{4-[6-(metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo (0,12 g, 100%) que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,38 min; m/z (intensidad rel) 519 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 517 (10, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-27:

ácido 2-(4-{1-[(tert-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico

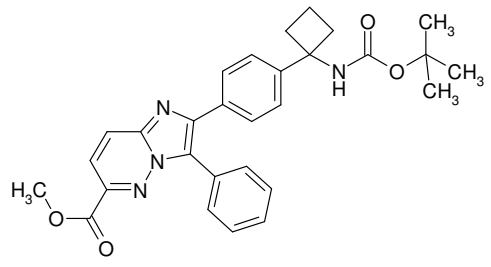


A una solución de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-4 (2,00 g, 3,90 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó una solución acuosa de NaOH (10%, 10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se ajustó a pH 4 usando una solución acuosa de HCl (2 N). Los cristales resultantes se recogieron, se lavó con agua, y se secó a 40 °C para dar ácido 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (1,50 g, 79%) que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,77 min; m/z (intensidad rel) 485 (100, $(M+H)^+$), 969 (40, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 439 (60 $(M-CO2H)^-$), 483 (100, $(M-H)^-$), 967 (20, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-28:

2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo



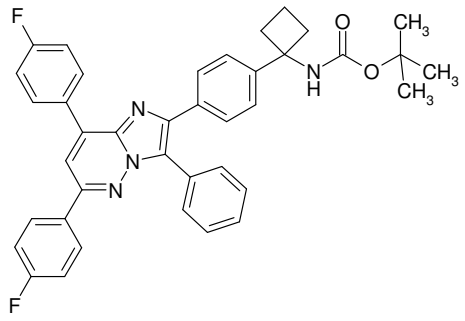
Una mezcla de ácido 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-27 (0,075 g, 0,16 mmol),

carbonato de cesio (0,15 g, 0,46 mmol, 3,0 equiv) y ioduro de metilo (0,020 mL, 0,31 mmol, 2,0 equiv) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, después de lo cual se agregó más ioduro de metilo (0,020 mL, 0,31 mmol, 2,0 equiv) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla resultante se trató con agua (25 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4 anh) y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,087 g, 113%) que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,46 min; m/z (intensidad rel) 499 (100, $(M+H)^+$), 997 (60, $(2M+H)^+$).

Ejemplo Intermediario Int-29:

(1-{4-[6,8-bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo

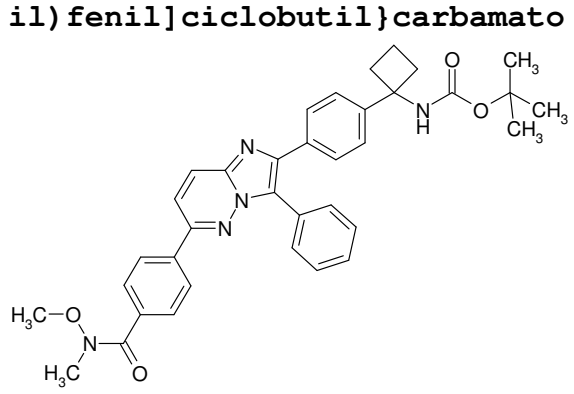


Una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6 (0,25 g, 0,42 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,12 g, 0,84 mmol, 2,0 equiv.), di-

cloruro de 1,1'- bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (0,034 g, 0,042 mmol, 0,1 equiv.) y carbonato de sodio (0,13 g, 1,25 mmol, 3,0 equiv) en una mezcla de agua (0,6 mL) y dioxano (4,5 mL) se irradió en un aparato de microondas a 110 °C durante 60 min. La mezcla de reacción resultante se agregó sobre agua (25 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaOH (2 N), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida para dar (1-{4-[6,8-bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo impuro (0,39 g) que se usó sin purificación adicional: UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,84 min; m/z (intensidad rel) 629 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 673 (100, $(M-H+HCO_2H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-30:

{1-[4-(6-{4-[metoxi(metil)carbamoil]fenil}-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo



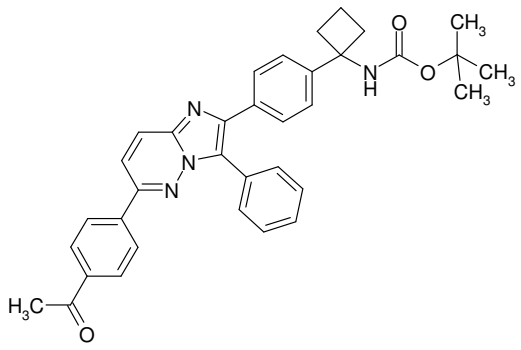
Una mezcla de ácido 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico que se preparó de manera análoga a la descrita

para el Ejemplo Intermediario Int-27 (0,40 g, 0,82 mmol), clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (0,12 g, 1,24 mmol, 1,5 equiv), PYBOP (0,54 g, 1,03 mmol, 1,25 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (0,9 mL, 4,95 mmol, 6,0 equiv) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron en forma secuencial con agua (25 mL) y una solución acuosa saturada de NaCl (25 mL), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El aceite marrón resultante (1,48 g) se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 3,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 6,0 min, 50% hexano / 50% EtOAc 6,5 min, gradiente hasta 10% hexano / 90% EtOAc 6,0 min, gradiente hasta 100% EtOAc 2,7 min, 100% EtOAc 4,5 min) para dar {1-[4-(6-{4-[metoxi(metil)carbamoil]fenil}-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,25 g, 57%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,40 min; m/z (intensidad rel) 528 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 526 (10, $(M-H+HCO_2H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-31:

(1-{4-[6-(4-acetilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo



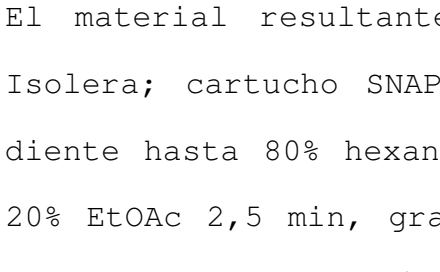
A una solución de {1-[4-(6-{4-[metoxi(metil)carbamoil]fenil}-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-30 (0,25 g, 0,47 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se agregó cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,40 mL, 1,19 mmol, 2,5 equiv) por porciones a través de un septum. La mezcla resultante se agitó a 0 °C y a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó más cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,16 mL, 0,48 mmol, 1,0 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. La mezcla resultante se agregó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El aceite amarillo resultante (0,23 g) se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 2,0 min, 50% hexano / 50% EtOAc 2,0 min, gradiente hasta 100% EtOAc 5,0 min, 100% EtOAc 21,0 min) para dar (1-{4-[6-(4-acetilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo (0,053 g,

23%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,51 min; m/z (intensidad rel) 483 (100, $(M+H)^+$), 965 (80, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 481 (10, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-32:

{1-[4-(3-fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de tert-butilo

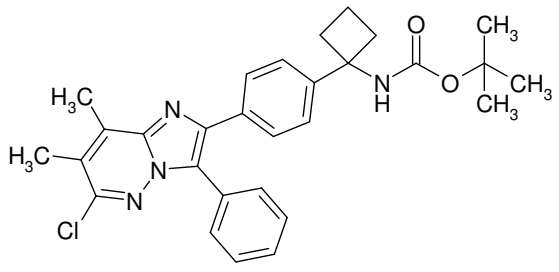


A una mezcla de {1-[4-(6-cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-14.6 (0,136 g, 0,26 mmol) y paladio sobre carbono 5% (0,026 g) en DMF (1 mL) se agregó una solución de formiato de sodio (0,18 g, 2,6 mmol, 10,0 eq) en agua (0,4 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h, se diluyó con MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se filtró a través de un filtro de membrana y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 4,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 2,5 min, gradiente hasta 70% hexano / 30% EtOAc 2,5 min, 70% hexano / 30% EtOAc 9,6 min) para dar {1-[4-(3-fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-

il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,12 g, 93%): UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,65 min; m/z (intensidad rel) 483 (100, $(M+H)^+$), 965 (60, $(M+H)^+$) ; ES- m/z (intensidad rel) 481 (10, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermediario Int-32:

{1-[4-(6-cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo

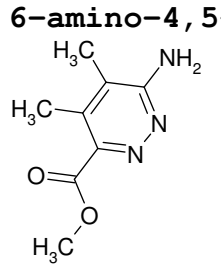


Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A] (237 mg, ~80% de pureza, 0,430 mmol, 1,0 eq), 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (Nro. CAS 76593-36-7, 67,2 mg, 0,430 mmol, 1,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (70 µL, 0,430 mmol, 1,0 eq) en butironitrilo (2,6 mL) se calentó durante 17 horas a 125 °C. Al enfriarse la mezcla se particionó entre DCM y agua, se agitó enérgicamente y se filtró a través de un filtro de papel recubierto en silicona. El material filtrado se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/EtOAc 9/1-> hexano/EtOAc 3/2) para dar 185 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,68 min; m/z = 504 $(M+H)^+$.

Ejemplo Intermediario Int-33:

6-amino-4,5-dimetilpiridazin-3-carboxilato de metilo

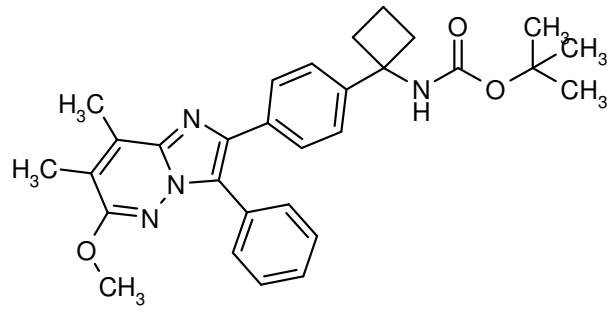


Una mezcla de 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (CAS-Nr,76593-36-7, 1,00 g, 6,35 mmol, 1,0 eq), dicloruro de [1,1,-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II) (1,04 g, 1,27 mmol, 0,2 eq) y trietilamina (973 µL, 6,98 mmol, 1,1 eq) se colocó en un autoclave de 90 mL y se disolvió en 11,3 mL de MeOH/THF (10/1). El autoclave se purgó con monóxido de carbono (3x) y luego volvió a presurizarse con monóxido de carbono hasta 9 bar. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El monóxido de carbono se liberó y el autoclave luego se desgasificó usando alto vacío. El autoclave se presurizó nuevamente hasta 9 bar con monóxido de carbono y luego se calentó a 100°C. En el transcurso de la reacción, se observó consumo de monóxido de carbono (disminución de la presión de CO). El autoclave se enfrió a temperatura ambiente, y después de liberar el monóxido de carbono se purgó con gas inerte. La mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: DCM-> DCM/etanol 95/5) para dar 1,28 g (95% de rendimiento) del compuesto del título con 85% de pureza (UPLC, área-%).

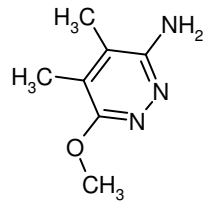
UPLC-MS (Método 2): Rt = 0,62 min; m/z = 182 $(M+H)^+$.

Ejemplo Intermediario Int-34:

{1-[4-(6-metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo



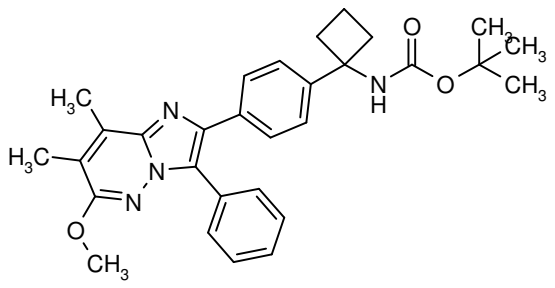
Paso 1: 6-Metoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina



Se calentó 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (Nro. CAS 76593-36-7, 500 mg, 3,17 mmol, 1,0 eq) en 14,51 mL de una solución 25% (p/p) de metilato de sodio en MeOH durante 1 h a 130 °C en un horno de microondas de modo único. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4 anh.). Los componentes volátiles se eliminaron usando un evaporador rotativo y la mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho NH2 SNAP de 25 g: hexano-> hexano/EtOAc 1/1) para dar 250 mg (49% de rendimiento) del compuesto del título.

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 5,49 (s, 3H), $N\underline{H}_2$ no asignado.

Paso 2: {1-[4-(6-metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo

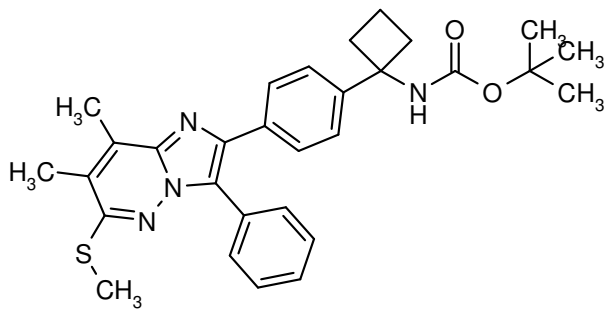


Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A] (391 mg, ~80% de pureza, 0,710 mmol, 1,0 eq), 6-metoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-34, Paso 1, 108 mg, 0,710 mmol, 1,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (140 µL, 0,780 mmol, 1,1 eq) en butironitrilo (4,9 mL) se calentó durante 3 horas a 120 °C. Al enfriarse la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/EtOAc 9/1-> hexano/EtOAc 2/3) para dar 105 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,68 min; m/z = 499 $(M+H)^+$.

Ejemplo Intermediario Int-35:

(1-{4-[7,8-dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert-butilo*



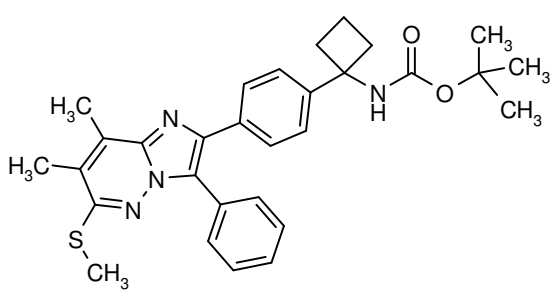
Paso 1: 4,5-Dimetil-6-(metilsulfanil)piridazin-3-amina



Se calentaron 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (Nro. CAS 76593-36-7, 400 mg, 2,54 mmol, 1,0 eq) y metantiolato de sodio (196 mg, 2,79 mmol, 1,1 eq) en 10,4 mL de etanol durante 1 h a 130 °C en un horno de microondas de modo único. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro Whatman y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: DCM/etanol 95/5 -> DCM/etanol 4/1) para dar 182 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título con 50% de pureza (UPLC, área-%).

UPLC-MS (Método 2): Rt = 0,76 min; m/z = 170 $(M+H)^+$.

Paso 2: (1-{4-[7,8-dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo



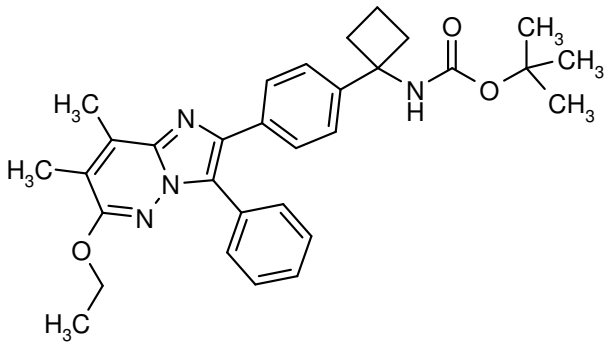
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario

Int-1-A] (540 mg, ~80% de pureza, 0,970 mmol, 1,0 eq), 4,5-dimetil-6-(metilsulfanil)-piridazin-3-amina (que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-35, Paso 1, 181 mg, ~50% de pureza, 1,07 mmol, 1,1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (170 µL, 0,970 mmol, 1,1 eq) en butironitrilo (4,7 mL) se calentó durante 4 horas a 125 °C. Al enfriarse la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar 105 mg (19% de rendimiento) del compuesto del título.

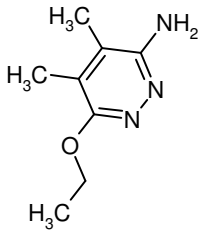
UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,74 min; m/z = 516 $(M+H)^+$.

Ejemplo Intermediario Int-36:

{1-[4-(6-etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo



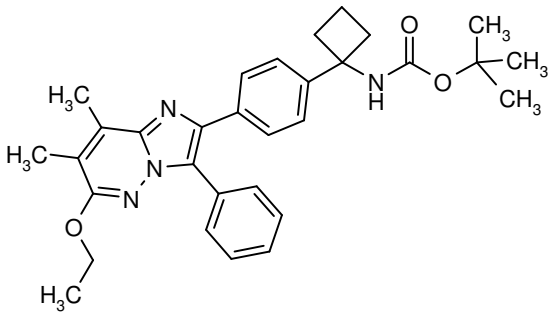
Paso 1: 6-Etoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina



Se calentaron 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (Nro. CAS 76593-36-7, 500 mg, 3,17 mmol, 1,0 eq) y etanolato de sodio en etanol (16 mL, 21 p/p-%, 53,9 mmol, 17 eq) durante

2 h a 130 °C en un horno de microondas de modo único. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro Whatman y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera;cartucho NH2 de 28 g: hexano -> hexano/EtOAc 1/1) para dar 267 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título. UPLC-MS (Método 2): Rt = 0,78 min; m/z = 168 $(M+H)^+$.

Paso 2: {1-[4-(6-etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo



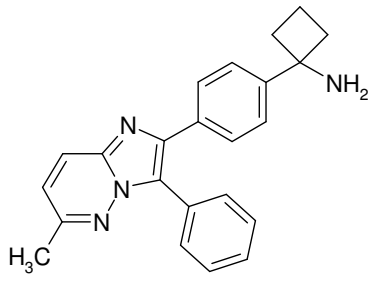
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo crudo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1-A] (300 mg, ~80% de pureza, 0,540 mmol, 1,0 eq), 6-etoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-36, Paso 1, 124 mg, ~80% de pureza, 0,590 mmol, 1,1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (100 µL, 0,590 mmol, 1,1 eq) en butironitrilo (3,3 mL) se calentó durante 3,5 horas a 125 °C. Al enfriarse la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC preparativa (Bio-

tage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano/EtOAc 9/1 -> hexano/EtOAc 1/1) para dar 220 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,74 min; m/z = 514 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1:

1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutan-amina



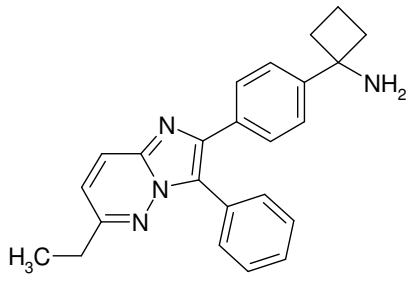
A una mezcla de {1-[4-(6-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-1 (200 mg, 0,440 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,2 mL) y metanol (1,8 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (2,2 mL, 8,80 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó durante durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cristalización a partir de éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar 130 mg (83% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,20 min; m/z = 355,68 (M+H).

1H-RMN (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,96 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,70-2,84 (m, 2H), 7,49 - 7,65 (m, 7H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), $N\underline{H}_2$ no asignado.

Ejemplo 2:

1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina



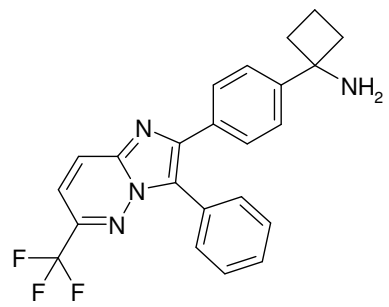
A una mezcla de {1-[4-(6-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-2 (300 mg, 0,608 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,9 mL) y MeOH (2,5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (3,0 mL, 12,2 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó durante durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cristalización a partir de éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar 119 mg (52% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 4): Rt = 1,37 min; m/z = 369,29 (M+H).

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,18 (t, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,82-2,20 (m, 5H), 2,25-2,39 (m, 2H), 2,73 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,39 - 7,56 (m, 7H), 8,06 (d, 1H).

Ejemplo 3:

1-{4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}-ciclobutan-amina



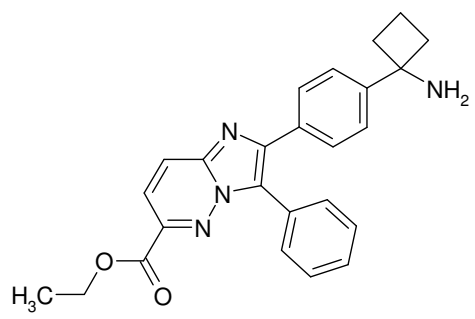
A una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-3 (680 mg, 1,177 mmol, 1,0 eq) en DCM (7,6 mL) y metanol (4,8 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (5,9 mL, 23,5 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó durante durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N) y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cristalización a partir de éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar 440 mg (92% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 4): Rt = 1,40 min; m/z = 393,58 $(M-NH_2)^+$.

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 1H), 1,85-2,25 (m, 5H), 2,27-2,39 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,45 - 7,61 (m, 7H), 7,67 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 4:

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo

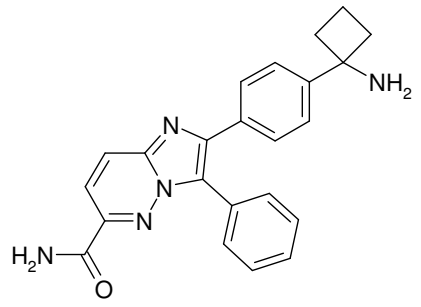


A una mezcla de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-4 (0,96 g, 1,87 mmol) en DCM (12,0 mL) y metanol (7,6 mL) se agregó una solución de ácido clorhídrico en dioxano 4 M (9,4 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La reacción se repitió usando 2,5 g del carbamato y el producto crudo de ambas reacciones se combinó. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice (gradiente de elución: 95:5 DCM:etanol hasta 8:2 DCM:etanol) para dar dos fracciones del compuesto del título (0,8 g, 88% de pureza & 1,6 g, 93% de pureza).

UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,97 min; m/z = 413,44 (M+H).

Ejemplo 5:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida



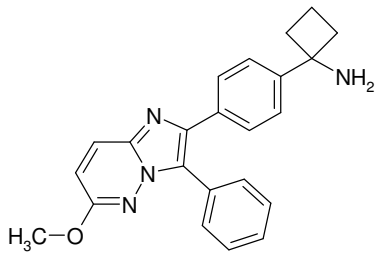
Una mezcla de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 4, (1,00 g, 93% de pureza) y amoníaco (17,3 mL de una solución 7M en metanol) se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 5 horas. Los componentes volátiles se eliminaron mediante destilación bajo presión reducida. La cristalización desde metanol/éter diisopropílico dio el compuesto del título (672 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 0,99 min; m/z = 366,59 ($M-NH_2$).

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 8,26 (d, 1H), 7,87 (s ancho, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 - 7,63 (m, 2H), 7,55 - 7,57 (m, 3H), 7,44 - 7,53 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 2,29 - 2,36 (m, 2H), 1,89 - 2,06 (m, 5H), 1,55 - 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 6:

1-[4-(6-Metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutan-amina



A una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-5 (550 mg, 1,17 mmol) en DCM (7,5 mL) y MeOH (0,8 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5,8 mL, 23,4 mmol, 20,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: 100% DCM 3,5 min., gradiente hasta 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 3,5 min., gradiente hasta 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 4,5 min.) para dar 1-[4-(6-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (379 mg, 83% de rendimiento):

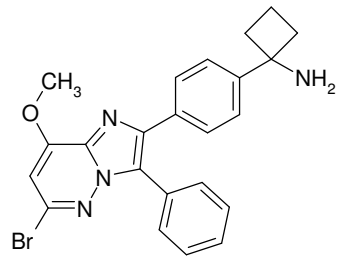
UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,28 min; m/z (intensidad rel) 371 (95, $(M+H)^+$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,52-1,66 (m, 1H), 1,87-2,08 (m, 3H), 2,05-2,28 (m ancho, 2H), 2,28-2,38 (m, 2 H), 3,79 (s, 3H), 6,91 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,40-

7,53 (m, 3H), 7,49 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,57 (ddm, J=8,3, 1,5 Hz, 2H), 8,05 (d, J=9,6 Hz).

Ejemplo 7:

1-[4-(6-Bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



A una solución de (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxi-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-7 (100 mg, 0,18 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó ácido trifluorometansulfónico (0,61 mL, 1,8 mmol, 10,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g: 100% DCM 4,0 min., gradiente hasta 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 3,5 min., gradiente hasta 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 3,5 min., gradiente hasta 80% DCM /20% MeOH 6 min., 80% DCM /20% MeOH 4,7 min.) para dar un material (40 mg) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (sistema de

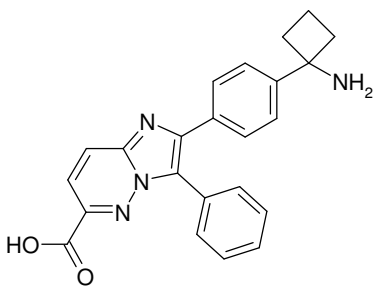
autopurificación Waters equipado con bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424 y SQD 3001 usando una columna Xselect CSH C18 5 µM 100x30 mm; 60% agua con 1% HCO_2H / 40% metanol 1 min., gradiente hasta 10% agua con 1% HCO_2H / 90% metanol 7 min) para dar 1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (15 mg, 18%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,32 min; m/z (intensidad rel) 432 (95, $(M+H-17)^+$), 449 (60, $(M+H)^+$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,65 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,45-7,54 (m, 7H).

Ejemplo 8:

ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico



A una solución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 4 (260 mg, 0,63 mmol) en metanol (1,5 mL) se agregó hidróxido de sodio acuoso (3N, 0,63 mL, 1,89 mmol, 3,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada, se acidificó levemente con ácido cítrico acuoso (10%), y se lavó con DCM (3 x

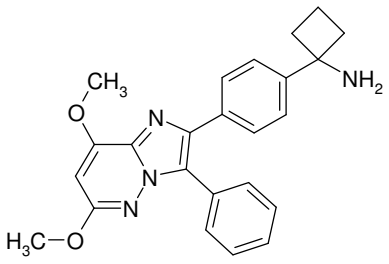
25 mL). La fase acuosa se basificó y se ajustó el pH a 4 usando ácido clorhídrico (1N). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar 218 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 1): Rt = 0,71 min; m/z (ES_{neg}) = 383 $(M-H)^-$.

1H-RMN (DMSO-d_6, + 1 drop TFA-d): δ [ppm] 1,77 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 2,40-2,64 (m, 4H, parcialmente oscurecido por la señal del solvente), 7,40-7,60 (d, 7H), 7,68 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (m, 1H).

Ejemplo 9:

1-[4-(6,8-Dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



A una solución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-7 (0,18 g, 0,37 mmol) en metanol (2,2 mL) y DCM (3,5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,8 mL, 7,3 mmol, 20,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4)

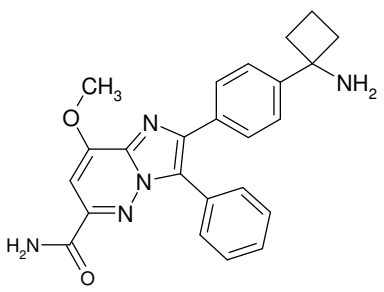
y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% DCM 6,0 min., gradiente hasta 95% DCM /5% MeOH 4 min., 95% DCM /5% MeOH 5 min., gradiente hasta 90% DCM /10% MeOH 3,5 min.) para dar 1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,11 g, 79%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,31 min; m/z (intensidad rel) 384 (100, $(M+H-17)^+$), 401 (70, $(M+H)^+$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,52-1,65 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 5H), 2,27-2,38 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,51-7,56 (m, 2H).

Ejemplo 10:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida



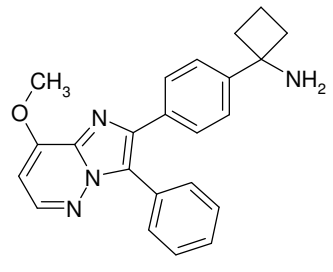
A una solución de 2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilamida que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-10 (0,095 g, 0,18 mmol) en MeOH (1 mL) y DCM (1,8 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,9 mL, 3,7 mmol, 20,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura am-

biente durante 3 días. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando HPLC preparativa (sistema de autopurificación Waters equipado con bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424 y SQD 3001 usando una columna Xselect CSH C18 5 µM 100x30 mm; 60% agua con 1% HCO_2H / 40% MeOH 1 min., gradiente hasta 10% agua con 1% HCO_2H / 90% MeOH 7 min) para dar 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida (0,020 g, 31%): UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,03 min; m/z (intensidad rel) 397 (100, $(M+H-17)^+$), 414 (50, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 412 (70, $(M-H)^-$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,53-1,66 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 5H), 2,12 (s ancho, 2H). 2,28-2,38 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,56 (m, 6H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,82 (s ancho, 1H).

Ejemplo 11:

1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclo-butanamina



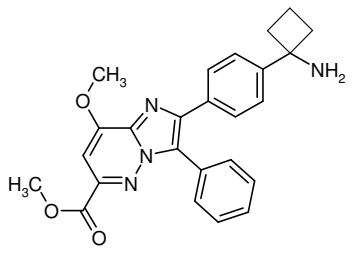
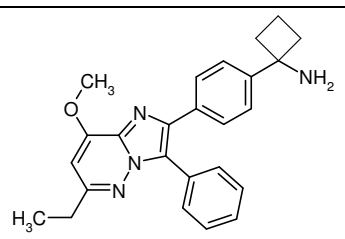
A una solución de {1-[4-(8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-

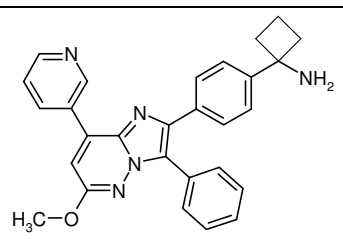
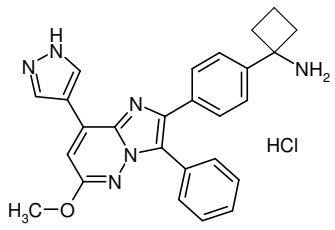
b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-11 (0,055g, 0,12 mmol) en una mezcla de MeOH (0,7 mL) y DCM (1,1 mL) se agregó una solución acuosa concentrada de HCl (aproximadamente 12 N, 0,6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h, luego se volcó sobre agua helada (15 mL). La mezcla resultante se basificó con una soluciónde NaOH 2 N, luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante (34 mg) se purificó usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipado con 2 x bombas preparativas, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5µm 100x30 mm; gradiente desde 70% agua con 0,2% NH_3 / 30% CH_3CN hasta 40% agua con 0,2% NH_3 / 60% CH_3CN a lo largo de 17,5 min, gradiente desde 40% agua con 0,2% NH_3 / 60% CH_3CN hasta 100% CH_3CN a lo largo de 2,5 min) para dar 1-[4-(8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,021 g, 48% de rendimiento): UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,18 min; m/z (intensidad rel) 371 (30, $(M+H)^+$).

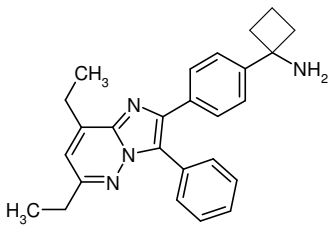
1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,52-1,65 (m, 1H), 1,87-2,13 (m, 5H), 2,12 (s ancho, 2H). 2,28-2,37 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 6,73 (d, J=5,7 Hz 1H), 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,43-7,50 (m, 5H), 7,53, (d, J=8,7 Hz, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 11 haciendo reaccionar los intermediarios carbamato

correspondientes con una solución acuosa concentrada de HCl

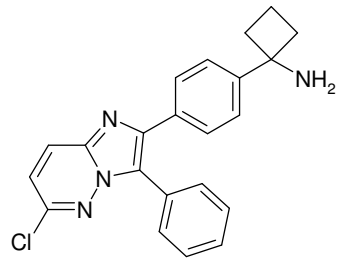
Ejemplo	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
12	 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,21 min; m/z (intensidad rel) 429 (70, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,64 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 4H), 2,12 (s ancho, 2H). 2,30-2,36 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,46-7,55 (m, 7H).
13	 1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,34 min; m/z (intensidad rel) 399 (50, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,53-1,65 (m, 1H), 1,87-2,10 (m, 5H), 2,27-2,37 (m, 2H), 2,68 (q, J=7,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H),

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		7,42-7,52 (m, 7H).
14	 1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,41 min; m/z (intensidad rel) 431 (100, $(M+H-17)^+$), 448 (70, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,65 (m, 1H), 1,87-2,20 (m, 5H), 2,29-2,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,54 (m, 5H), 7,58-7,63 (m, 3H), 8,70-8,77 (m, 2H), 9,50 (dm, J=2,2 Hz, 1H).
15	 sal de HCl de 1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,34 min; m/z (intensidad rel) 420 (100, $(M+H-17)^+$), 437 (50, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,56-1,64 (m, 1H), 1,89-2,12 (m, 4H), 2,33-2,38 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,23 (s, 1H),

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		7,36-7,41 (m, 3H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,54-7,62 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 8,60-8,93 (m ancho, 2H).
16	 1-[4-(6,8-Dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,52 min; m/z (intensidad rel) 380 (90, $(M+H-17)^+$), 397 (100, $(M+H)^+$). 1H-RMN (CD_3OD): δ [ppm] 1,33 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,47 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,57-2,63 (m, 2H), 2,85 (q, J=7,6 Hz, 2H), 3,14 (qd, J=7,6, 1,0 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 5H), 7,55 (dd, J=7,9, 1,3 Hz), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2 H).

Ejemplo 17:

1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutan-amina



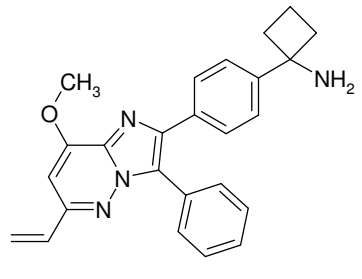
A una solución de {1-[4-(6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6.2 (0,075 g, 0,15 mmol) en MeOH (0,65 mL) y DCM (1,0 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,8 mL, 3,2 mmol, 20,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada (50 mL), se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se recristalizó usando éter diisopropílico para dar 1-[4-(6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,040 g, 68%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,32 min; m/z (intensidad rel) 358 (100, $(M+H-17)^+$), 375 (60, $(M+H)^+$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,52-1,65 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 3H), 2,16 (s ancho, 2H). 2,27-2,37 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,48-7,56 (m, 7H), 8,25 (d, J=9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 18:

1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina

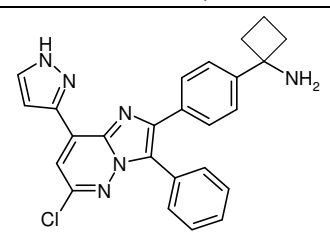


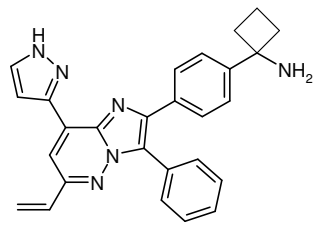
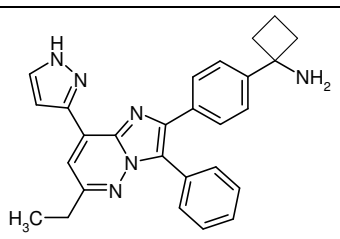
A una solución de {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-12 (40 mg, 0,081 mmol) en dioxano (1,7 mL) se agregó ácido trifluorometansulfónico (0,61 mL, 1,8 mmol, 10,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% DCM 3,0 min., gradiente hasta 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 2,5 min., gradiente hasta 90% DCM /10% MeOH 3 min., 90% DCM /10% MeOH 3,5 min.) para dar 1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,022 g, 70%):

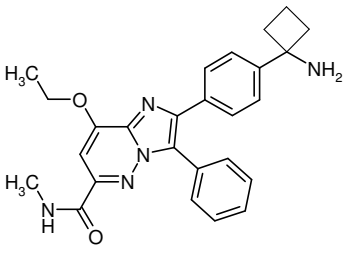
UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,32 min; m/z (intensidad rel) 380 (95, $(M+H-17)^+$), 397 (70, $(M+H)^+$).

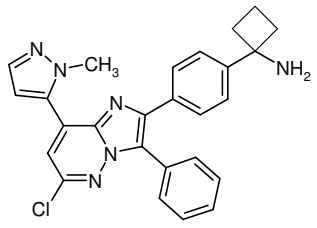
1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,54-1,64 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 5,63 (d, J=11,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J=17,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=17,7, 11,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,42-7,53 (m, 8H).

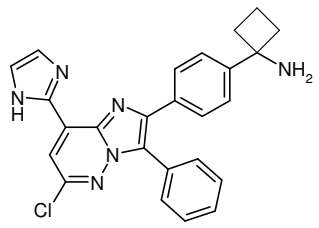
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 18 haciendo reaccionar los intermediarios carbamato correspondientes con ácido trifluorometansulfónico

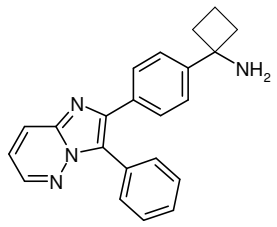
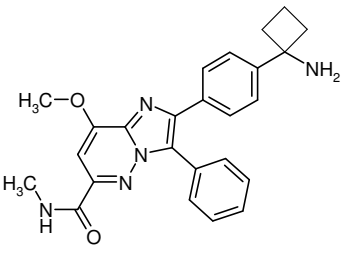
Ejemplo	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
19	 1-{4-[6-Cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,39 min; m/z (intensidad rel) 424 (90 $(M+H-17)^+$), 441 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 438 (100, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,97 (d, J=2 Hz, 1H).

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
20	 1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,39 min; m/z (intensidad rel) 416 (90 $(M+H-17)^+$), 433 (100, $(M+H)^+$), 865 (10 $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 431 (100, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,53-1,67 (m, 1H), 1,88-2,21 (m, 5H), 2,29-2,39 (m, 3H), 5,66 (d, J=11,1 Hz, 1H), 6,24 (d, J=17,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=17,7, 11,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,47-7,57 (m, 5H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 8,03 (s, 1H).
21		UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,42 min; m/z (intensidad rel) 418 (90

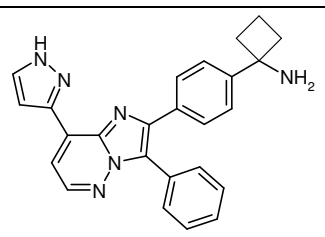
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	1-{4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	(M+H-17)$^+$), 435 (100, (M+H)$^+$), 891 (10 (2M+Na)$^+$); ES- m/z (intensidad rel) 433 (100, (M-H)$^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,23 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 3H), 2,31-2,38 (m, 2H), 2,79 (q, J=7,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,57 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (s ancho, 1H)), 7,91 (s ancho, 1H).
22	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,17 min; m/z (intensidad rel) 425 (100 (M+H-17)$^+$), 442 (70, (M+H)$^+$), 883 (30 (2M+H)$^+$); ES- m/z (intensidad rel) 440 (60, (M-H)$^-$).

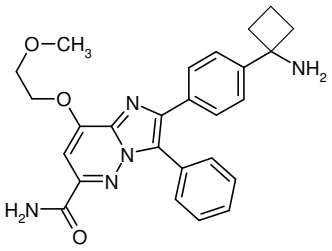
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	b]piridazin-6-carboxamida	1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,47 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 6H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J=4,6 Hz, 3H), 4,45 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,53 (m, 6H), 7,55-7,59 (m, 2H), 8,09 (q, J=4,8 Hz, 1H).
23	 1-{4-[6-Cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,39 min; m/z (intensidad rel) 438 (100 $(M+H-17)^+$), 455 (40, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,70-1,82 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal del solvente), 4,06 (s, 3H), 7,01 (d, J=2,0

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,51-7,57 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 3H).
24	 1-{4-[6-Cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,33 min; m/z (intensidad rel) 424 (100 $(M+H-17)^+$), 441 (70, $(M+H)^+$), 881 (20, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,54-1,66 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 3H), 2,29-2,39 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,50-7,57 (m, 4H), 7,60 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,51 (t, J=1,4 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).

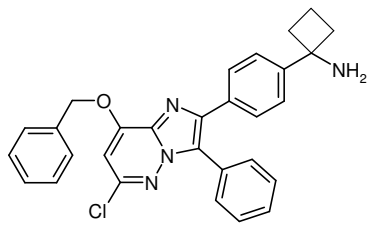
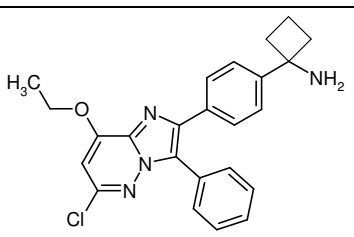
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
25	 1-[4-(3-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,06 min; m/z (intensidad rel) 324 (100 $(M+H-17)^+$), 341 (40, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 339 (100, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,67 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 3H), 2,29-2,39 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 7,25 (dd, J=9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,16 (dd, J=9,2, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=4,5, 1,7 Hz, 1H).
26	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,15 min; m/z (intensidad rel) 411 (80 $(M+H-17)^+$), 427 (60, $(M+H)^+$), 853 (70, $(2M+H)^+$); ES- m/z (in-

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	8-metoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	tensidad rel) 425 (40, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,65 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 5H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H), 4,34 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,46-7,53 (m, 5H), 7,58 (dm, J=8,3 Hz, 2H), 8,10 (q, J=4,8 Hz, 1H).

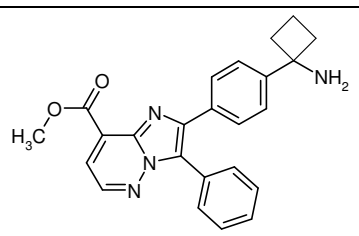
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
27	 1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,25 min; m/z (intensidad rel) 390 (100 $(M+H-17)^+$), 407 (80, $(M+H)^+$), 813 (10, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 405 (100, $(M-H)^-$), 811 (10, $(2M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ

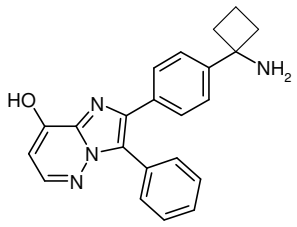
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		[ppm] 1,54-1,67 (m, 1H), 1,87-2,17 (m, 5H), 2,29-2,38 (m, 2H), 7,40 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,46-7,57 (m, 5H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,93, s ancho, 1H), 8,46 (d, J=4,7 Hz, 1H).
28	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,07 min; m/z (intensidad rel) 441 (90 $(M+H-17)^+$), 458 (100, $(M+H)^+$), 915 (30, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 456 (100, $(M-H)^-$), 913 (10, $(2M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,56-1,68 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 4H), 2,29-2,39 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 4,51-4,56 (m, 2H),

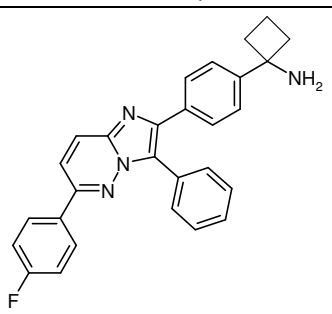
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		7,16 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,61 (m, 9H), 7,82 (s ancho, 1H).

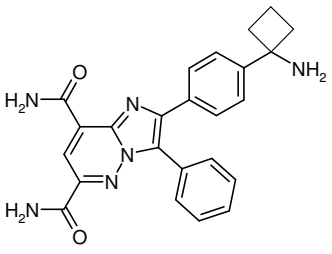
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
29	 1-{4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,52 min; m/z (intensidad rel) 464 (100 $(M+H-17)^+$), 481 (80, $(M+H)^+$), 961 (50, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,40-7,56 (m, 13H).
30	 1-[4-(6-Cloro-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,39 min; m/z (intensidad rel) 402 (100 $(M+H-17)^+$), 419 (80, $(M+H)^+$), 837 (10,

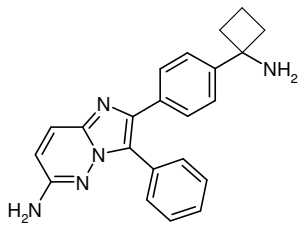
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	(2M+H)$^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 5H), 2,27-2,36 (m, 2H), 4,43 (q, J=7,2 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44-7,54 (m, 7H).

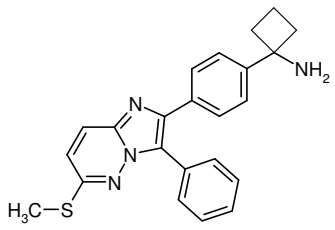
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
31	 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,22 min; m/z (intensidad rel) 382 (80 (M+H-17)$^+$), 399 (100, (M+H)$^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,68 (m, 1H), 1,86-2,10 (m, 3H), 2,29-2,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,39 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 5H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J=4,5 Hz,

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		1H), 8,58 (d, J=4,5 Hz, 1H).
32	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ol	UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,69 min; m/z (intensidad rel) 340 (70 $(M+H-17)^+$), 357 (100, $(M+H)^+$), 713 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 355 (80, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,67-1,81 (m, 1H), 2,03-2,19 (m, 1H), peak obscured por la señal del solvente, 5,84 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,35-7,50 (m, 7H), 7,74 (d, J=5,8 Hz, 1H).

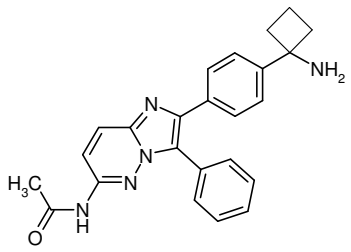
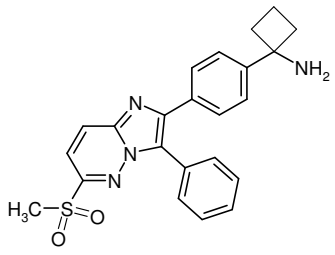
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
33	 1-{4-[6-(4-Fluorofenil)-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,05 min; m/z (intensidad rel) 418 (40 $(M+H-17)^+$), 435 (20, $(M+H)^+$); ES- m/z (in-

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	tensidad rel) 479 (80, $(M-H+HCO_2H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,69 (m, 1H), 1,86-2,12 (m, 3H), 2-31-2,41 (m, 2H), 5,84 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,45-7,63 (m, 7H), 7,85 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,9, 5,5 Hz, 2H), 8,25 (d, 9,4 Hz, 1H).
34	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida (Variante 2)	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,03 min; m/z (intensidad rel) 410 (90 $(M+H-17)^+$), 427 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 425 (30, $(M-H)^-$), 851 (10, $(2M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,56-1,72 (m, 1H), 1,92-2,04 (m,

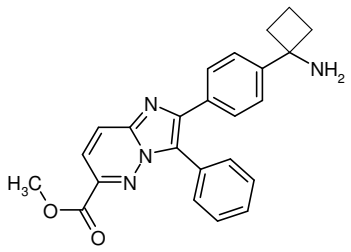
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		1H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H parcialmente oscurecido por la señal del solvente), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 5H), 7,96 (s ancho, 1H), 8,20 (d, J=2,6 Hz, 2H), 8,47 (s ancho, 1H), 9,17 (s ancho, 1H).
35	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,05 min; m/z (intensidad rel) 339 (70 $(M+H-17)^+$), 356 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 337 (30, $(M-H-17)^-$), 851 (10, $(2M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,30-2,48 (m, 2H), 6,27 (s, 2H),

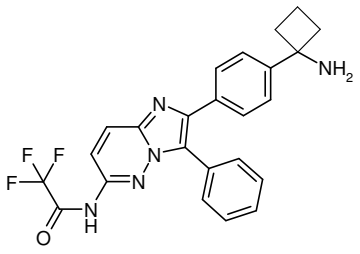
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		6,64 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 7H), 7,75 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,27 (s an-cho, 0,5 H).
36	 1-{4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,39 min; m/z (intensidad rel) 370 (100 $(M+H-17)^+$), 387 (80, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,53-1,66 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 7,18 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,59 (m, 7H), 7,98 (d, J=9,4 Hz, 1H).

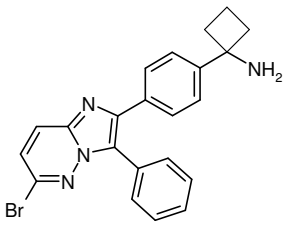
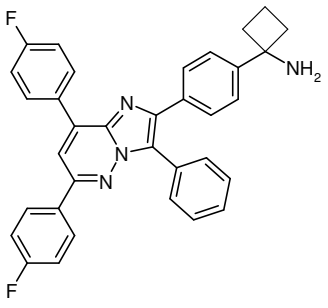
5

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
37	 N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}acetamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,08 min; m/z (intensidad rel) 381 (80 $(M+H-17)^+$), 398 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 396 (100, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,53-1,67 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,28-2,39 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,54 (m, 7H), 7,92 (d ancho, J=9,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,8 Hz, 1H), 10,69 (s ancho, 1H).
38	 N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,13 min; m/z (intensidad rel) 402 (100 $(M+H-17)^+$), 419 (60, $(M+H)^+$), 837 (10, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,65-1,80 (m,

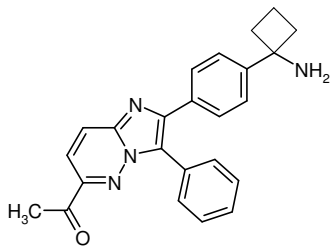
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	il]fenil}ciclobutanamina	1H), 1,98-2,13 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 7,16 (s ancho, 2H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,51-7,62 (m, 5H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,77 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J=9,4 Hz, 1H).

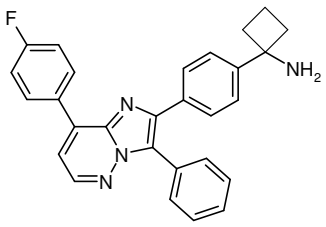
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
39	 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,22 min; m/z (intensidad rel) 382 (100 $(M+H-17)^+$), 399 (50, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,60-1,75 (m, 1H), 1,93-2,08 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 2H), peak obscured por la señal del solvente, 3,86 (s,

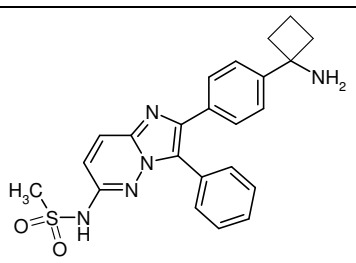
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		3H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 5H), 7,62 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J=9,4 Hz, 1H).
40	 N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,2,2-trifluoroacetamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,70 min; m/z (intensidad rel) 435 (100 $(M+H-17)^+$), 452 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 450 (100, $(M-H)^-$). 1H-RMN (CD_3OD): δ [ppm] 1,82-1,90 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 2H), 6,80 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,52 (dm, J=7,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,8 Hz, 1H).

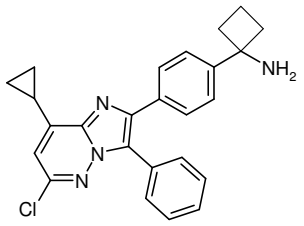
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
41	 1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,33 min; m/z (intensidad rel) 402 (100 $(M+H-17)^+$), 419 (80, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,62-1,69 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 7H), 8,19 (d, J=9,4 Hz, 1H).
42	 1-{4-[6,8-Bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,74 min; m/z (intensidad rel) 512 (100 $(M+H-17)^+$), 529 (90, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,62-1,69 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 7,40 (t, J=8,7

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,59 (t, J=7,53 Hz, 2H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,69 (2, J=7,2 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (dd, J=9,0, 5,7 Hz, 2H), 8,69 (dd, J=9,0, 5,7 Hz, 2H).

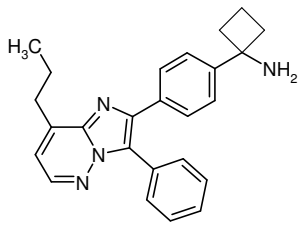
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
43	 1-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}etanona	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,28 min; m/z (intensidad rel) 366 (100 $(M+H-17)^+$), 383 (90, $(M+H)^+$), 765 (5, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,62-1,70 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 2H), 2,56 (s, 3H),

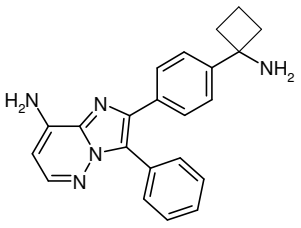
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		7,46 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 4H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1H).
44	 1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,53 min; m/z (intensidad rel) 418 (100 $(M+H-17)^+$), 435 (80, $(M+H)^+$).

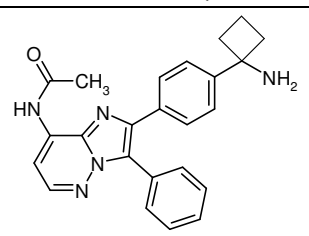
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
45	 N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}metansulfonamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,69 min; m/z (intensidad rel) 417 (100 $(M+H-17)^+$), 434 (80, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 432 (100, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,64-1,81 (m,

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 2H), peak obscured por la señal del solvente, 6,60 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 7,53-7,61 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 4H), 7,67 (d, J=9,6 Hz, 1H).
46	 1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,53 min; m/z (intensidad rel) 398 (100 $(M+H-17)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,23-1,30 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 1,6H, parcialmente oscurecido por la señal del solvente), 2,56-2,64 (m, 1,9H, parcialmente oscurecido

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		por la señal del sol-vente), 7,01 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 2H).

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
47	 1-[4-(3-Fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,44 min; m/z (intensidad rel) 366 (80 $(M+H-17)^+$), 383 (100 $(M+H-17)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,84 (aparente sext, J=7,6 Hz, 2H), 1,90-2,09 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,99 (q, J=7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,37 (d,

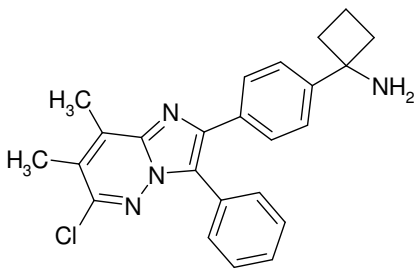
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,57 (m, 8H).
48	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,13 min; m/z (intensidad rel) 339 (70 $(M+H-17)^+$), 356 (100 $(M+H-17)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 354 (20, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,54-1,65 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,28-2,38 (m, 2H), 6,13 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39-7,49 (m, 5H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J=5,5 Hz, 1H).

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
49	 N-{2-[4-(1-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,23 min; m/z (intensidad rel) 381 (100 $(M+H-17)^+$), 398 (100

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}acetamida	(M+H-17)$^+$); ES- m/z (intensidad rel) 396 (100, (M-H)$^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,53-1,66 (m, 1H), 1,88-2,15 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,59 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J=5,3 Hz, 1H).

Ejemplo 50:

1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



A una mezcla de {1-[4-(6-cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-32 (179 mg, 0,360 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,29 mL) y

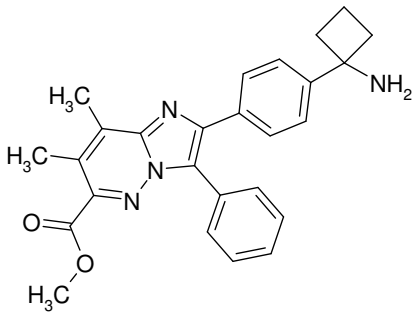
MeOH (1,44 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (1,78 mL, 7,12 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo, se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: DCM–> DCM/etanol 95/5) para dar 64 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC–MS (Método 2): Rt = 1,48 min; m/z = 403 $(M+H)^+$.

1H–RMN (400 MHz, d6–DMSO): δ [ppm] = 1,59 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,11 (s ancho, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,46 – 7,52 (m, 5H), 7,54 (d, 2H).

Ejemplo 51:

2–[4–(1–aminociclobutil)fenil]–7,8–dimetil–3–fenilimidazo[1,2–b]–piridazin–6–carboxilato de metilo



Una mezcla de (1–{4–[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de tert–butilo crudo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int–1–A] (630 mg, ~90% de pureza, 1,28 mmol, 1,0 eq), 6–

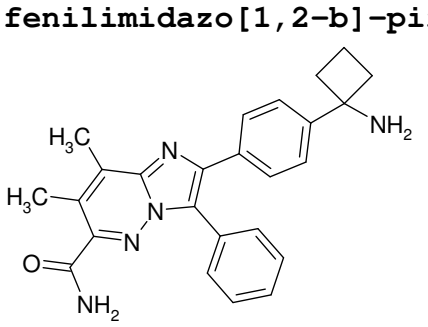
amino-4,5-dimetilpiridazin-3-carboxilato de metilo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-34] (257 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq), N,N-diisopropiletilamina (220 µL, 1,28 mmol, 1,0 eq) en butironitrilo (2,6 mL) se calentó durante 17 horas a 125 °C. Al enfriarse la mezcla se particionó entre DCM y agua, se agitó enérgicamente y se filtró a través de un filtro de papel recubierto en silicona. El material filtrado se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar 89 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título directamente como la amina libre.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,35 min; m/z = 427 $(M+H)^+$.

1H-RMN (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,75 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,38 - 7,47 (m, 5H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 52:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida



Una solución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 51] (80 mg, ~90% de pureza, 0,170 mmol, 1,0 eq) en 2,41 ml

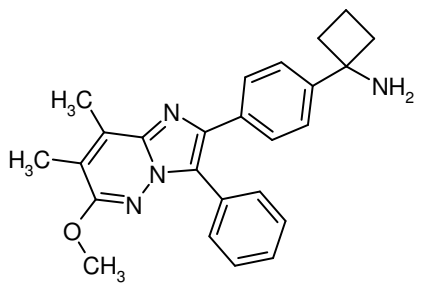
de amoníaco en MeOH 7N (~100 eq de NH_3) se calentó durante 2 horas a 130 °C usando un horno de microondas de modo único (Biotage). Al enfriarse los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla cruda se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartuchi SNAP NH2 de 11 g: hexano/EtOAc 1:1 -> EtOAc) para dar 54 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,22 min; m/z = 412 $(M+H)^+$.

1H-RMN (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,74 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 53:

1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



A una solución de {1-[4-(6-metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de metilo *tert*-butilo [que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-34] (80 mg, ~80% de pureza, 0,160 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,03 mL) y MeOH (0,65 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (0,80 mL, 3,21 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó durante durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo,

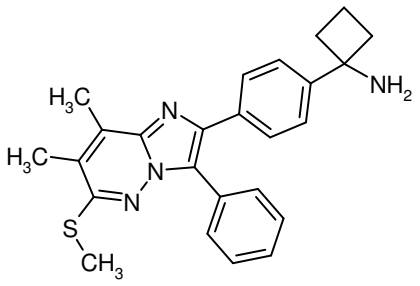
se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para dar 44 mg (62% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,48 min; m/z = 399 $(M+H)^+$.

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,61 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), NH2 no asignado.

Ejemplo 54:

1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina



A una mezcla de (1-{4-[7,8-dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert-butilo* que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-35 (95 mg, 0,190 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,19 mL) y MeOH (0,75 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (0,92 mL, 3,69 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo, se basificó, se trató con DCM y se filtró a través de un separador de fases. Los compo-

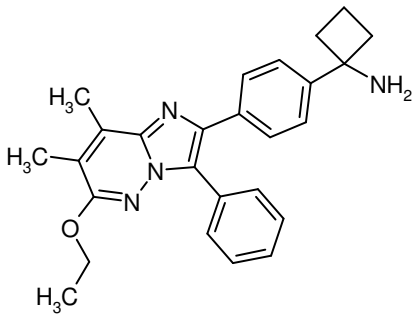
nentes volátiles de la fase orgánica se eliminaron al vacío para dar 75 mg (94% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,55 min; m/z = 415 $(M+H)^+$.

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 1H), 1,87-2,09 (m, 3H), 2,12 (s ancho, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,33 - 7,50 (m, 5H), 7,51-7,60 (m, 4H).

Ejemplo 55:

1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



A una mezcla de {1-[4-(6-etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-36 (210 mg, 0,410 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,64 mL) y MeOH (1,66 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (2,05 mL, 8,19 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre hielo, se basificó, se trató con DCM y se filtró a través de un separador de fases. Los componentes volátiles de la fase orgánica se eliminaron al vacío

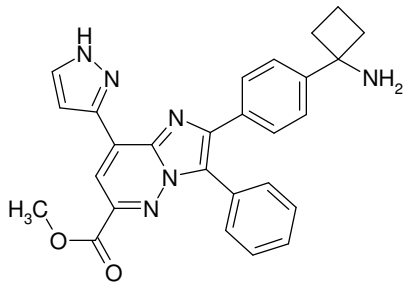
para dar 145 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): Rt = 1,56 min; m/z = 414 $(M+H)^+$.

1H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,87-2,10 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 4H), 7,50-7,56 (m, 3H).

Ejemplo 56:

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo



A una solución de 1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 19 (0,59 g, 1,34 mmol) en MeOH (2,2 mL) y THF (0,2 mL) en un autoclave se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (0,22 g, 0,27 mmol, 0,20 equiv) y trietilamina (0,20 mL, 1,47 mmol, 1,1 equiv.). El autoclave se purgó con CO (aproximadamente 5 bar) tres veces, luego se presurizó con CO (5,2 bar), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente bajo atmósfera reducida (0,06 bar). El autoclave luego volvió a presurizarse con CO (5,9 bar a 20 °C), se calentó

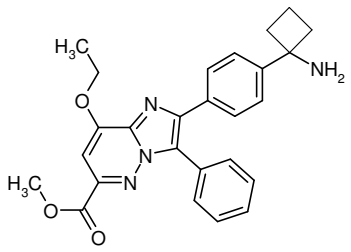
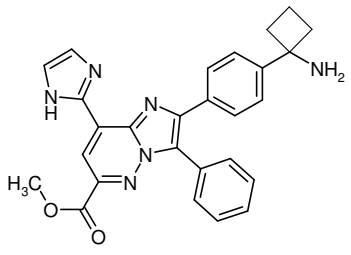
a 110 °C, y se agitó a esta temperatura durante 22 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25g: 100% DCM 2,0 min., gradiente hasta 95% DCM /5% MeOH 1,0 min., 95% DCM /5% MeOH 2,5 min., gradiente hasta 90% DCM /10% MeOH 1,5 min., 90% DCM /10% MeOH 4,5 min.) para dar un material impuro (0,45 g). Una porción del material se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipado con 2 x bombas preparativas, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5µm 100x30 mm; gradiente desde 70% agua con 0,2% NH_3 / 30% CH_3CN hasta 40% agua con 0,2% NH_3 / 60% CH_3CN a lo largo de 17,5 min, gradiente desde 40% agua con 0,2% NH_3 / 60% CH_3CN hasta 100% CH_3CN a lo largo de 2,5 min) para dar 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,013 g, 17% basado en la purificación de 11%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,28 min; m/z (intensidad rel) 448 (100 $(M+H-17)^+$), 465 (80, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 463 (40, $(M-H)^-$).

1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,56-1,67 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,51-7,58 (m, 5H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,77 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 56 haciendo reaccionar el halogenuro correspondien-

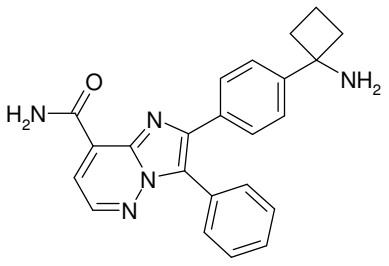
te con MeOH y CO en presencia de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II)

Ejemplo	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
57	 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,29 min; m/z (intensidad rel) 426 (100 $(M+H-17)^+$), 443 (100, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,48 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,56-1,65 (m, 1H), 1,89-2,14 (m, 5H), 2,29-2,36 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,47 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47-7,54 (m, 7H).
58	 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,25 min; m/z (intensidad rel) 448 (100 $(M+H-17)^+$), 465 (80, $(M+H)^+$), 929 (20, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,57-1,68 (m, 1H), 12,90-2,00 (m,

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	carboxilato de metilo	1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,52-7,59 (m, 6H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 59:

{1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de tert-butilo



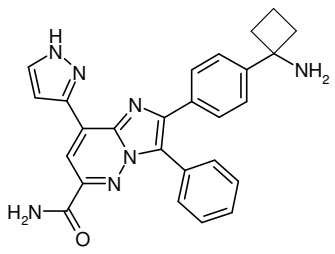
Una solución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 31 (0,040 g, 0,10 mmol) en una solución de amoníaco en MeOH (7 N, 0,7 mL, 5,0 mmol, 50 equiv) se irradió en un aparato de microondas a 130 °C durante 90 min. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El material resultante se trituró con éter diisopropílico para dar {1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo (0,025 g,

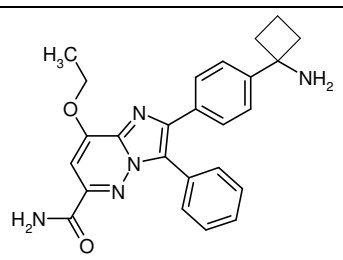
60%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,17 min; m/z (intensidad rel) 367 (100, $(M+H-17)^+$), 384 (70, $(M+H)^+$).

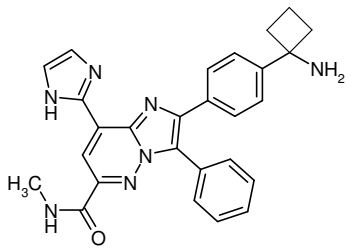
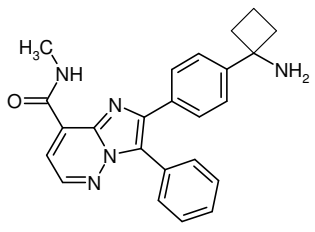
1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,54-1,69 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,48-7,56 (m, 5H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,41 (s ancho, 1H), 8,63 (d, J=4,7 Hz, 1H), 9,25 (s ancho, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 59 haciendo reaccionar el éster correspondiente con amoníaco

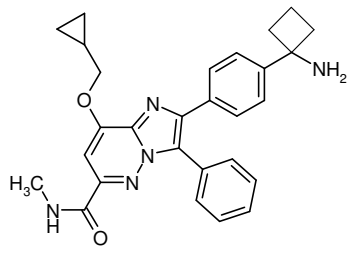
Ejemplo	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
60	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,11 min; m/z (intensidad rel) 433 (100 $(M+H-17)^+$), 450 (80, $(M+H)^+$), 921 (10, $(2M+Na)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 448 (100, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,56-1,68 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 3H), 2,31-2,41 (m, 3H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47-7,56 (m, 4H),

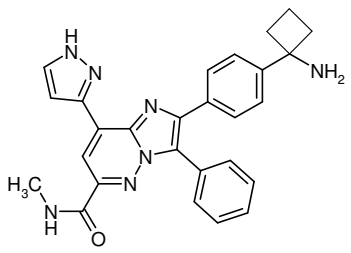
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		7,62-7,68 (m, 4H), 7,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H).
61	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,11 min; m/z (intensidad rel) 411 (60 $(M+H-17)^+$), 428 (70, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 446 (10, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,47 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,89-2,14 (m, 5H), 2,28-2,37 (m, 2H), 4,45 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 6H), 7,59 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,82 (s ancho, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 59 haciendo reaccionar el éster correspondiente con metilamina

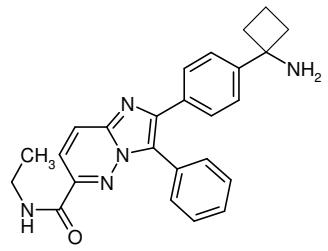
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
62	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	1H-RMN (CD_3OD): δ [ppm] 1,70-1,82 (m, 1H), 1,99-2,14 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,52-7,61 (m, 5H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,38 (s, 1H).
63	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,25 min; m/z (intensidad rel) 381 (100 $(M+H-17)^+$), 398 (50, $(M+H)^+$). 1H-RMN ($DMSO-d_6$): δ [ppm] 1,60-1,70 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 2H), 3,05 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,51-7,57 (m, 5H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,66

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		(d, J=4,5 Hz, 1H), 9,75 (q, J=4,5 Hz, 1H).

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
64	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,27 min; m/z (intensidad rel) 451 (70 $(M+H-17)^+$), 468 (100, $(M+H)^+$), 935 (70, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 466 (100, $(M-H)^-$), 933 (10, $(2M-H)^-$), 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 0,41-0,46 (m, 2H), 0,62-0,68 (m, 2H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 5H), 2,29-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H), 4,24 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45-7,53 (m,

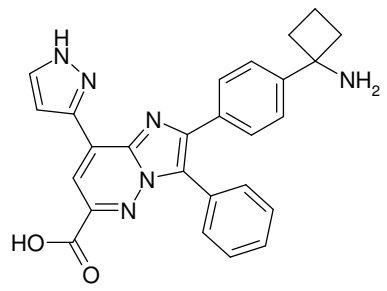
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		5H), 7,58 (d, J=6,8 Hz, 2H), 8,08 (q, J=4,6 Hz, 1H).
65	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,18 min; m/z (intensidad rel) 447 (100 $(M+H-17)^+$), 464 (90, $(M+H)^+$), 927 (5, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 462 (40, $(M-H)^-$), 925 (10, $(2M-H)^-$), 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,56-1,66 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,80 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48-7,55 (m, 3H),7,61-7,65 (m, 4H), 7,75 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,95 (d ancho, J=1,8 Hz, 1H), 8,15 (br q, J=4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 59 haciendo reaccionar el éster correspondiente con etilamina

Ejemplo	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
66	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,17 min; m/z (intensidad rel) 395 (100 $(M+H-17)^+$), 412 (50, $(M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,07 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,72-1,84 (m, 1H), peak obscured por la señal del solvente, 2,05-2,16 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 2H), 2,31-3,27 (q, J=7,3 HZ, 2H), 7,46-7,55 (m, 5H),7,61 (dd; J=7,6, 1,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,15 (br q, J=4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 67:

ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxílico



A una solución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 56 (0,19 g, 0,41 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución acuosa de NaOH (10% 0,65 mL, 1,64 mmol, 4,0 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48h. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla resultante y el pH se ajustó a pH 4 usando una solución acuosa de HCl 2N. el precipitado resultante se recogió mediante filtración, y se recristalizó desde dimetilsulfóxido para dar ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (0,012 g, 6%).

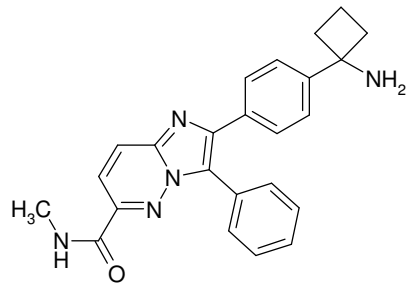
UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,70 min; m/z (intensidad rel) 434 (40 $(M+H-17)^+$), 451 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 449 (70, $(M-H)^-$), 899 (50, $(2M-H)^-$),

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,70-1,83 (m, 1H), 2,04-2,17 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 3,5H parcialmente os-

curecido por la señal del solvente), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,52-7,58 (m, 5H), 7,75-7,80 (m, 3H), 7,97 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 68:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida



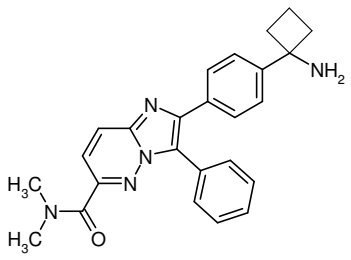
A una solución de ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 8 (0,15 g, 0,39 mmol) y metilamina (2 M en THF, 1,43 mL, 2,93 mmol, 7,5 equiv) en DMF (1 mL) se agregó PYBOP (0,22 g, 0,43 mmol 1,10 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (0,27 mL, 1,56 mmol, 4,0 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 h, luego se trató con agua (10 mL). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (4 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15 mL), se secó (Na2SO4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se trituró con MeOH para dar 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida (0,085 g, 55%):

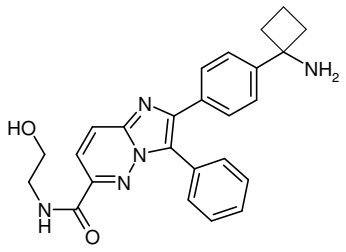
UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,09 min; m/z (intensidad rel) 381 (100 $(M+H-17)^+$), 398 (70, $(M+H)^+$), 795 (10, $(2M+H)^+$); ES-

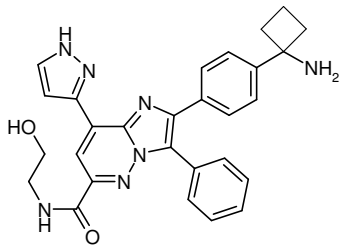
m/z (intensidad rel) 396 (40, $(M-H)^-$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,78 (d, J=4,7 Hz, 3H), 7,38 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,46-7,56 (m, 5H), 7,61 (dd, J=7,7, 1,3 Hz, 2H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,16 (br q, J=4,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 68 a través de la reacción mediada por PYBOP del ácido carboxílico apropiado con la amina apropiada

Ejemplo	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
69	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N,N-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,09 min; m/z (intensidad rel) 395 (100 $(M+H-17)^+$), 412 (90, $(M+H)^+$), 823 (10, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 426 (100, $(M-H)^-$), 853 (10, $(2M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,56-1,65 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,45-7,54 (m, 5H),7,57

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		(d; J=8,3 Hz, 2H), 8,24 (d, J=9,4 Hz, 1H).
70	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,99 min; m/z (intensidad rel) 411 (100 $(M+H-17)^+$), 427 (80, $(M+H)^+$), 855 (10, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,58-1,66 (m, 1H), 1,90-2,08 (m, 5H), 2,29-2,37 (m, 2H), 3,33 (q, J=5,8 Hz, 2H), 3,47 (q, J=5,6 Hz, 2H), 4,75 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45-7,54 (m, 3H),7,56 (d; J=8,3 Hz, 2H), 7,61 (dm, J=8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J=6,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J=9,60 Hz, 1H).

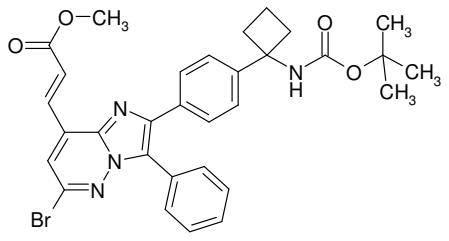
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
71	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,02 min; m/z (intensidad rel) 477 (60 $(M+H-17)^+$), 494 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 492 (20, $(M-H)^-$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,56-1,66 (m, 1H), 1,90-2,14 (m, 5H), 2,32-2,39 (m, 2H), 3,36 (q, J=5,8 Hz, 2H), 3,49 (q, J=5,6 Hz, 2H), 4,76 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,62-7,67 (m, 4H),7,76 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 8,05 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 72:

3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo

Paso 1: (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(tert-

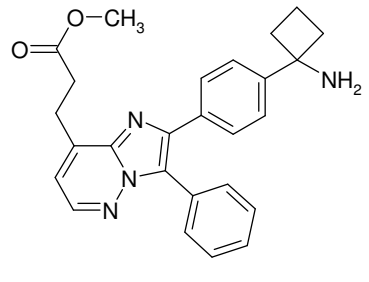
butoxicarbonil)amino]ciclo-butil}-fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il]acrilato de metilo



Una solución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6 (0,50 g, 0,84 mmol), acrilato de metilo (0,11 mL, 1,3 mmol, 1,5 equiv) y trietilamina (0,13 mL, 0,96 mmol, 1,1 equiv) en acetonitrilo (6 mL) se colocó bajo una atmósfera de argón. A esto se agregó tri(2-tolil)fosfina (0,043 g, 0,14 mmol, 0,17 equiv) y acetato de paladio(II) (0,013 g, 0,059 mmol, 0,07 equiv). La mezcla resultante se irradió en un aparato de microondas a 150 °C durante 60 min. La mezcla resultante luego se agregó sobre agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 1,5 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 2,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 3,0 min, 50% hexano / 50% EtOAc 4,0 min, gradiente hasta 100% EtOAc 4,5 min, 100% EtOAc 7,7 min) para dar (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-

b]piridazin-8-il]acrilato de metilo (0,50 g, 99%) que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-il}propanoato de metilo



Una mezcla de (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il]acrilato de metilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 72, Paso 1 (0,50 g, 0,83 mmol) y paladio sobre carbono 10% (0,26 g) en una mezcla de etanol (14 mL) y THF (5 mL) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se trató con más paladio sobre carbono 10% (0,26 g) y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se lavó con etanol (20 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se trataron con paladio sobre carbono 10% (0,26 g) y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se lavó con etanol (20 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,5 min, gradiente hasta 74% hexano / 26% EtOAc 2,5

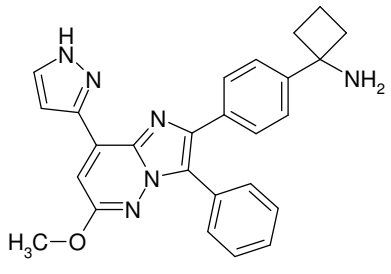
min, gradiente hasta 70% hexano / 30% EtOAc 2,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 3,0 min, 50% hexano / 50% EtOAc 6,4 min, gradiente hasta 25% hexano / 75% EtOAc 3,5 min, 25% hexano / 75% EtOAc 5,3 min gradiente hasta 100% EtOAc 5,3 min, 100% EtOAc 21,2 min). El material resultante se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipado con 2 x bombas preparativas, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5µm 100x30 mm; gradiente desde 100% agua con 0,1% HCO_2H hasta 70% agua con 0,1% HCO_2H / 30% MeOH a lo largo de 1,0 min, gradiente hasta 30% agua con 0,1% HCO_2H / 70% MeOH a lo largo de 7,0 min, gradiente hasta 100% MeOH a lo largo de 0,1 min, 100% MeOH 1,9 min) para dar 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo (0,003 g, 1%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,97 min; m/z (intensidad rel) 410 (500 $(M+H-17)^+$), 427 (60, $(M+H)^+$).

1H-RMN (CD_3OD): δ [ppm] 1,76-1,89 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,97 (t, J=7,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,10 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 5H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,29 (d, J=4,7 Hz, 1H).

Ejemplo 73:

1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina



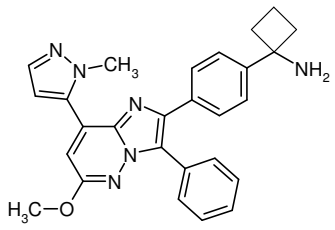
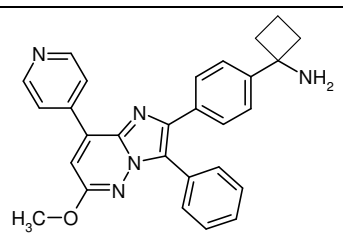
Una solución de 1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 19 (0,14 g, 0,32 mmol) y metóxido de sodio (0,051 g, 0,95 mmol, 3,0 equiv) en MeOH (0,8 mL) se irradió en un aparato de microondas a 120 °C durante 90 min. La mezcla resultante se agregó sobre agua (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g, 100% hexano 2,0 min, gradiente hasta 80% hexano / 20% EtOAc 1,0 min, 80% hexano / 20% EtOAc 3,0 min, gradiente hasta 50% hexano / 50% EtOAc 2,5 min, 50% hexano / 50% EtOAc 3,5 min, gradiente hasta 100% EtOAc 3,0 min, 100% EtOAc 4,8 min) para dar un aceite que se trituró con MeOH para dar 1-{4-[6-metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina (0,052 g, 36%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,37 min; m/z (intensidad rel) 420 (100 $(M+H-17)^+$), 437 (60, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 435 (80, $(M-H)^-$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,87-2,13 (m, 5H), 2,29-2,39 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,56-7,62 (m, 4H),

7,69 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,91 (s ancho, 1H).

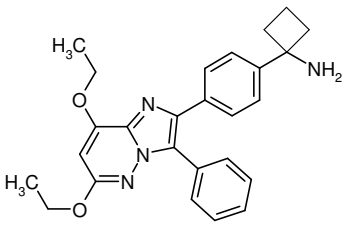
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 73 por medio de la reacción de metóxido de sodio con el haluro apropiado

Ejemplo	**Estructura/ Nombre**	**Caracterización**
74	 1-{4-[6-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,38 min; m/z (intensidad rel) 434 (100 $(M+H-17)^+$), 451 (80, $(M+H)^+$), 901 (20, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,51-1,65 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 5H), 2,27-2,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,92 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,53 (m, 5H),7,57-7,62 (m, 3H).
75		1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,60-1,65 (m, 1H), 1,93-2,02 (m,

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
	1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	1H), 2,05-2,14 (m, 4H), 2,35-2,41 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,48-7,59 (m, 5H),7,65 (dM, J=7,3 Hz, 2H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 2H), 8,83 (d, J=6,3 HZ, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 73 por medio de la reacción de etóxido de sodio con el haluro apropiado

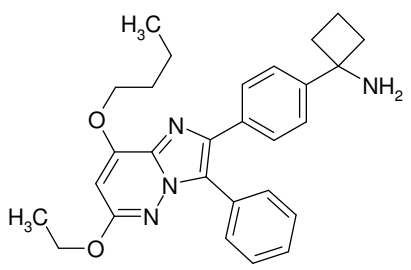
5

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
76	 1-[4-(6,8-Dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,46 min; m/z (intensidad rel) 412 (100 $(M+H-17)^+$), 429 (90, $(M+H)^+$), 857 (50, $(2M+H)^+$). 1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,27 (t, J=7,1

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Caracterización
		Hz, 3H), 1,43 (t, J=7,1 HZ, 3H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H),7,52 (dm, J=8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 77:

1-[4-(8-Butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



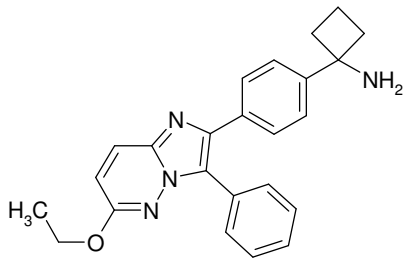
Una mezcla de {1-[4-(6,8-dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de etilo (0,12 g, 0,24 mmol) e hidróxido de potasio (polvo, 0,077 g, 1,17 mmol, 5,0 equiv) en n-butanol (2,5 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se separó entre una solución de DCM / isopropanol 4:1 (50 mL) y agua 50 mL). La fase or-

gánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (25 mL), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g: 100% DCM 4,0 min., gradiente hasta 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 3,5 min., gradiente hasta 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 3,5 min., gradiente hasta 80% DCM /20% MeOH 6 min., 80% DCM /20% MeOH 4,7 min.) para dar 1-[4-(8-butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,013 g, 9%):

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 0,97 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,30 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,49 (sext, J=7,5 Hz, 2H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,83 aparente (pent, J=7,0 Hz, 2H), 1,91-2,24 (m, 5H), 2,31-2,39 (m, 2H), 4,17 (q, J=7,3 Hz, 2H), 4,30 (t, J=6,6 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,40-7,50 (m, 5H), 7,53-7,56 (m, 2H).

Ejemplo 78:

1-[4-(6-Etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclo-butan-amina



Una mezcla de {1-[4-(6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-6.2 (0,050 g, 0,11 mmol) e hidró-

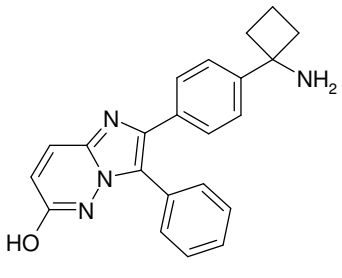
xido de potasio (polvo, 0,050 g, 0,89 mmol, 8,5 equiv) en etanol (0,8 mL) se irradió en un aparato de microondas a 120 °C durante 120 min. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con una solución de DCM / isopropanol 4:1 (4 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10g: 100% DCM 4,0 min., gradiente hasta 95% DCM /5% MeOH 1 min., 95% DCM /5% MeOH 3,5 min., gradiente hasta 90% DCM /10% MeOH 1 min., 90% DCM /10% MeOH 3,5 min., gradiente hasta 80% DCM /20% MeOH 6 min., 80% DCM /20% MeOH 4,7 min.) para dar 1-[4-(6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,017 g, 42%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,39 min; m/z (intensidad rel) 368 (100 $(M+H-17)^+$), 385 (80, $(M+H)^+$), 769 (10, $(2M+H)^+$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,53-1,65 (m, 1H), 1,87-2,08 (m, 5H), 2,27-2,33 (m, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J=9,6 Hz, 1H), , 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41-7,56 (m, 7H), 8,03 (d, J=9,6 Hz, 1H).

Ejemplo 79:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



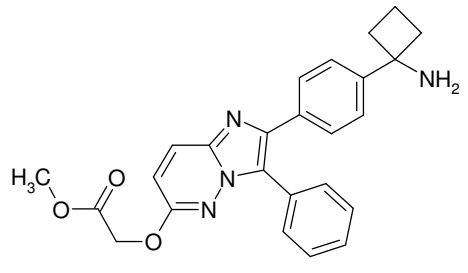
Una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de tert-butilo que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermediario Int-5 (0,25 g, 0,53 mmol) en N-metilpirrolidona (5 mL) se calentó a 100 °C, luego se agregó sulfuro de sodio (0,21 g, 2,66 mmol, 5,0 equiv) y la mezcla se calentó a 160 °C durante 10 minutos. La mezcla resultante se agregó sobre agua helada (15 mL). La mezcla acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N, luego se reguló con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se retiró mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 50 °C bajo vacío para dar 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (0,10 g, 53%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 0,61 min; m/z (intensidad rel) 340 (100 $(M+H-17)^+$), 357 (90, $(M+H)^+$), 713 (20, $(2M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel) 355 (100, $(M-H)^-$), 711 (100, $(2M-H)^-$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,49 (m, 7H), 7,88 (d, J=9,6 Hz, 1H).

Ejemplo 80:

({2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)acetato de metilo



A una solución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol que se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 79 (0,093 g, 0,26 mmol) en DMF (2,5 mL) se agregó carbonato de cesio (0,26 g, 0,79 mmol, 3,0 equiv) y metiléster de ácido bromoacético (0,03 mL, 0,31 mmol, 1,20 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAC (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipado con 2 x bombas preparativas, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5µm 100x30 mm; gradiente desde 100% agua con 0,1% HCO_2H hasta 70% agua con 0,1% HCO_2H / 30% MeOH a lo largo de 1,0 min, gradiente hasta 30% agua con 0,1% HCO_2H / 70% MeOH a lo largo de 7,0 min, gradiente hasta 100% MeOH a lo largo de 0,1 min, 100% MeOH 1,9 min) para dar ({2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)acetato de metilo (0,056 g, 49%):

UPLC-MS (Método 3): Rt = 1,21 min; m/z (intensidad rel) 412 (100 $(M+H-17)^+$), 429 (60, $(M+H)^+$), 857 (10, $(2M+H)^+$).

1H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,54-1,68 (m, 1H), 1,86-2,11 (m, 3H), 2,30-2,39 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,03 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41-7,47 (m, 5H), 7,52 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,12 (d, J=9,6 Hz, 1H).

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos de los ejemplos se evaluaron en ensayos biológicos seleccionados, en una o más ocasiones. Cuando se realizó más de una evaluación, los datos se informan como los valores promedio o como los valores de la mediana, donde

- los valores promedio, que también se conoce como la media aritmética, representan la suma de los valores divididas por la cantidad de veces que se realizó la evaluación, y
- los valores de la mediana representan el valor del medio del grupo de valores ordenados de manera ascendente o descendente; si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio; si la cantidad de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los compuestos de los ejemplos fueron sintetizados en una o más ocasiones. Cuando se realizó más de una síntesis, los datos de los ensayos biológicos representan los valores

promedio o los valores de la mediana, que se calcularon usando conjuntos de datos provenientes de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

Ensayo biológico 1.0. Ensayo con Akt1 quinasa

La actividad inhibidora de Akt1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo Akt1 TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

La quinasa recombinante humana Akt1 de longitud completa marcada con His, expresada en células de insecto se obtuvo de Invitrogen (N° parte PV 3599). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSFAEPG (extremo C en la forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación negra de poco volumen de 384 cavidades (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de Akt1en solución amortiguadora de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, ditiotreitol 1 mM, Triton X-100 (Sigma) 0,02% (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes de comenzar la reacción quinasa. A continuación, se inició la reacción quinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato

(1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 1 µM) en solución amortiguadora de ensayo y la mezcla resultante se incubó por un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó según la actividad del lote de enzima y se consideró apropiado un ensayo en el rango lineal, con concentraciones típicas de enzima en el rango de 0,05 ng/µl aproximadamente (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl).

La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina [Millipore, N° cat. 35-001] 1,5 nM y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con Eu-W 1024 LANCE [Perkin Elmer] 0,75 nM) en una solución acuosa EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino 0,1 % (p/v) en 50 mM HEPES/NaOH pH 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 los anticuerpos. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu-anti-IgG de ratón 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 usando un software propio de los autores.

Ensayo biológico 2.0. Ensayo con Akt2 quinasa

La actividad inhibidora de Akt2 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo Akt2 TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

La quinasa recombinante humana Akt1 de longitud completa marcada con His, expresada en células de insecto y activada por PDK1, se obtuvo de Invitrogen (N° parte PV 3975). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSFAEPG (extremo C en la forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación negra de poco volumen de 384

cavidades (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de Akt2 en solución amortiguadora de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, ditiotreitol 1 mM, Triton X-100 (Sigma) 0,02% (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes de comenzar la reacción quinasa. A continuación, se inició la reacción quinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 1 µM) en solución amortiguadora de ensayo y la mezcla resultante se incubó por un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt2 en el ensayo se ajustó según la actividad del lote de enzima y se consideró apropiado un ensayo en el rango lineal, con concentraciones típicas de enzima en el rango de 0,2 ng/µl aproximadamente (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl).

La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina [Millipore, N° cat. 35-001] 1,5 nM y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con Eu-W 1024 LANCE [Perkin Elmer] 0,75 nM) en una solución acuosa EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino 0,1 % (p/v) en 50 mM HEPES/NaOH pH 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 los anticuerpos. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu-anti-IgG de ratón 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 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). 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.

Los compuestos preferidos de la presente invención presentan los siguientes valores en cualquiera de los ensayos con Akt1 o Akt2 quinasa: una mediana de la IC_{50} menor que 5 µM, más preferiblemente una mediana de la IC_{50}

menor que 0,5 µM, aun más preferiblemente una mediana de la IC_{50} menor o igual que 0,1 µM.

En la siguiente Tabla se muestran datos seleccionados de ejemplos selectos de la presente invención.

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para Akt1, µM	Mediana de la IC_{50} para Akt2, µM
1	170,0	380,0
2	65,0	97,0
3	120,0	70,0
4	85,0	190,0
5	5,2	18,0
6	4,2	80,0
7	6,9	9,7
8	450,0	400,0
9	3,9	18,0
10	2,6	4,1
11	130,0	110,0
12	21,0	38,0
13	78,0	42,0
14	9,8	65,0
15	4,4	56,0
16	160,0	160,0
17	43,0	92,0
18	86,0	53,0
19	15,0	42,0
20	120,0	170,0
21	73,0	130,0

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para Akt1, µM	Mediana de la IC_{50} para Akt2, µM
22	8,0	18,0
23	1200,0	190,0
24	35,0	81,0
25	190,0	160,0
26	6,3	10,0
27	15,0	29,0
28	5,0	5,4
29	56,0	78,0
30	51,0	58,0
31	48,0	140,0
32	3700,0	3300,0
33	690,0	No se analizó
34	3,9	14,0
35	350,0	1200,0
36	17,0	54,0
37	580,0	510,0
38	370,0	140,0
39	38,0	160,0
40	1700,0	1400,0
41	33,0	66,0
42	20000,0	20000,0
43	36,0	110,0
44	190,0	310,0
45	1200,0	6600,0
46	110,0	85,0

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para Akt1, µM	Mediana de la IC_{50} para Akt2, µM
47	220,0	350,0
48	180,0	610,0
49	68,0	120,0
50	44,0	27,0
51	42,0	81,0
52	26,0	15,0
53	9,2	2,4
54	12,0	35,0
55	45,0	56,0
56	6,6	16,0
57	25,0	29,0
58	110,0	280,0
59	65,0	110,0
60	7,2	24,0
61	4,1	3,7
62	16,0	62,0
63	46,0	120,0
64	4,8	12,0
65	3,1	2,6
66	51,0	180,0
67	58,0	96,0
68	21,0	66,0
69	310,0	750,0
70	130,0	110,0
71	11,0	20,0

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para Akt1, µM	Mediana de la IC_{50} para Akt2, µM
72	310,0	580,0
73	4,3	43,0
74	96,0	120,0
75	21,0	100,0
76	11,0	23,0
77	10,0	61,0
78	32,0	230,0
79	2000,0	2800,0
80	96,0	610,0

Ensayos celulares 3.0. Evaluación de p-AKT1/2/3-S473, T308 y p-4E-BP1-T70

Se investigó el mecanismo de acción molecular en un conjunto de experimentos para evaluar la inhibición de la vía PI3K-AKT-mTOR en líneas de células capaces de responder, tales como la línea de células de tumores de mama KPL4 (PIK3CAH1047R, HER2O/E e independientes de hormonas). Se usaron los fosfo-sustratos de la vía PI3K-AKT-mTOR como objetivos para reflejar la inhibición de la vía. Las células se sembraron en una confluencia de 60-80% en cada cavidad de una placa para cultivar células de 96 cavidades. Después de incubar durante la noche a 37°C con 5% de CO2, las células se trataron con los compuestos y con el vehículo, a 37°C durante 2 horas. Después, se lisaron las células en 150 µl del amortiguador de lisis y se determinaron los niveles de fosfo-AKT en los sitios T308 y S473 y los niveles

de p-4E-BP1 en el sitio T70 con los conjuntos de elementos correspondientes AlphaScreen® SureFire® (el conjunto de elementos de ensayo Perkin Elmer 4E-BP1, cat. N° TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 se evaluó en p-Ser 473 con el conjunto de elementos N° TGRA4S500; Akt 1/2/3 se evaluó en p-Thr 308 con el conjunto de elementos N° TGRA3S500; también se empleó el conjunto de elementos para detectar la IgG N° 6760617M), según se describe en los manuales. Todas las mediciones se efectuaron al menos por duplicado y se confirmaron con repeticiones independientes.

Como alternativa, se midió pAKT-S473 usando la evaluación "Akt Duplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, cat. N° N41100B-1), que se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En cada ensayo, se usaron 20 µg de un extracto de proteínas y se midió el contenido total de AKT y de p-AKT de manera simultánea en una cavidad. Todas las mediciones se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron con una repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como un porcentaje del nivel de P-AKT, en comparación con el contenido total de AKT en los extractos. En la siguiente Tabla se muestran datos seleccionados de ejemplos selectos de la presente invención.

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para pAKT-S743, (nM)	Mediana de la IC_{50} para P4EBP1-T70, (nM)
1	160,0	no se analizó
2	310,0	2100,0

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para pAKT-S743, (nM)	Mediana de la IC_{50} para P4EBP1-T70, (nM)
3	360,0	4500,0
4	610,0	2400,0
5	0,9	35,0
6	210,0	1300,0
7	27,0	1300,0
8	>10000,0	>10000,0
9	36,0	690,0
10	2,4	28,0
11	14,0	160,0
12	52,0	260,0
13	82,0	660,0
14	220,0	320,0
15	590,0	1700,0
16	520,0	2500,0
17	12,0	430,0
18	180,0	710,0
19	390,0	5100,0
20	520,0	1500,0
21	420,0	1700,0
22	0,3	23,0
23	1400,0	2900,0
24	200,0	500,0
25	90,0	550,0
26	0,9	90,0
27	36,0	480,0

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para pAKT-S743, (nM)	Mediana de la IC_{50} para P4EBP1-T70, (nM)
28	1,0	6,2
29	210,0	1300,0
30	400,0	2500,0
31	1800,0	4300,0
32	160,0	2200,0
33	2900,0	no se analizó
34	3,1	150,0
35	190,0	1700,0
36	26,0	1600,0
37	81,0	2500,0
38	20,0	530,0
39	280,0	7500,0
40	2000,0	6100,0
41	>10000,0	>10000,0
42	120,0	2600,0
43	96,0	1600,0
44	800,0	380,0
45	>10000,0	>10000,0
46	430,0	300,0
47	140,0	96,0
48	42,0	29,0
49	8,0	41,0
50	450,0	2000,0
51	590,0	1200,0
52	2,1	9,9

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para pAKT-S743, (nM)	Mediana de la IC_{50} para P4EBP1-T70, (nM)
53	200,0	1000,0
54	690,0	1600,0
55	680,0	1800,0
56	570,0	360,0
57	250,0	1800,0
58	1000,0	10000,0
59	11,0	100,0
60	1,0	8100,0
61	0,5	2,0
62	0,4	35,0
63	3,8	0,3
64	0,9	84,0
65	1,4	22,0
66	17,0	180,0
67	>10000,0	>10000,0
68	3,7	5300,0
69	250,0	4400,0
70	5,7	2400,0
71	92,0	10000,0
72	1000,0	590,0
73	230,0	1700,0
74	450,0	1200,0
75	230,0	1500,0
76	120,0	940,0
77	460,0	1400,0

Ejemplo	Mediana de la IC_{50} para pAKT-S743, (nM)	Mediana de la IC_{50} para P4EBP1-T70, (nM)
78	92,0	580,0
79	210,0	910,0
80	190,0	9800,0

Ensayo biológico 4.0. Ensayos de proliferación de células tumorales

Los compuestos fueron evaluados en un ensayo basado en células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células tumorales después de 72 h de exposición a la droga. La viabilidad celular se determina usando un ensayo CellTiter-Glow® (CTG, Promega, cat. Nº G7571/2/3). El ensayo para determinar la viabilidad celular por luminiscencia CellTiter-Glo® es un método con el que puede determinarse la cantidad de células viables en un cultivo. La detección se basa en el uso de una reacción con luciferasa para medir la cantidad de ATP en comparación con células viables. La cantidad de ATP in en las células está correlacionada con la viabilidad celular. Unos minutos después de que se pierde la integridad de las membranas, las células pierden la capacidad de sintetizar ATP y las ATPasas endógenas destruyen el ATP remanente. Por consiguiente, los niveles de ATP se reducen rápidamente.

Las células se sembraron a razón de 3000-5000 células/cavidad (dependiendo de las líneas celulares) en 90 µl de un medio de cultivo en MTP (placas negras con fondos redondos planos Corning, Nº 3603). Con cada línea celular

evaluada, las células se sembraron en una placa separada para determinar la fluorescencia en los siguientes puntos de tiempo: t = 0 horas y t = 72 horas. Después de incubar durante la noche a 37°C, se determinaron los valores de la quimioluminescencia para las muestras en t = 0. Para ello, se agregaron 10 µl del medio y 100 µl de una solución CTG, de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las placas correspondientes al punto de tiempo t = 72 horas se trataron con los compuestos diluidos en el medio de cultivo, en una concentración que era diez veces la concentración final. Los compuestos se colocaron en la placa donde se cultivaban las células en un volumen de 10 µl. Posteriormente, las células se incubaron durante 72 horas a 37°C. Se determinaron los valores de la quimioluminescencia para las muestras correspondientes a t = 72 horas. Con el fin de analizar los datos, se usaron los resultados de las placas que habían sido cultivadas durante 24 horas para representar una inhibición del crecimiento de 100% (“Ci”) y los resultados de un control con DMSO para representar el crecimiento en ausencia de inhibición (“C0”). El análisis se realizó con el conjunto de software MTS y abarcó el cálculo de la IC_{50} y del coeficiente de Hill. Los experimentos se controlaron usando un compuesto de referencia.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo una inhibición del crecimiento celular de líneas celulares tales como la línea celular de cáncer de mamas KPL-4, la línea celular de tumor de mamas MCF-7

(PIK3CA$^{E542K;E545K}$, dependiente de hormonas) y la línea celular LNCaP de tumor de próstata con una mediana de la IC_{50} < 10 µM, más preferiblemente, mediana de la IC_{50} ≤ 1 µM.

En la siguiente Tabla se muestran datos seleccionados de ejemplos selectos de la presente invención.

Ejemplo	**Mediana de la IC_{50} de KLP-4 (nM)**	**Mediana de la IC_{50} de MCF-7 (nM)**
1	1800,0	600,0
2	1700,0	1700,0
3	1700,0	1800,0
4	2400,0	1800,0
5	170,0	63,0
6	1100,0	1200,0
7	250,0	410,0
8	>10000,0	>10000,0
9	770,0	340,0
10	49,0	39,0
11	630,0	470,0
12	2000,0	1800,0
13	1500,0	1100,0
14	1900,0	1800,0
15	1800,0	1800,0
16	2000,0	1800,0
17	no se analizó	no se analizó
18	1600,0	1100,0
19	2000,0	1800,0

Ejemplo	**Mediana de la IC_{50} de KLP-4 (nM)**	**Mediana de la IC_{50} de MCF-7 (nM)**
20	2600,0	1800,0
21	2000,0	1800,0
22	190,0	240,0
23	2200,0	2100,0
24	1700,0	1800,0
25	2000,0	1900,0
26	1800,0	1800,0
27	1800,0	1800,0
28	1900,0	1800,0
29	2000,0	1700,0
30	6000,0	2600,0
31	8400,0	1400,0
32	no se analizó	no se analizó
33	no se analizó	no se analizó
34	1100,0	330,0
35	6100,0	3000,0
36	1800,0	1700,0
37	3200,0	2000,0
38	740,0	510,0
39	>10000,0	6100,0
40	>10000,0	8400,0
41	>10000,0	>10000,0
42	2800,0	4200,0
43	6200,0	6700,0

Ejemplo	**Mediana de la IC_{50} de KLP-4 (nM)**	**Mediana de la IC_{50} de MCF-7 (nM)**
44	2000,0	1900,0
45	>10000,0	>10000,0
46	1900,0	1500,0
47	1700,0	1100,0
48	1100,0	1300,0
49	140,0	610,0
50	1700,0	1800,0
51	7000,0	1400,0
52	140,0	110,0
53	1700,0	870,0
54	740,0	1800,0
55	2000,0	1900,0
56	8200,0	1100,0
57	9400,0	2100,0
58	>10000,0	>10000,0
59	no se analizó	no se analizó
60	1500,0	73,0
61	33,0	56,0
62	no se analizó	no se analizó
63	1600,0	760,0
64	360,0	150,0
65	470,0	280,0
66	2500,0	980,0
67	no se analizó	no se analizó

Ejemplo	**Mediana de la IC_{50} de KLP-4 (nM)**	**Mediana de la IC_{50} de MCF-7 (nM)**
68	1500,0	680,0
69	10000,0	1500,0
70	2600,0	940,0
71	2000,0	780,0
72	2200,0	3000,0
73	1800,0	2000,0
74	2100,0	2000,0
75	1800,0	1800,0
76	1700,0	940,0
77	1900,0	1700,0
78	no se analizó	no se analizó
79	10000,0	10000,0
80	10000,0	10000,0

Ejemplo 5.0. Evaluación de la permeabilidad en células Caco2

Se sembraron células Caco-2 (que habían sido adquiridas en DSMZ, Braunschweig, Alemania) en una densidad de 4,5 x 10^4 células por cavidad, en placas con insertos de 24 cavidades, con poros con un tamaño de 0,4 µm, y se las cultivó durante 15 días en un medio DMEM con la adición de 10% suero fetal bovino, 1% de GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina (GIBCO) y 1% de aminoácidos no esenciales (100x). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO_2. El

medio se cambió cada 2-3 días. Antes de evaluar la permeabilidad, se reemplazó el medio de cultivo por un amortiguador de transporte de HEPES-carbonato libre de FCS (con un pH de 7,2). Para evaluar la integridad de la monocapa, se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de prueba se disolvieron con antelación en DMSO y se agregaron al compartimiento apical o basolateral, en una concentración final de 2 µM. Antes y después de incubar durante 2 horas a 37°C, se tomaron muestras de ambos compartimientos. El análisis de LC/MS/MS del contenido del compuesto se efectuó después de realizar una precipitación con metanol. La permeabilidad (Papp) se calculó en la dirección apical a basolateral (A → B) y en la dirección basolateral a apical (B → A). La permeabilidad aparente se calculó con la siguiente ecuación:

$P_{app} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$,

donde V_r es el volumen del medio en la recámara de recepción, P_o es el área medida de los picos de la droga de prueba en la recámara de donación en t = 0, S es el área superficial de la monocapa, P_2 es el área medida de los picos de la droga de prueba en la recámara de recepción después de 2 horas de incubación y t es la duración de la incubación. La proporción entre el flujo basolateral (B) y el flujo apical (A) se calculó dividiendo P_{app} B-A por P_{app} A-B. Además, se calculó la recuperación del compuesto. En paralelo, se evaluaron compuestos control como referencias.

Ejemplo 6.0. Farmacocinética in vivo en ratas

Para llevar a cabo los experimentos faramcocinéticos in vivo, se administraron los compuestos de prueba en ratas Wistar macho por vía intravenosa, en dosis de entre 0,5 y 1 mg/kg, y por vía intragástrica, en dosis de entre 0,1 y 10 mg/kg, formulados soluciones que contenían solubilizantes como el PEG400, en cantidades que pudieran ser bien toleradas.

Para analizar la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de prueba se administraron por vía i.v. en bolo. Se tomaron muestras de sangre 2 minutos, 8 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas después de la dosificación. Dependiendo de la vida media esperada, se tomaron más muestras en puntos de tiempo ulteriores (por ejemplo, 48 horas o 72 horas después de la dosificación). Para analizar la farmacocinética después de la administración intragástrica, los compuestos de prueba se administraron por vía intragástrica en ratas en ayunas. Se tomaron muestras 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas después de la dosificación. Dependiendo de la vida media esperada, se tomaron más muestras en puntos de tiempo ulteriores (por ejemplo, 48 horas o 72 horas después de la dosificación). Se recolectó sangre en tubos con litio y heparina (Monovetten®, Sarstedt), los cuales posteriormente se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm. Se tomó una alí-

cuota de 100 µl del sobrenadante (el plasma), se efectuó una precipitación agregando 400 µl de acetonitrilo frío y se congeló a -20°C durante la noche. Luego se descongelaron las muestras y se las centrifugó a 3000 rpm, a 4°C durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para realizar las evaluaciones analíticas. Para ello, se usó un sistema de HPLC Agilent 1200 con una detección por LCMS/MS. Los parámetros PK se calcularon con un análisis no compartimentalizado, usando un software apropiado.

Los parámetros PK derivados de los perfiles de la concentración en función del tiempo después de la administración i.v. incluyeron CLplasma, que es la eliminación total del compuesto de prueba del plasma (en l/kg/hora), y CLsangre, que es la eliminación total del compuesto de prueba de la sangre y se calcula como CLplasma*Cp/Cb (en l/kg/horas), donde Cp/Cb es la proporción entre las concentraciones en el plasma y en la sangre. Los parámetros PK que se calcularon a partir de los perfiles de la concentración en función del tiempo después de la administración i.g. incluyeron Cmax, que es la concentración máxima en el plasma (en mg/l), Cmaxnorm, que es la Cmax dividida por la dosis administrada (en kg/l), y Tmax, que es el punto de tiempo en el que se alcanzó la Cmax (en horas). Los parámetros que se calcularon a partir de los perfiles de la concentración en función del tiempo para las administraciones i.v. e i.g. incluyeron AUCnorm, que es el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo, desde t = 0 horas hasta

el infinito (extrapolada), dividida por la dosis administrada (en kg*h/l), AUC(0-tlast)norm, que es el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo, desde t = 0 horas hasta el último punto de tiempo en el que fue posible determinar la concentración en el plasma, dividida por la dosis administrada (en kg*h/l), t1/2, que es la vida media terminal (en horas), y F, que es la biodisponibilidad oral y se calcula dividiendo AUCnorm después de la administración intragástrica por AUCnorm después de la administración intravenosa (en %).

Aquellos versados en la técnica han de conocer métodos para demostrar la eficacia *in vivo* de los compuestos anticancerígenos. A modo de ilustración, en el siguiente ejemplo se describen métodos para cuantificar la eficacia *in vivo* en un modelo con xenoinjertos en ratones. Aquellos versados en la técnica han de poder aplicar estos principios para obtener modelos a partir de otros tipos de materiales tumorales.

Ejemplo 7.0. Estudio del mecanismo de acción en un xenoinjerto in vivo

Para demostrar que los compuestos actúan en los tumores a través del mecanismo de acción anticipado, se evaluó la fosforilación de la proteína AKT en tumores de mama KPL-4 que fueron tratados una vez con 50 mg/kg del compuesto.

Con este objeto, se introdujeron tumores de mama humana KPL-4 como xenoinjertos en ratones atímicos desnudos. Las células tumorales KPL-4 se cultivaron de acuerdo con los

protocolos de la ATCC, en un medio recomendado que contenía 10% de FCS. Posteriormente, se las cosechó para transplantarlas en un estado de subconfluencia (70%). Se implantaron 3 x 10^6 células tumorales suspendidas en Matrigel al 50% por vía subcutánea en la región inguinal de ratones hembra. Los tumores se desarrollaron hasta que alcanzaron un tamaño predeterminado, 60-80 mm^2. Cuando los tumores hubieron alcanzado el tamaño aproximado deseado, se distribuyeron los animales al azar entre los grupos de tratamiento y control (cada uno de los cuales abarcaba 9 animales) y se comenzó con el tratamiento. Los animales fueron tratados una vez con 50 mg/kg del compuesto o del vehículo. La administración fue por vía oral (p.o.) y se efectuó a través de un tubo gástrico. El tratamiento de cada animal se basó en su peso corporal. 2, 5 y 24 horas después del tratamiento, se sacrificaron 3 animales y se extrajeron los tumores KPL-4. Se lisaron muestras de aproximadamente 5 x 5 x 5 mm de los tumores en hielo en el amortiguador de lisis MSD, en presencia de inhibidores de proteasas y de fosfatasas, usando un dispositivo para lisar tejidos de Qiagen, Alemania. Los niveles de p-AKT S473 en los extractos de tejido tumoral se analizaron con un ensayo basado en un ELISA. Este ensayo se basa en la evaluación “Akt Duplex” del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, cat. N° N41100B-1) y se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En cada ensayo, se usaron 20 µg de un extracto de proteínas y se

midió el contenido total de AKT y de p-AKT de manera simultánea en una cavidad. Todas las mediciones se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron con una repetición independiente.

Los valores para P-AKT se expresan como un porcentaje del nivel de P-AKT, con relación al contenido total de AKT en los extractos. Los tumores que fueron tratados con el vehículo se analizaron para determinar el nivel basal de P-AKT en este modelo y se usaron como control de normalización, con el fin de determinar el porcentaje de P-AKT con relación a los niveles del vehículo.

En este ensayo, con relación al vehículo, los compuestos preferidos de la presente invención dan como resultado niveles de P-AKT menores que 30% 2 horas después del tratamiento, más preferiblemente 5 horas después del tratamiento, aun más preferiblemente 24 horas después del tratamiento.

Ejemplo 7.1. Estudio de la eficacia in vivo en un xenoinjerto

Para determinar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los compuestos, se analizó el crecimiento de tumores de mama KPL-4 que habían sido introducidos como xenoinjertos en ratones desnudos. Los ratones fueron tratados con el vehículo o con los compuestos.

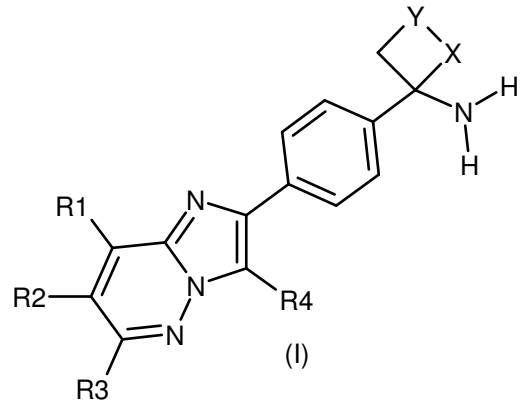
Con este fin, los xenoinjertos KPL-4 se establecieron como se describió con anterioridad. Los tumores se desarrollaron hasta el tamaño predeterminado, 25-35 mm^2. Cuando los tumo-

res hubieron alcanzado el tamaño aproximado deseado, se distribuyeron los animales al azar entre los grupos de tratamiento y control (cada uno de los cuales abarcaba 8 animales) y se comenzó con el tratamiento. El tratamiento de cada animal se basó en su peso corporal. La administración oral (p.o.) se efectuó con un tubo gástrico. Para los ratones, los volúmenes que se emplearon en la aplicación oral fueron de 10 ml/kg. Los ratones fueron tratados una vez por día con 50 mg/kg de los compuestos.

Se evaluó la respuesta de los tumores determinando su área (el producto del diámetro más largo por su eje perpendicular) con un calibre. El peso corporal de los animales se monitoreó para establecer la toxicidad asociada al tratamiento. El área de los tumores y el peso corporal se determinaron 2-3 veces por semana. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SigmaStat. Se realizó un análisis de varianza de una sola vía. Las diferencias con relación al control se compararon por medio de un procedimiento de comparación entre pares (el método de Dunn). Se calcularon las proporciones T/C (tratamiento/control) cuando los tumores alcanzaron el peso final, hacia el final del estudio.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7-cicloalquilo, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano,

CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-6C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-6C-alquil)-arilo, -(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-7C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-7C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-6C-alquil)-(3-7C-heterociclilo), -O-(1-6C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-6C-alquilo), 2-6C-alquenilo, 2-6C-alquinilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente

seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-7C-heterociclilo, arilo,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R8 es hidrógeno, 1-6C-alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxi,

R9 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

X, Y es CH_2;

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R1 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), NHC(O)(1-6C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-3C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-

cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-6-cicloalquilo, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), NHC(O)(1-3C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 ,$-S(O)_n$-1-3C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ciano,

CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-3C-alquilo), $NHS(O)_2R11$, NHC(O)NHR11 , - $S(O)_n$-1-3C-alquilo, $-S(O)_2NR5R6$ o un grupo seleccionado entre 1-3C-alquilo, 1-3C-alcoxi 3-6C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(1-3C-alquil)-arilo, -(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(3-6C-cicloalquilo), -O-arilo, -O-(3-6C-heterociclilo), -O-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-heteroarilo, -O-(1-3C-alquil)-(3-6C-heterociclilo), -O-(1-3C-alquil)-arilo, NHC(O)(1-3C-alquilo), 2-3C-alquenilo, 2-3C-alquinilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, 1-3C-alquilo, 1-3C-haloalquilo, 1-3C-alcoxi, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, $-NHS(O)_2R11$, 3-6C-heterociclilo, arilo,

R4 es fenilo el cual está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R6 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R8 es hidrógeno, 1-3C-alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxi,

R9 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R10 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

R11 es hidrógeno, 1-3C-alquilo,

X, Y es CH_2;

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de

dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R1 es hidrógeno, hidrógeno, hidroxi, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(1-6C-alquilo), NR5R6 o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, 1-4C-alcoxi, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halógeno, 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi, -C(O)OR10, 3-7-cicloalquilo, arilo,

R2 es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, NR5R6, halógeno, ,CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(1-6C-alquilo), NHS(O)2R11, S(O)n-1-6C-alquilo, o un grupo seleccionado entre 1-6C-alquilo, 1-6C-alcoxi arilo, NHC(O)(1-6C-alquilo), 2-6C-alquenilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halógeno, -C(O)OR10,

R4 es fenilo ,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, que está opcionalmente sustituido con hidroxi,

R9 es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

R10 es, 1-4C-alquilo,

R11 es 1-4C-alquilo,

X, Y es CH_2

n es 0, 1, 2;

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R1 es hidrógeno, hidroxilo, amino, metoxi, etoxi, butoxi, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, imidazol-2-ilo, metilo, propilo, $-O-(CH_2)-O-CH_3$, $-O-CH_2$-fenilo, $-O-CH_2$-ciclopropilo, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)-NHCH_3$, $-C(O)-NH_2$, 4-fluoro-fenilo, $-(CH_2)_2-C(O)OCH_3$, ciclo-propilo, $-NH-C(O)CH_3$,

R2 es hidrógeno, metilo,

R3 es hidrógeno, hidroxi, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-C(O)OCH_3$, $-S-CH_3$, $-SO_2-CH_3$, bromo, cloro, tri-fluorometilo, $C(O)NH_2$, COOH,$C(O)OCH_3$, $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_2)_2-OH$, $-CH=CH_2$, 4-fluoro-fenilo, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CF_3$, $NH-SO_2-CH_3$, $C(O)CH_3$,

R4 es fenilo

X, Y es CH2

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-{4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxilato de etilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxílico
1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]-

piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
sal de HCl de 1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6,8-Dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[6-Cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(3-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-ol
1-{4-[6-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6,8-dicarboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-amina
1-{4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}acetamida
N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxilato de metilo
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}-2,2,2-trifluoroacetamida
1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-

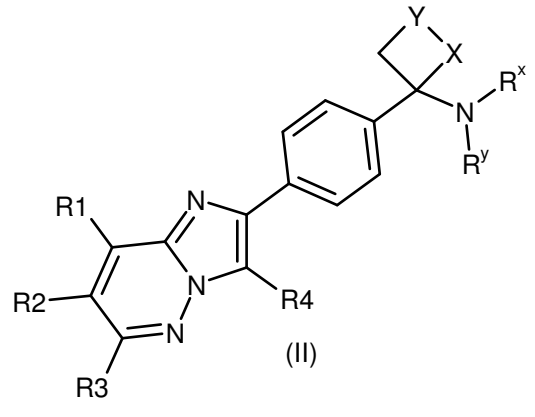
ciclobutanamina
1-{4-[6,8-Bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}etanona
1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}metansulfonamida
1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-[4-(3-Fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-amina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-il}acetamida
1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina

1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
{1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de tert-butilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
ácido 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-

b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N,N-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6,8-Dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(8-Butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-ol
({2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo-[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)acetato de metilo

6. Un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ha-

ciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



(II)

donde

R1–R4 tienen el significado especificado en la reivindicación 1 y

Rx,Ry son R6, o un grupo protector,

donde la transformación a un compuesto de fórmula general (I) se lleva a cabo por medio del uso de una reacción de desprotección apropiada

7. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde la enfermedad es neoplasia benigna o neoplasia maligna.

9. Un compuesto acorde a la reivindicación 1–6 para utilizar para el tratamiento del cáncer de mamas.

10. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con por lo menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo, que es por lo menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las

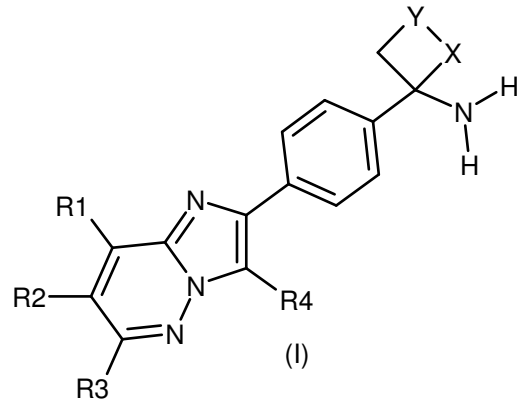
reivindicaciones 1 a 6, y un segundo ingrediente activo, que es por lo menos un agente anticáncer adicional.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento del cáncer de mamas.

IMIDAZOPIRIDAZINAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA AKT

RESUMEN

Imidazopiridazinas de fórmula (I),



(I)

un proceso para su producción y el uso las mismas.

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
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Str. 10
Geb.: 4865
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
30 September 2013 (30.09.2013)

Applicant's or agent's file reference
BHC113014-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/056300

International filing date *(day/month/year)*
05 April 2012 (05.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SCOTT, William
210 Saddle Hill Drive
Guilford, CT 06437
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
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
SCOTT, William Johnston
210 Saddle Hill Drive
Guilford, CT 06437
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
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 75

Authorized officer
Schraner Franziska
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

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
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Str. 10
Geb.: 4865
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
30 September 2013 (30.09.2013)

Applicant's or agent's file reference
BHC113014-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/056300

International filing date *(day/month/year)*
05 April 2012 (05.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
HÄGEBARTH, Andrea
Antonstraße 33
13347 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
HÄGEBARTH, Andrea
An den Eldenaer Höfen 13
10247 Berlin
Germany

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 75

Authorized officer
Schraner Franziska
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente	**PROCEDER**	Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo
BHC113014-WO		
Solicitud Internacional Nº:	Fecha de presentación Internacional (*día/mes/año*)	Fecha de prioridad (la más antigua) (*día/mes/año*)
PCT/EP 2012/056300	*05/04/2012*	*07/04/2011*
Solicitante		
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 _ hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. **Fundamentos del Informe**

   a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

      ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

      ☐ una traducción de la solicitud internacional al , que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

   b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la **rectificación de un error obvio**, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6*bis*(b))

   c. ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

2. ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II)**.**

3. ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III)**.**

4. Con respecto **al título**,

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

   ☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:
   IMIDAZOPIRIDAZINAS COMO INHIBIDORAS DE QUINASAS AKT

5. Con respecto al **resumen**,

   ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

   ☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las **ilustraciones**

   a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura Nº --.

      ☐ sugerida por el solicitante.

      ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

      ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

   b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional Nº:
PCT/EP 2012/056300

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D 487/04 A61K 31/5025 A61P 35/00
ADD.

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07D A61K A61P

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría°	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para reivindicación Nº:
A	*WO 2011/033265 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD [GB]; BELL MARK PETER [GB]; O'DOWD COLIN RODERICK)* *24 de marzo de 2011 (2011-03-24)* *Mencionado en la solicitud* *página 1, renglón 1 – página 1 – renglón 6* *página 4, renglón 29 – página 6 – renglón 26*	*1-12*
A	*WO 2010/091808 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; VENNEMANN MATTHIAS [DE]; MAIER THOMAS [)* *19 de agosto de 2010 (2010-08-19)* *página 3, renglón 9 – página 5 – renglón 25*	*1-12*
A, P	*WO 2012/007345 A2 (BAYER PHARMA AG [DE]; INCE STUART [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE]; POLITZ)* *19 de enero de 2012 (2012-01-19)* *página 3, renglón 11 – página 5 – renglón 15*	*1-12*

–––––////–––––

,

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

° Categorías particulares indicadas en publicaciones

"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)

"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa

"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva

"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
10 de mayo de 2012	*18/05/2012*

lNombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea–P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos
Tel.: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl
Fax: +31 70 340 – 3016

Funcionario autorizado

Usuelli, Ambrogio

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional Nº:
PCT/EP 2012/056300

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría°	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
A, P	*WO 2012/013713 A2 /BAYER PHARMA AG [DE]; REHWINKEL HARTMUT [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE])* *2 de febrero de 2012 ((2012-02-02)* *página 3, renglón 8 – página 4 – renglón 23* –––––	*1-12*

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional Nº:
PCT/EP 2012/056300

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO 2011033265 A1	*24-03-2011*	*NINGUNO*		
WO 2010091808 A1	*19-08-2010*	*AR*	*075253*	
		AU	*2010213192*	
		CA	*2752105*	
		CN	*102317291*	
		CR	*20110432*	
		DO	*P2011000260*	
		EP	*2396330*	
		KR	*20110114633*	
		MA	*33032*	
		SG	*172898*	
		SV	*2011003997*	
		TW	*201036978*	
		UY	*32432*	
		WO	*2010091808*	
WO 2012007345 A2	*19-01-2012*	*UY*	*33503 A*	*29-02-2012*
		WO	*2012007345 A2*	*19-01-2012*
WO 2012013713 A2	*02-02-2012*	*NINGUNO*		

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.
BHC113014-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/056300	05/04/2012	07/04/2011
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 4 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,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   IMIDAZOPYRIDAZINES AS AKT KINASE INHIBITORS

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/EP2012/056300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00
ADD.

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 A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/033265 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD [GB]; BELL MARK PETER [GB]; O'DOWD COLIN RODERICK) 24 March 2011 (2011-03-24) cited in the application page 1, line 1 - page 1, line 6 page 4, line 29 - page 6, line 26 -----	1-12
A	WO 2010/091808 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; VENNEMANN MATTHIAS [DE]; MAIER THOMAS [) 19 August 2010 (2010-08-19) page 3, line 9 - page 5, line 25 -----	1-12
A,P	WO 2012/007345 A2 (BAYER PHARMA AG [DE]; INCE STUART [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE]; POLITZ) 19 January 2012 (2012-01-19) page 3, line 11 - page 5, line 15 ----- -/--	1-12

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
10 May 2012	18/05/2012

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	Usuelli, Ambrogio

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/056300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2012/013713 A2 (BAYER PHARMA AG [DE]; REHWINKEL HARTMUT [DE]; HAEGEBARTH ANDREA [DE];) 2 February 2012 (2012-02-02) page 3, line 8 - page 4, line 23 -----	1-12

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/056300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011033265 A1	24-03-2011	NONE	
WO 2010091808 A1	19-08-2010	AR 075253 A1	16-03-2011
		AU 2010213192 A1	04-08-2011
		CA 2752105 A1	19-08-2010
		CN 102317291 A	11-01-2012
		CR 20110432 A	24-10-2011
		DO P2011000260 A	15-10-2011
		EP 2396330 A1	21-12-2011
		KR 20110114663 A	19-10-2011
		MA 33032 B1	01-02-2012
		SG 172898 A1	29-08-2011
		SV 2011003997 A	06-01-2012
		TW 201036978 A	16-10-2010
		UY 32432 A	30-09-2010
		WO 2010091808 A1	19-08-2010
WO 2012007345 A2	19-01-2012	UY 33503 A	29-02-2012
		WO 2012007345 A2	19-01-2012
WO 2012013713 A2	02-02-2012	NONE	