

Brevetto europeo No. 2857404

Domanda di brevetto europeo No. 13801320.6

Data di deposito: 03 giugno 2013

Classificazione Internazionale: C07D487/04, A61K31/5025, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00

5 Priorità: Giapponese No. 20120127079 del 04 giugno 2012

Titolo: DERIVATI IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINICI COME INIBITORI DI CHINASI

Richiedente: Daiichi Sankyo Co., Ltd.

3-5-1, Nihonbashi-honcho

Chuo-ku

10 Tokyo 103-8426

Giappone

Inventori: TAKEDA, Yasuyuki

YOSHIKAWA, Kenji

KAGOSHIMA, Yoshiko

15 YAMAMOTO, Yuko

TANAKA, Ryoichi

TOMINAGA, Yuichi

KIGA, Masaki

HAMADA, Yoshito

20 \*\*\*\*\*

Descrizione

Campo tecnico

La presente invenzione riguarda composti aventi una particolare struttura chimica, o loro sali farmacologicamente accettabili, che hanno un potente effetto di inibizione contro la chinasi ROS1 e le chinasi NTRK.

25 Stato della tecnica

Il gene ROS1 codifica per una tirosin-chinasi recettoriale scoperta come ortologo umano del prodotto genico canceroso v-ros del virus del sarcoma aviario UR2 (virus tumorale 2 dell'Università di Rochester) (Riferimento non brevettuale 1). In una linea cellulare di blastoma, U118MG, è stato scoperto un gene di fusione a ROS1 prodotto da un riarrangiamento del cromosoma contenente il gene ROS1 e dalla successiva fusione del gene ROS1 con un altro gene. Nelle cellule U118MG, un gene codificante per una proteina del Golgi FIG (fusa nel glioblastoma) si fonde con il gene ROS1 per formare un gene codificante per una proteina di fusione FIG-ROS1 (Riferimento non brevettuale 2). La fusione tra FIG e ROS1 causa un cambiamento strutturale che attiva costitutivamente l'attività enzimatica della chinasi ROS1, e la proteina di fusione FIG-ROS1 ha un'attività di trasformazione cellulare e un'attività tumorigenica mediate dall'attivazione della via di segnalazione di ROS1, che coinvolge STAT3, ERK ed SHP2 (Riferimenti non brevettuali 3 e 4).

In una linea cellulare di cancro del polmone non a piccole cellule, HCC78, e in provini di cancro del polmone, è stata inoltre identificata una traslocazione cromosomica del gene ROS1. Un gene di fusione tra il gene SLC34A2 e il gene ROS1 è stato riportato nelle cellule HCC78, mentre la presenza di un gene di fusione CD74-ROS1 tra il gene CD74 e il gene ROS1, codificante per una proteina transmembrana, è stata riportata in provini di pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (Riferimento non brevettuale 5). Il gene di fusione tra il gene FIG e il gene ROS1 è stato scoperto in 2 di 23 provini di pazienti con cancro dei dotti biliari (Riferimento non brevettuale 6).

Uno screening su larga scala di provini di paziente via FISH (ibridazione fluorescente in situ) ha individuato geni di fusione tra il gene ROS1 ed SDC, CD74, EZR, SLC34A2, LRIG3 o TPM3. 13 di 1476 provini di pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule mostravano la presenza di uno qualunque dei geni di fusione a ROS1 SDC-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, LRIG3-ROS1 e TPM3-ROS1 (Riferimento non brevettuale 7).

Analogamente, uno screening su larga scala di provini di pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule via FISH ha individuato un gene di fusione a ROS1 in 18 di 1073 casi (Riferimento non brevettuale 8). Inoltre, un'analisi che adoperava provini di paziente ha mostrato che il gene ROS1 viene altamente espresso nel tumore del cervello (Riferimenti non brevettuali 1 e 9).

È stato scoperto che ROS1 si attiva nei cancri che esprimono un gene di fusione a ROS1 (ad esempio cancro del polmone non a piccole cellule, cancro dei dotti biliari o tumore del cervello) (Riferimenti non brevettuali 5 e 6). Pertanto, un farmaco che inibisce l'attività della chinasi ROS1 potrebbe bloccare gli eventi a valle della via di ROS1, ovvero STAT3, ERK, SHP2, che contribuiscono alla crescita dei tumori e alla sopravvivenza delle cellule tumorali. Di conseguenza, ci si aspetta che ROS1 sia utile come bersaglio terapeutico per il cancro (Riferimenti non brevettuali 1, 6 e 8). È stato riportato che composti come crizotinib (Riferimento non brevettuale 8), TAE684 (Riferimento non brevettuale 6), derivati pirazolici (Riferimenti non brevettuali 10 e 11), e derivati amminopirazinici (Riferimento brevettuale 1) hanno un effetto di inibizione dell'attività enzimatica della chinasi ROS1. Tuttavia, questi composti differiscono dai composti della presente invenzione in termini di struttura.

Il recettore tirosin-chinasico neurotrofico, anche denominato chinasi tropomiosina-correlata (Trk), è un recettore ad alta affinità che viene attivato da un fattore di crescita solubile denominato neurotrofina (NT). La famiglia di recettori NTRK ha tre membri: NTRK1 (anche denominata TrkA), NTRK2 (anche denominata TrkB) ed NTRK3 (anche denominata TrkC).

NT comprende la seguente pluralità di proteine: un fattore di crescita nervoso (NGF) che attiva NTRK1, un fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF) e NT-4/5 che attivano NTRK2, ed NT3 che attiva NTRK3. Ogni recettore NTRK contiene un dominio extracellulare (sito legante il ligando), un dominio transmembrana e un dominio intracellulare (contenente un dominio chinasi). Dopo essersi legata ad un ligando, ciascuna chinasi catalizza un'autofosforilazione e attiva poi la via di trasduzione del segnale a valle.

NTRK viene largamente espressa nei tessuti nervosi durante il loro periodo di sviluppo, e svolge un ruolo importante nel mantenimento e nella sopravvivenza di queste cellule. Uno studio precedente mostra che NTRK svolge un ruolo importante sia nello sviluppo che nella funzione del sistema nervoso (Riferimento non brevettuale 12).

Un grande numero di riferimenti bibliografici afferma che la trasduzione del segnale di NTRK è associata al cancro. Ad esempio, NTRK esiste ad un basso livello di espressione nelle regioni diverse dal sistema nervoso negli esseri umani adulti, mentre l'espressione di NTRK aumenta nel cancro della prostata in stadio avanzato. Nei tessuti prostatici normali e nello stadio iniziale del tumore della prostata androgeno-dipendente, NTRK1 viene espressa solo ad

un basso livello o ad un livello non rilevabile, mentre nessuna di NTRK2 o NTRK3 viene espressa. Tuttavia, nello stadio avanzato del cancro della prostata androgeno-indipendente, tutte le isoforme dei recettori NTRK e dei loro ligandi vengono sovraesprese. L'evidenza mostra che queste cellule di cancro della prostata in stadio avanzato dipendono da NTRK per la loro sopravvivenza tumorale. Pertanto, gli inibitori di NTRK potranno indurre apoptosi nel

5 cancro della prostata androgeno-indipendente (Riferimento non brevettuale 13). In aggiunta, riferimenti bibliografici recenti mostrano inoltre che la sovraespressione, l'attivazione, l'amplificazione, la formazione di geni di fusione o la mutazione di NTRK è correlata a neuroblastoma (Riferimento non brevettuale 14), cancro della mammella secernente (Riferimento non brevettuale 15), cancro del colon-retto (Riferimento non brevettuale 16), cancro dell'ovaio (Riferimento non brevettuale 17), cancro di testa e collo (Riferimento non brevettuale 18), cancro del pancreas

10 (Riferimento non brevettuale 19) e melanoma (Riferimento non brevettuale 20).

Sono stati riportati inibitori selettivi delle tirosin-chinasi NTRK, tra cui CEP-751, CEP-701 (Riferimento non brevettuale 21), composti a base di indolocarbazolo (Riferimento brevettuale 2), composti a base di ossindolo (Riferimenti brevettuali 3 e 4), composti anulari condensati a pirazolile (Riferimento brevettuale 5), composti a base di isotiazolo (Riferimento non brevettuale 22) e altri vari composti (Riferimenti brevettuali 6, 7, 8, 9 e 10). Tuttavia, questi

15 composti differiscono dal composto della presente invenzione in termini di struttura.

Esistono inibitori di Lck (Riferimento brevettuale 11), inibitori di PKC (Riferimenti brevettuali 12 e 13), inibitori di NTRK (Riferimenti brevettuali 14 e 15) e inibitori delle chinasi Pim (Riferimento brevettuale 16) che sono noti come composti aventi uno scheletro imidazopiridazinico. Comunque sia, nessuno dei noti composti aventi uno scheletro imidazopiridazinico mostra un'attività di inibizione enzimatica della chinasi ROS1 e un'attività di inibizione di

20 NTRK.

Elenco di citazioni

Riferimenti brevettuali

Riferimento brevettuale 1: WO2012/005299

Riferimento brevettuale 2: WO01/14380

Riferimento brevettuale 3: WO02/20479

Riferimento brevettuale 4: WO02/20513

Riferimento brevettuale 5: brevetto giapponese lasciato aperto n° 15-231687

Riferimento brevettuale 6: WO2005/049033

Riferimento brevettuale 7: WO2005/103010

5 Riferimento brevettuale 8: WO2006/082392

Riferimento brevettuale 9: WO2006/087530

Riferimento brevettuale 10: WO2006/087538

Riferimento brevettuale 11: WO2007/013673

Riferimento brevettuale 12: WO2007/025540

10 Riferimento brevettuale 13: WO2007/147646

Riferimento brevettuale 14: WO2008/052734

Riferimento brevettuale 15: WO2012/125667

Riferimento brevettuale 16: WO2008/052734

#### Riferimenti non brevettuali

15 Riferimento non brevettuale 1: Biochim. Biophys. Acta, 1795, 37-52 (2009)

Riferimento non brevettuale 2: Genes Chromosomes Cancer, 37, 58-71 (2003)

Riferimento non brevettuale 3: Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 100, 916-921 (2003)

Riferimento non brevettuale 4: Cancer Res., 66, 7473-7481 (2006)

Riferimento non brevettuale 5: Cell, 131, 1190-1203 (2007)

20 Riferimento non brevettuale 6: PLoS One, 6(1), e15640 (2011)

Riferimento non brevettuale 7: Nat. Medicine, 2658 (2012)

Riferimento non brevettuale 8: J. Clin. Oncol., 2011. 39. 4197 (2012)

Riferimento non brevettuale 9: Cancer Res., 69, 2180-2184 (2009)

Riferimento non brevettuale 10: Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 4720-4723 (2009)

25 Riferimento non brevettuale 11: Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 5622-5626 (2009)

- Riferimento non brevettuale 12: Current Opinion in Neurobiology, 11, 272-280 (2001)  
Riferimento non brevettuale 13: The Prostate, 45, 140-148 (2000)  
Riferimento non brevettuale 14: Pediatr Blood Cancer, 59, 226-232 (2012)  
Riferimento non brevettuale 15: Cancer Cell, 2, 367-376 (2002)  
5 Riferimento non brevettuale 16: Science, 300, 949-949 (2003)  
Riferimento non brevettuale 17: Clinical Cancer Research, 9, 2248-2259 (2003)  
Riferimento non brevettuale 18: PLoS ONE 7 (1), e30246 (2012)  
Riferimento non brevettuale 19: Nature Reviews, Cancer, 11, 695 (2011)  
Riferimento non brevettuale 20: Journal of Investigative Dermatology, 128, 2031-2040 (2008)  
10 Riferimento non brevettuale 21: Cancer Research, 59, 2395-2401 (1999)  
Riferimento non brevettuale 22: Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 3444-3448 (2006)

Riepilogo dell'invenzione

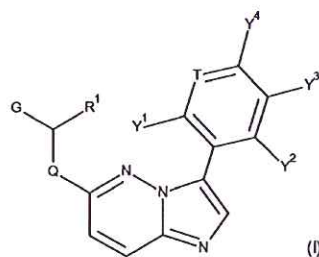
Problema tecnico

15 Uno scopo della presente invenzione è fornire un nuovo composto di basso peso molecolare che abbia un potente effetto di inibizione dell'attività enzimatica della chinasi ROS1 e un'attività di inibizione degli enzimi chinasi NTRK, e che mostri un effetto antitumorale.

Soluzione al problema

La presente invenzione riguarda i seguenti paragrafi da (1) a (47):

(1) Un composto rappresentato dalla formula generale (I) o un suo sale farmacologicamente accettabile:



20

in cui

$R^1$  rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo fluoro-alchile  $C_1-C_6$  o un gruppo idrossi-alchile  $C_1-C_6$ ;

Q rappresenta un atomo di ossigeno o  $R^a N$ , in cui

5  $R^a$  rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile  $C_1-C_6$ ;

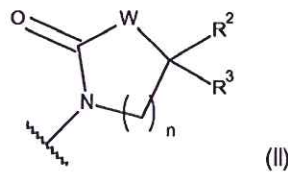
G rappresenta un gruppo fenile o un gruppo eteroarile di 5 o 6 componenti avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo, in cui il gruppo eteroarile di 5 componenti ha opzionalmente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo alcossi  $C_1-C_6$ , un gruppo dialo-alchile  $C_1-C_6$  e un gruppo trialo-alchile  $C_1-C_6$ , e ciascuno del gruppo fenile e del gruppo eteroarile di 6 componenti ha opzionalmente da 1 a 3 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un gruppo eteroarile di 5 o 6 componenti avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo, un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo alcossi  $C_1-C_6$  e un gruppo trialo-alchile  $C_1-C_6$ ;

15 T rappresenta un atomo di azoto o  $CR^b$ , in cui

$R^b$  rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo alcossi  $C_1-C_6$  o un gruppo ciano;

$Y^1$  e  $Y^2$  rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo alcossi  $C_1-C_6$  o un gruppo ciano; e

20  $Y^3$  e  $Y^4$  rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo selezionato da un gruppo A descritto sotto, o un gruppo rappresentato dalla seguente formula (II):



in cui

W rappresenta un atomo di ossigeno o  $CR^cR^d$ , in cui

$R^c$  ed  $R^d$  rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo alchile  $C_1-C_6$  o un gruppo ammino, o

5  $R^c$  ed  $R^d$  formano opzionalmente un gruppo cicloalchile  $C_3-C_6$  insieme all'atomo di carbonio legato a  $R^c$  ed  $R^d$ ;  
n rappresenta 0, 1 o 2;

$R^2$  ed  $R^3$  rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo ammino, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo ammino-alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo alchile  $C_1-C_6$ -ammino o un gruppo di-alchile  $C_1-C_6$ -ammino, posto che uno qualsiasi di  $Y^3$  e  $Y^4$  rappresenta inevitabilmente un atomo di idrogeno e l'altro gruppo rappresenta un

10 gruppo diverso da un atomo di idrogeno,

gruppo A: -O-M, -S-M ed -NH-M,

dove M rappresenta un gruppo alchile  $C_1-C_6$  avente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo B descritto sotto, un gruppo ammino-cicloalchile  $C_3-C_6$ , un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello, o un gruppo eterociclico alifatico di 5 o 6 componenti avente

15 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo D descritto sotto e avente un atomo di azoto nell'anello,

gruppo B: un gruppo ammino, un gruppo idrossi, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ -ammino, un gruppo di-alchile  $C_1-C_6$ -ammino, un gruppo cicloalchile  $C_3-C_6$ -ammino, un gruppo ammino-cicloalchile  $C_3-C_6$ , un gruppo idrossi-alchile  $C_1-C_6$ -ammino, un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello, e un gruppo eterociclico alifatico di 6 componenti avente un atomo di azoto e un atomo di ossigeno nell'anello,

20

ciascuno del gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello e del gruppo eterociclico alifatico di 6 componenti avente un atomo di azoto e un atomo di ossigeno nell'anello avendo opzionalmente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo C descritto sotto,

25 gruppo C: un atomo di alogeno, un gruppo alchile  $C_1-C_6$  e un gruppo idrossi-alchile  $C_1-C_6$ , e

gruppo D: un gruppo ammino e un atomo di alogeno.

(2) Un composto secondo il paragrafo (1) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Q rappresenta un atomo di ossigeno.

5 (3) Un composto secondo il paragrafo (1) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Q rappresenta R<sup>a</sup>N, in cui

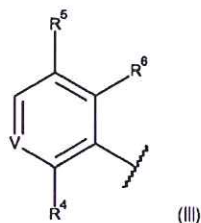
R<sup>a</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 (4) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (3) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Y<sup>3</sup> rappresenta un atomo di idrogeno.

(5) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (4) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

G è rappresentato dalla seguente formula (III):



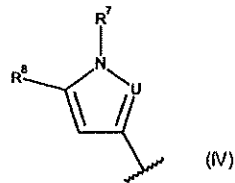
15 in cui

V rappresenta CR<sup>e</sup> o un atomo di azoto; e

20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ed R<sup>e</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo ciano o un gruppo eteroarile di 5 o 6 componenti avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo (posto che, quando V rappresenta CR<sup>e</sup>, almeno uno di R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ed R<sup>e</sup> rappresenta un atomo di idrogeno).

(6) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (4) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

G è rappresentato dalla seguente formula (IV):



5 in cui

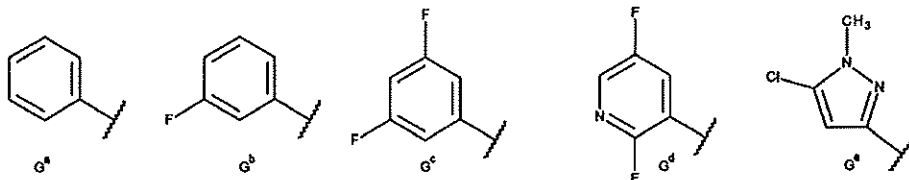
U rappresenta un atomo di azoto o CH;

R<sup>7</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; e

R<sup>8</sup> rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un atomo di alogeno.

10 (7) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (4) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

G è uno qualsiasi dei seguenti G<sup>a</sup> - G<sup>e</sup>:



(8) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (7) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

15 Y<sup>4</sup> rappresenta un gruppo selezionato da un gruppo A<sup>1</sup>:

gruppo A<sup>1</sup>: -O-M<sup>1</sup>, -S-M<sup>1</sup> ed -NH-M<sup>1</sup>,

dove M<sup>1</sup> rappresenta un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> avente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo B<sup>1</sup> descritto sotto, un gruppo ammino-cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6

componenti avente un atomo di azoto nell'anello, o un gruppo eterociclico alifatico di 5 o 6 componenti sostituito con 1 o 2 atomi di alogeno e avente un atomo di azoto nell'anello,

gruppo B<sup>1</sup>: un gruppo ammino, un gruppo idrossi, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo di-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo ammino-cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, e un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello,

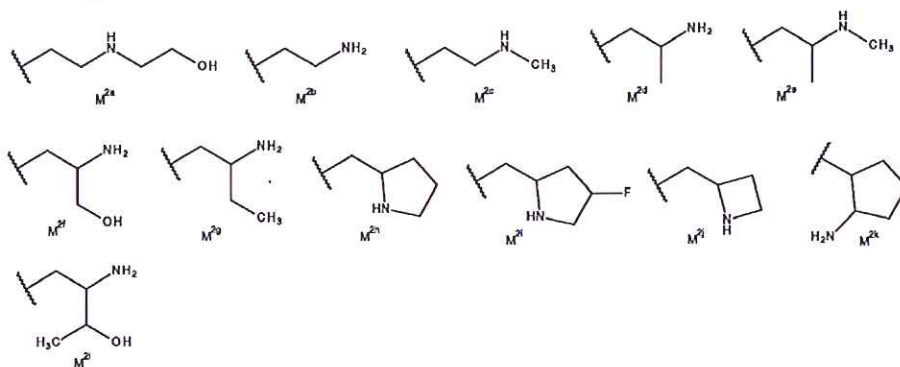
il gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello avendo opzionalmente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo C<sup>1</sup> descritto sotto, e

gruppo C<sup>1</sup>: un atomo di alogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 (9) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (7) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

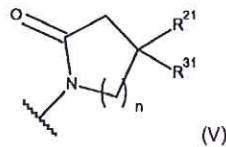
Y<sup>4</sup> rappresenta -O-M<sup>2</sup>, in cui

M<sup>2</sup> è uno qualsiasi dei seguenti M<sup>2a</sup> - M<sup>2l</sup>:



15 (10) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (7) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Y<sup>4</sup> è rappresentato dalla seguente formula (V):



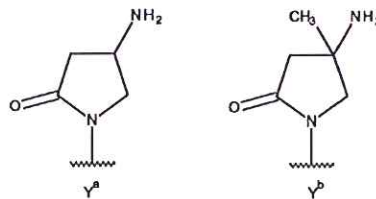
in cui

n rappresenta 1 o 2; e

5 R<sup>21</sup> ed R<sup>31</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo ammino, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo ammino-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino.

(11) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (7) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Y<sup>4</sup> è il seguente Y<sup>a</sup> o Y<sup>b</sup>:



10 (12) Un composto qualsiasi o un suo sale farmacologicamente accettabile selezionato dal seguente gruppo:  
N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilammino)etossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
3-[4-[[[(2S)-azetidid-2-il]metossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
3-[4-[(2R)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
15 3-[4-[(2S)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,  
(4S)-4-ammino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one, e



- (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metossifenil]pirrolidin-2-one.
- (13) N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[2S]-pirrolidin-2-il]metossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina.
- (14) 3-[4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina.
- 5 (15) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one.
- (16) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one.
- (17) N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[2S]-pirrolidin-2-il]metossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina maleato.
- 10 (18) N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[2S]-pirrolidin-2-il]metossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina adipato.
- (19) 3-[4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina metansolfonato.
- (20) 3-[4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina
- 15 adipato.
- (21) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one benzensolfonato.
- (22) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one cloridrato.
- 20 (23) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one adipato.
- (24) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one lattato.
- 25 (25) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one benzoato.

(26) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one benzensolfonato.

(27) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one adipato.

5 (28) (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-pirrolidin-2-one canforato.

(29) Un inibitore dell'attività enzimatica della chinasi ROS1 che comprende un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

10 (30) Un inibitore dell'attività enzimatica di una chinasi NTRK che comprende un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

(31) Una composizione farmaceutica che comprende un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

(32) Un agente antitumorale che comprende un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

15 (33) Un agente antitumorale secondo il paragrafo (32), in cui il tumore è un tumore maligno ematologico (leucemia, linfoma o mieloma multiplo), un tumore del cervello, un cancro di testa e collo, un cancro dell'esofago, un cancro gastrico, un cancro dell'appendice, un cancro del colon, un cancro dell'ano, un cancro della cistifellea, un cancro dei dotti biliari, un cancro del pancreas, un tumore stromale gastrointestinale, un cancro del polmone, un cancro del fegato, un mesotelioma, un cancro della tiroide, un cancro della prostata, un tumore neuroendocrino, un melanoma, un  
20 cancro della mammella, un cancro del corpo uterino, un cancro della cervice uterina, un cancro dell'ovaio, un osteosarcoma, un sarcoma dei tessuti molli, un sarcoma di Kaposi, un miosarcoma, un cancro del rene, un cancro della vescica urinaria e/o un cancro del testicolo.

25 (34) Un agente terapeutico per un tumore avente un aumento rilevabile nel livello di espressione del gene ROS1, comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

(35) Un agente terapeutico per un tumore avente un aumento rilevabile nel livello di espressione di un gene NTRK, comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

5 (36) Un agente terapeutico per un tumore avente un'espressione rilevabile di un gene di fusione a ROS1, comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

(37) Un agente terapeutico per un tumore avente un'espressione rilevabile di un gene di fusione ad NTRK, comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

10 (38) Un agente terapeutico per un tumore che è trattabile attraverso l'inibizione dell'attività enzimatica della chinasi ROS1, comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

15 (39) Un agente terapeutico per un tumore che è trattabile attraverso l'inibizione dell'attività enzimatica di una chinasi NTRK, comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.

(40) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso nel trattamento di un tumore.

20 (41) Un composto per l'uso secondo il paragrafo (40), in cui il tumore è un tumore maligno ematologico (leucemia, linfoma o mieloma multiplo), un tumore del cervello, un cancro di testa e collo, un cancro dell'esofago, un cancro gastrico, un cancro dell'appendice, un cancro del colon, un cancro dell'ano, un cancro della cistifellea, un cancro dei dotti biliari, un cancro del pancreas, un tumore stromale gastrointestinale, un cancro del polmone, un cancro del fegato, un mesotelioma, un cancro della tiroide, un cancro della prostata, un tumore neuroendocrino, un melanoma, un cancro della mammella, un cancro del corpo uterino, un cancro della cervice uterina, un cancro dell'ovaio, un osteosarcoma, un sarcoma dei tessuti molli, un sarcoma di Kaposi, un miosarcoma, un cancro del rene, un cancro della  
25 vescica urinaria e/o un cancro del testicolo.



(42) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso nel trattamento di un tumore avente un aumento rilevabile nel livello di espressione del gene ROS1.

(43) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso nel trattamento di un tumore avente un aumento rilevabile nel livello di espressione di un gene NTRK.

(44) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso nel trattamento di un tumore avente un'espressione rilevabile di un gene di fusione a ROS1.

(45) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso nel trattamento di un tumore avente un'espressione rilevabile di un gene di fusione ad NTRK.

(46) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso nel trattamento di un tumore che è trattabile attraverso l'inibizione dell'attività enzimatica della chinasi ROS1.

(47) Un composto secondo uno qualsiasi dei paragrafi da (1) a (28) o un suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso nel trattamento di un tumore che è trattabile attraverso l'inibizione dell'attività enzimatica di una chinasi NTRK.

#### Effetti vantaggiosi dell'invenzione

I composti della presente invenzione, o i loro sali farmacologicamente accettabili, hanno un potente effetto di inibizione dell'attività enzimatica della chinasi ROS1 e un potente effetto di inibizione dell'attività enzimatica di una chinasi NTRK, e sopprimono la crescita delle cellule. Segnatamente, i composti della presente invenzione, o i loro sali farmacologicamente accettabili, sono utili come agenti antitumorali, in particolare come agenti terapeutici per un tumore come un tumore maligno ematologico (leucemia, linfoma o mieloma multiplo), un tumore del cervello, un cancro di testa e collo, un cancro dell'esofago, un cancro gastrico, un cancro dell'appendice, un cancro del colon, un cancro dell'ano, un cancro della cistifellea, un cancro dei dotti biliari, un cancro del pancreas, un tumore stromale gastrointestinale, un cancro del polmone, un cancro del fegato, un mesotelioma, un cancro della tiroide, un cancro della prostata, un tumore neuroendocrino, un melanoma, un cancro della mammella, un cancro del corpo uterino, un cancro



della cervice uterina, un cancro dell'ovaio, un osteosarcoma, un sarcoma dei tessuti molli, un sarcoma di Kaposi, un miosarcoma, un cancro del rene, un cancro della vescica urinaria e un cancro del testicolo. Tra questi tumori, i composti della presente invenzione o i loro sali farmacologicamente accettabili sono efficaci come farmaci terapeutici per tumori aventi un aumento rilevabile nel livello di espressione del gene ROS1 e/o aventi un'espressione rilevabile di un gene di fusione a ROS1, o per tumori aventi un aumento rilevabile nel livello di espressione di un gene NTRK e/o aventi un'espressione rilevabile di un gene di fusione ad NTRK.

#### Descrizione delle forme esecutive

Nella presente invenzione, il termine "atomo di alogeno" identifica un atomo di fluoro, un atomo di cloro, un atomo di bromo o un atomo di iodio.

10 Nella presente invenzione, il termine "gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" identifica un gruppo alchile lineare o ramificato che ha da 1 a 6 atomi di carbonio. Suoi esempi comprendono un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo propile, un gruppo isopropile, un gruppo butile, un gruppo isobutile, un gruppo s-butile, un gruppo t-butile, un gruppo pentile, un gruppo isopentile, un gruppo 2-metilbutile, un gruppo neopentile, un gruppo 1-etilpropile, un gruppo esile, un gruppo isoesile e un gruppo 4-metilpentile.

15 Nella presente invenzione, il termine "gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" identifica un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> formato dal sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Suoi esempi comprendono un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo n-propossi, un gruppo isopropossi, un gruppo butossi, un gruppo isobutossi, un gruppo s-butossi, un gruppo t-butossi, un gruppo pentossi, un gruppo isopentossi, un gruppo 2-metilbutossi, un gruppo esilossi e un gruppo isoesilossi.

20 Nella presente invenzione, il termine "gruppo ammino-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" intende il sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sostituito con un gruppo ammino. Suoi esempi comprendono un gruppo amminometile, un gruppo 1-amminoetile, un gruppo 2-amminoetile, un gruppo 1-amminopropile, un gruppo 2-amminopropile, un gruppo 3-amminopropile, un gruppo 1-amminobutile, un gruppo 2-amminobutile, un gruppo 3-amminobutile e un gruppo 4-amminobutile.

25 Nella presente invenzione, il termine "gruppo alo-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" intende il sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sostituito con un sopra descritto atomo di alogeno. Suoi esempi comprendono un gruppo fluorometile, un gruppo

clorometile, un gruppo bromometile, un gruppo 2-fluoroetile, un gruppo 2-cloroetile, un gruppo 3-fluoropropile e un gruppo 3-cloropropile.

5 Nella presente invenzione, il termine "gruppo fluoro-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" intende il sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sostituito con un atomo di fluoro. Suoi esempi comprendono un gruppo fluorometile, un gruppo 2-fluoroetile e un gruppo 3-fluoropropile.

Nella presente invenzione, il termine "gruppo dialo-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" intende il sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sostituito con due sopra descritti atomi di alogeno identici o differenti. Suoi esempi comprendono un gruppo difluorometile, un gruppo diclorometile, un gruppo dibromometile, un gruppo 2,2-difluoroetile, un gruppo 2,2-dicloroetile, un gruppo 3,3-difluoropropile e un gruppo 3,3-dicloropropile.

10 Nella presente invenzione, il termine "gruppo trialo-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" intende il sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sostituito con tre sopra descritti atomi di alogeno identici o differenti. Suoi esempi comprendono un gruppo trifluorometile, un gruppo triclorometile, un gruppo tribromometile, un gruppo 2,2,2-trifluoroetile, un gruppo 2,2,2-tricloroetile, un gruppo 3,3,3-trifluoropropile e un gruppo 3,3,3-tricloropropile.

15 Nella presente invenzione, esempi di un gruppo "cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" comprendono un gruppo ciclopropile, un gruppo ciclobutile, un gruppo ciclopentile e un gruppo cicloesile.

20 Nella presente invenzione, il termine "gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino" intende un gruppo ammino sostituito con un sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Suoi esempi comprendono un gruppo metilammino, un gruppo etilammino, un gruppo propilammino, un gruppo isopropilammino, un gruppo butilammino, un gruppo isobutilammino, un gruppo s-butilammino, un gruppo t-butilammino, un gruppo pentilammino, un gruppo isopentilammino, un gruppo 2-metilbutilammino, un gruppo neopentilammino, un gruppo 1-etilpropilammino, un gruppo esilammino e un gruppo isoetilammino.

25 Nella presente invenzione, il termine "gruppo di-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino" intende un gruppo ammino sostituito con due sopra descritti gruppi alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> identici o differenti. Suoi esempi comprendono un gruppo dimetilammino, un gruppo dietilammino, un gruppo dipropilammino, un gruppo diisopropilammino, un gruppo dibutilammino, un gruppo diisobutilammino, un gruppo dipentilammino, un gruppo dineopentilammino, un gruppo diesilammino, un



gruppo N-etil-N-metilammino, un gruppo N-metil-N-propilammino, un gruppo N-isopropil-N-metilammino, un gruppo N-butil-N-metilammino, un gruppo N-isobutil-N-metilammino, un gruppo N-etil-N-propilammino, un gruppo N-etil-N-isopropilammino, un gruppo N-butil-N-etilammino e un gruppo N-etil-N-isopentilammino.

5 Nella presente invenzione, il termine "gruppo cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-ammino" intende un gruppo ammino sostituito con un sopra descritto gruppo cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Suoi esempi comprendono un gruppo ciclopropilammino, un gruppo ciclobutilammino, un gruppo ciclopentilammino e un gruppo cicloesilammino.

10 Nella presente invenzione, il termine "gruppo ammino-cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" intende un sopra descritto gruppo cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sostituito con un gruppo ammino. Suoi esempi comprendono un gruppo 1-amminociclopropile, un gruppo 2-amminociclopropile, un gruppo 1-amminociclobutile, un gruppo 2-amminociclobutile, un gruppo 3-amminociclobutile, un gruppo 1-amminociclopentile, un gruppo 2-amminociclopentile, un gruppo 3-amminociclopentile, un gruppo 1-amminocicloesile, un gruppo 2-amminocicloesile, un gruppo 3-amminocicloesile e un gruppo 4-amminocicloesile.

15 Nella presente invenzione, il termine "gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" intende il sopra descritto gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sostituito con un gruppo idrossi. Suoi esempi comprendono un gruppo idrossimetile, un gruppo 1-idrossietile, un gruppo 2-idrossietile, un gruppo 1-idrossipropile, un gruppo 2-idrossipropile, un gruppo 3-idrossipropile, un gruppo 1-idrossi-1-metil-etile, un gruppo 2-idrossi-metil-etile, un gruppo 1-idrossibutile, un gruppo 2-idrossibutile, un gruppo 3-idrossibutile, un gruppo 4-idrossibutile, un gruppo 1-idrossi-2-metil-propile, un gruppo 2-idrossi-2-metilpropile, un gruppo 3-idrossi-2-metil-propile, un gruppo 1-idrossi-1-metil-propile, un gruppo 1-(idrossimetil)propile, un gruppo 2-idrossi-1-metil-propile, un gruppo 3-idrossi-1-metil-propile, un gruppo 1-idrossipentile, un gruppo 2-idrossipentile, un gruppo 3-idrossipentile, un gruppo 4-idrossipentile e un gruppo 5-idrossipentile.

20 Nella presente invenzione, il termine "gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino" intende un gruppo ammino sostituito con un sopra descritto gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Suoi esempi comprendono un gruppo idrossimetilammino, un gruppo 2-idrossietilammino e un gruppo 3-idrossipropilammino.

25 Nella presente invenzione, il termine "gruppo eteroarile" intende un gruppo derivato da un composto aromatico monociclico di 5 o 6 componenti che contiene da 1 a 4 atomi, ciascuno indipendentemente selezionato dal gruppo

costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo, come atomi costituenti diversi dal carbonio. Suoi esempi comprendono un gruppo furile, un gruppo tienile, un gruppo pirrolile, un gruppo ossazolile, un gruppo isossazolile, un gruppo tiazolile, un gruppo isotiazolile, un gruppo imidazolile, un gruppo pirazolile, un gruppo piridile, un gruppo pirazile, un gruppo pirimidinile e un gruppo piridazinile.

5           Nella presente invenzione, il termine "gruppo eteroarilene" intende un gruppo divalente derivato dal sopra descritto gruppo eteroarile. Suoi esempi comprendono un gruppo tienilene, un gruppo pirrolilene, un gruppo tiazolilene, un gruppo imidazolilene, un gruppo pirazolilene, un gruppo piridilene, un gruppo pirazilene, un gruppo pirimidilene e un gruppo piridazilene.

10           Nella presente invenzione, il termine "gruppo eterociclico alifatico" intende un gruppo derivato da un composto ciclico alifatico che contiene da 1 a 4 atomi, ciascuno indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo, come atomi costituenti diversi dal carbonio. Suoi esempi comprendono un gruppo ossiranile, un gruppo aziridinile, un gruppo tiiranile, un gruppo ossetanile, un gruppo azetidilene, un gruppo tietanile, un gruppo tetraidrofurano, un gruppo pirrolidinile, un gruppo tetraidrotiofenile, un gruppo tetraidropiranile, un gruppo tetraidrotiopiranile, un gruppo morfolino, un gruppo morfolinile e un gruppo piperazinile.

15           Nella presente invenzione, il termine "tumore" non è limitato ai tumori maligni, e comprende qualsiasi tipo di tumore, ad esempio un carcinoma, un sarcoma e un tumore benigno. In particolare, un tumore maligno può essere identificato come un "cancro".

20           Nella presente invenzione, l'espressione "aumento nel livello di espressione del gene ROS1" significa che il livello di espressione dell'mRNA o il livello di espressione della proteina del gene ROS1 è stato aumentato da un'attività potenziata di trascrizione del gene, una traduzione promossa, una proteolisi soppressa o una stabilizzazione migliorata della proteina.

25           Nella presente invenzione, l'espressione "espressione di un gene di fusione a ROS1" significa che la fusione tra il gene ROS1 e un altro gene (ad esempio il gene FIG, il gene SLC34A2 o il gene CD74) ha causato la formazione e l'espressione di un gene di fusione a ROS1.

Nella presente invenzione, l'espressione "traslocazione cromosomica del gene ROS1" identifica una mutazione posizionale in un cromosoma contenente il gene ROS1.

Nella presente invenzione, il termine "via di ROS1" identifica una via attraverso cui ROS1, e successivamente STAT3, ERK ed SHP2, vengono fosforilate, causando la crescita e/o la sopravvivenza delle cellule cancerose.

5 Nella presente invenzione, l'effetto di inibizione dell'attività enzimatica della chinasi ROS1" è indicato dall'inibizione della chinasi ROS1 e/o dall'inibizione dell'attività di autofosforilazione di ROS1.

10 Nella presente invenzione, l'espressione "aumento nel livello di espressione di un gene NTRK" significa che il livello di espressione dell'mRNA o il livello di espressione della proteina di un gene NTRK è stato aumentato da un'attività potenziata di trascrizione del gene, una traduzione promossa, una proteolisi soppressa o una stabilizzazione migliorata della proteina.

Nella presente invenzione, l'espressione "espressione di un gene di fusione ad NTRK" significa che la fusione tra un gene NTRK e un altro gene (ad esempio il gene TPM3, il gene TPR o il gene ETV6) ha causato la formazione e l'espressione di un gene di fusione a NTRK.

15 Nella presente invenzione, l'effetto di inibizione dell'attività enzimatica di una chinasi NTRK" è indicato da un effetto di inibizione dell'attività di autofosforilazione di NTRK.

A seguire verrà descritto ogni singolo sostituente nella formula generale (I).

R<sup>1</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Preferibilmente, R<sup>1</sup> è un atomo di idrogeno o un gruppo metile.

Q rappresenta un atomo di ossigeno o R<sup>a</sup>N.

20 In questo contesto, R<sup>a</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Preferibilmente, R<sup>a</sup> è un atomo di idrogeno o un gruppo metile.

25 G rappresenta un gruppo fenile o un gruppo eteroarile di 5 o 6 componenti avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo. Il gruppo fenile e il gruppo eteroarile di 6 componenti possono avere da 1 a 3 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un



gruppo triolo-alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Il gruppo eteroarile di 5 componenti può avere 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo dialo-alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo triolo-alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

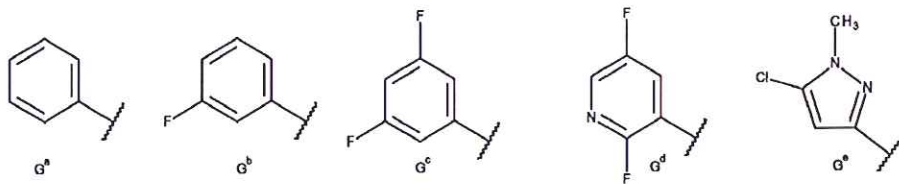
5 In un aspetto, G è un gruppo fenile, un gruppo piridile o un gruppo pirazile. Il gruppo fenile, il gruppo piridile o il gruppo pirazile è non sostituito o può avere da 1 a 3 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo triolo-alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 Preferibilmente, G è un gruppo fenile, un gruppo piridile o un gruppo pirazile. Il gruppo fenile, il gruppo piridile o il gruppo pirazile è non sostituito o sostituito con un atomo di fluoro, due atomi di fluoro, un atomo di cloro, un atomo di fluoro e un atomo di cloro, un atomo di fluoro e un gruppo metile, un gruppo ciano, un gruppo metile, o un gruppo trifluorometile.

15 In un altro aspetto, G è un gruppo tiazolile o un gruppo pirazolile. Il gruppo tiazolile o il gruppo pirazolile è non sostituito o può avere 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo dialo-alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo triolo-alcile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Preferibilmente, G è un gruppo pirazolile. Il gruppo pirazolile è sostituito con un atomo di fluoro, un atomo di cloro, un gruppo metile, un gruppo difluorometile, un gruppo trifluorometile, due gruppi metile, un atomo di cloro e un gruppo metile, un gruppo metile e un gruppo difluorometile, o un gruppo metile e un gruppo trifluorometile.

In un aspetto più preferito, G è uno qualsiasi dei seguenti G<sup>a</sup> - G<sup>e</sup>:



T rappresenta un atomo di azoto o CR<sup>b</sup>.



In questo contesto,  $R^b$  rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo alcossi  $C_1-C_6$  o un gruppo ciano.

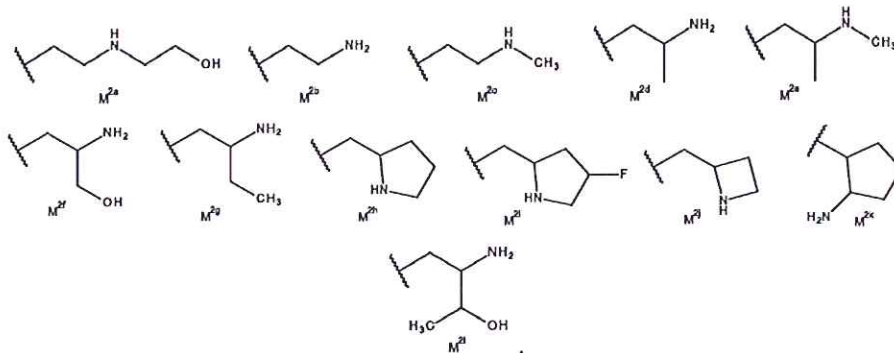
Preferibilmente, T è  $CR^b$ , ed  $R^b$  è un atomo di idrogeno o un atomo di fluoro.

5  $Y^1$  e  $Y^2$  rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchile  $C_1-C_6$ , un gruppo alcossi  $C_1-C_6$  o un gruppo ciano.

Preferibilmente,  $Y^1$  e  $Y^2$  sono, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno o un atomo di fluoro.

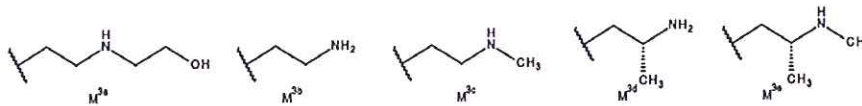
10  $Y^3$  e  $Y^4$  rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo selezionato dal sopra descritto gruppo A, o un gruppo rappresentato dalla sopra descritta formula (II), posto che uno qualsiasi di  $Y^3$  e  $Y^4$  rappresenta inevitabilmente un atomo di idrogeno e l'altro gruppo rappresenta un gruppo diverso da un atomo di idrogeno.

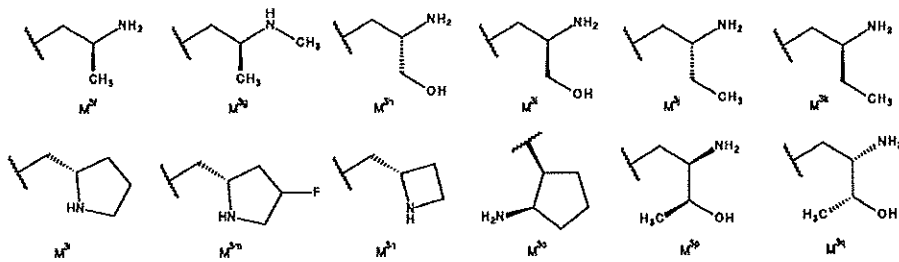
In un aspetto preferito, ad esempio,  $Y^3$  rappresenta un atomo di idrogeno e  $Y^4$  rappresenta  $-O-M^2$ . In questo contesto,  $M^2$  è uno qualsiasi dei seguenti  $M^{2a} - M^{2i}$ :



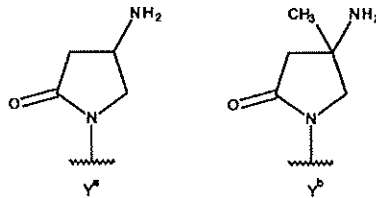
15

In un aspetto più preferito, ad esempio,  $Y^3$  rappresenta un atomo di idrogeno e  $Y^4$  rappresenta  $-O-M^3$ . In questo contesto,  $M^3$  è uno qualsiasi dei seguenti  $M^{3a} - M^{3q}$ :

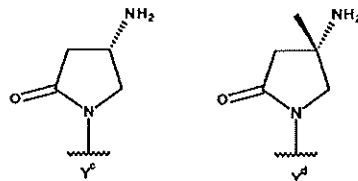




In un altro aspetto preferito,  $Y^3$  rappresenta un atomo di idrogeno e  $Y^4$  è il seguente  $Y^a$  o  $Y^b$ :



5 In un aspetto più preferito,  $Y^3$  rappresenta un atomo di idrogeno e  $Y^4$  è il seguente  $Y^c$  o  $Y^d$ :



Secondo un aspetto preferito, il composto rappresentato dalla formula generale (1) è un qualsiasi composto selezionato dal seguente gruppo, o un suo sale farmacologicamente accettabile:

- 10 N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[2-(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilammino)etossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 3-[4-[[2-(2S)-azetidil]metossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 3-[4-[(2R)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 3-[4-[(2S)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,



(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[[1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,  
(4S)-4-ammino-1-[5-[6-[[1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one, e  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metossifenil]pirrolidin-2-  
5 one.

Se desiderato, i composti rappresentati dalla formula generale (I) della presente invenzione possono formare  
sali farmaceuticamente accettabili. Il termine sale farmaceuticamente accettabile identifica un sale che non presenta una  
tossicità significativa e che può essere usato come medicina. Un composto rappresentato dalla formula generale (I) della  
presente invenzione può essere convertito in un sale attraverso la reazione con un acido se provvisto di un gruppo  
10 basico.

Esempi del sale basato sul gruppo basico possono comprendere: sali di acidi inorganici, come aloidrati (ad  
esempio fluoridrato, cloridrato, bromidrato e iodidrato), nitrato, perclorato, solfato e fosfato; sali di acidi organici, come  
(alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)solfonati (ad esempio metansolfonato, trifluorometansolfonato ed etansolfonato), arilsolfonati (ad  
esempio benzensolfonato e p-toluensolfonato), acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, ossalato,  
15 adipato e maleato; e sali di amminoacidi, come sale di glicina, sale di lisina, sale di arginina, sale di ornitina,  
glutammato e aspartato.

I composti rappresentati dalla formula generale (I) della presente invenzione, o i loro sali, quando lasciati  
nell'atmosfera o cristallizzati, possono formare un idrato assorbendo molecole d'acqua. Anche tali idrati sono inclusi nei  
sali della presente invenzione.

I composti rappresentati dalla formula generale (I) della presente invenzione, o i loro sali, quando lasciati in un  
solvente o ricristallizzati, possono formare un solvato assorbendo un certo tipo di solvente. Anche tali solvati sono  
inclusi nei sali della presente invenzione.

I composti rappresentati dalla formula generale (I) della presente invenzione, o loro sali farmacologicamente  
accettabili, abbracciano tutti gli isomeri (ovvero diastereomeri, isomeri ottici, isomeri geometrici e isomeri rotazionali).



Questi isomeri dei composti della presente invenzione, e le miscele di questi isomeri, sono tutti rappresentati da una singola formula, ovvero la formula generale (I). Pertanto, la presente invenzione abbraccia tutti questi isomeri e anche le miscele di questi isomeri in qualunque rapporto.

5 I composti della presente invenzione possono contenere uno o più isotopi di uno o più atomi che costituiscono tali composti in un rapporto innaturale. Esempi dell'isotopo comprendono deuterio ( $^2\text{H}$ ), trizio ( $^3\text{H}$ ), iodio-125 ( $^{125}\text{I}$ ) e carbonio-14 ( $^{14}\text{C}$ ). In alternativa, i composti possono essere radiomarcati con un radioisotopo, ad esempio trizio ( $^3\text{H}$ ), iodio-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbonio-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Tali composti radiomarcati sono utili come agenti terapeutici o profilattici, reagenti di ricerca, ad esempio reagenti di saggio, e agenti diagnostici, ad esempio agenti di diagnostica per immagini in vivo. Tutte le varianti isotopiche dei composti della presente invenzione ricadono nell'ambito della presente invenzione, a prescindere dal fatto che esse siano o no radioattive.

10 L'effetto di inibizione dell'attività enzimatica della chinasi ROS1 dei composti della presente invenzione può essere saggiato attraverso i metodi dell'Esempio di test 1 o 2. L'effetto di inibizione dell'attività di NTRK dei composti della presente invenzione può essere saggiato attraverso il metodo dell'Esempio di test 3.

15 L'attività di inibizione della crescita cellulare dei composti della presente invenzione può essere esaminata usando un metodo di test di inibizione della crescita che viene normalmente usato dagli esperti nel ramo. Ad esempio, l'attività di inibizione della crescita cellulare può essere determinata come descritto sotto nell'Esempio di test 4, confrontando i gradi di crescita cellulare in presenza e in assenza di un composto di test. Il grado di crescita può essere esaminato usando, ad esempio, un sistema di test per saggiare le cellule viventi. Esempi del metodo per saggiare le cellule viventi comprendono un test di captazione della [ $^3\text{H}$ ]-timidina, un metodo basato su BrdU, e un saggio basato su MTT.

20 Anche l'attività antitumorale in vivo dei composti della presente invenzione può essere esaminata usando un metodo di test antitumorale che viene normalmente usato dagli esperti nel ramo. Un esempio prevede di trapiantare varie cellule tumorali in topi o ratti. Una volta ottenuta la conferma che le cellule trapiantate hanno attecchito con successo, gli animali ricevono la somministrazione, ad esempio orale o endovenosa, del composto della presente invenzione. Alcuni giorni - alcune settimane dopo, la crescita dei tumori in un gruppo senza somministrazione del



farmaco può essere confrontata con la crescita dei tumori nel gruppo con somministrazione del farmaco in modo da confermare l'attività antitumorale in vivo del composto della presente invenzione.

5 I composti della presente invenzione possono essere usati nel trattamento di un tumore, ad esempio un tumore maligno ematologico (leucemia, linfoma o mieloma multiplo), un tumore del cervello, un cancro di testa e collo, un  
cancro dell'esofago, un cancro gastrico, un cancro dell'appendice, un cancro del colon, un cancro dell'ano, un cancro  
della cistifellea, un cancro dei dotti biliari, un cancro del pancreas, un tumore stromale gastrointestinale, un cancro del  
polmone, un cancro del fegato, un mesotelioma, un cancro della tiroide, un cancro della prostata, un tumore  
neuroendocrino, un melanoma, un cancro della mammella, un cancro del corpo uterino, un cancro della cervice uterina,  
un cancro dell'ovaio, un osteosarcoma, un sarcoma dei tessuti molli, un sarcoma di Kaposi, un miosarcoma, un cancro  
10 del rene, un cancro della vescica urinaria e/o un cancro del testicolo. Preferibilmente, i composti della presente  
invenzione vengono usati nel trattamento di un cancro del polmone non a piccole cellule, un cancro dei dotti biliari o un  
tumore del cervello.

È stato suggerito che la via di ROS1 sia coinvolta nella crescita e/o nella sopravvivenza di certi cancro.  
Pertanto, i composti della presente invenzione vengono preferibilmente usati per un tumore avente una via di ROS1  
15 attivata.

Esempi di un tumore con una via di ROS1 attivata comprendono un tumore avente un livello aumentato di  
espressione del gene ROS1, un tumore in cui è avvenuta la traslocazione cromosomica di ROS1, e un tumore in cui la  
fusione tra il gene ROS1 e un altro gene (ad esempio il gene FIG, il gene SLC34A2 o il gene CD74) ha causato la  
formazione e l'attivazione di un gene di fusione a ROS1. Il cancro del polmone non a piccole cellule, il cancro dei dotti  
20 biliari e il tumore del cervello sono noti come tumori con una via di ROS1 attivata.

È stato suggerito che anche la sovraespressione, la fusione genica e l'attivazione delle NTRK siano coinvolte  
nella crescita e/o nella sopravvivenza di certi cancro. Pertanto, i composti della presente invenzione vengono  
preferibilmente usati per un tumore avente una NTRK attivata.

Esempi di un tumore con una NTRK attivata comprendono un tumore avente un livello aumentato di  
25 espressione di un gene NTRK. Il cancro della prostata è noto come tumore con una NTRK attivata.



5 L'attivazione della via di ROS1 può essere confermata basandosi sull'amplificazione o sulla mutazione di ROS1 a livello di gene/proteina, sulla fusione genica di ROS1, sulla fosforilazione di ROS1, sulla fosforilazione di STAT3, sulla fosforilazione di ERK, sulla fosforilazione di SHP2 o sulla fosforilazione di AKT nei tessuti di test dei pazienti (ad esempio raccolti mediante prelievo di sangue o biopsia), mentre l'attivazione di una NTRK può essere confermata basandosi sull'amplificazione di una NTRK o di un gene di fusione ad NTRK a livello di gene/proteina nei tessuti di test dei pazienti (ad esempio raccolti mediante prelievo di sangue o biopsia), usando metodi noti nel ramo, come il Southern blot, il Northern blot, il Western blot, l'ELISA, i chip di DNA, il saggio FISH, l'immunocolorazione istologica, e analisi basate sull'uso di altro metodi di analisi genica che sono noti nel ramo {ad esempio PCR, LCR (reazione a catena della ligasi), SDA (amplificazione per spiazzamento del filamento), NASBA (amplificazione basata sulla sequenza di acido nucleico), ICAN (amplificazione isoterma iniziata da primer chimerici) e LAMP (amplificazione isoterma ansa-mediata)} o approcci patologici.

10 I composti della presente invenzione possono essere usati in combinazione con un agente antitumorale aggiuntivo. Suoi esempi comprendono antibiotici antitumorali, costituenti vegetali antitumorali, BRM (modificatori della risposta biologica), ormoni, vitamine, anticorpi antitumorali, farmaci a bersaglio molecolare e altri agenti antitumorali.

15 Più nello specifico, esempi di agenti alchilanti comprendono: agenti alchilanti, come mostarda azotata, mostarda azotata N-ossido e clorambucil; agenti alchilanti a base di aziridine, come carboquone e tiotepa; agenti alchilanti a base di epossidi, come dibromomannitolo e dibromodulcitololo; agenti alchilanti a base di nitrosourea, come carmustina, lomustina, semustina, nimustina cloridrato, streptozocina, clorozotocina e ranimustina; e altri agenti, come busulfan, improsulfan tosilato e dacarbazina.

20 Esempi di vari antagonisti metabolici comprendono: antagonisti metabolici a base di purine, come 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e tiomosina; antagonisti metabolici a base di pirimidine, come fluorouracile, tegafur, tegafur-uracile, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina ed enocitabina; e antagonisti metabolici a base di acido folico, come metotrexato e trimetrexato.

Esempi di antibiotici antitumorali comprendono: antibiotici antitumorali a base di antracicline, come mitomicina C, bleomicina, peplomycin, daunorubicina, aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorubicina ed epirubicina; e altri antibiotici, come cromomicina A3 e actinomicina D.

5 Esempi di costituenti vegetali antitumorali comprendono: alcaloidi della vinca, come vindesina, vincristina e vinblastina; taxani, come paclitaxel e docetaxel; ed epipodofillotossine, come etoposide e teniposide.

Esempi di BRM comprendono i fattori di necrosi tumorale e indometacina.

Esempi di ormoni comprendono idrocortisone, dexametasone, metilprednisolone, prednisolone, prasterone, betametasona, triamcinolone, ossimetolone, nandrolone, metenolone, fosfestrolo, etinilestradiolo, clormadinone e medrossiprogesterone.

10 Esempi di vitamine comprendono vitamina C e vitamina A.

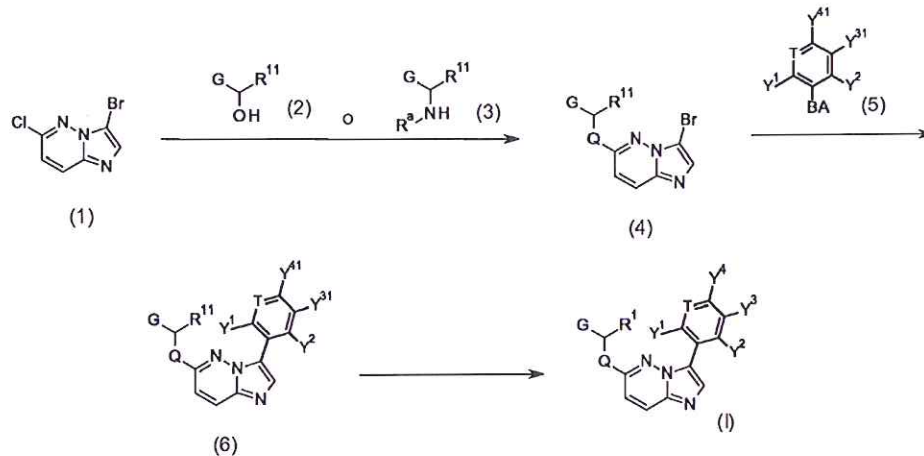
Esempi di anticorpi antitumorali e di farmaci a bersaglio molecolare comprendono trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, imatinib mesilato, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib e sorafenib.

15 Esempi di altri agenti antitumorali comprendono cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifene, camptotecina, ifosfamide, ciclofosfamide, melfalan, L-asparaginasi, aceglatone, sizofiran, picibanil, procarbazona, pipobroman, neocarzinostatina, idrossiurea, ubenimex e krestin.

20 A seguire verrà descritto un tipico metodo per produrre i composti rappresentati dalla formula generale (I). I composti della presente invenzione possono essere prodotti attraverso vari metodi di produzione. Il metodo di produzione mostrato sotto viene dato per scopi illustrativi. I composti rappresentati dalla formula generale (I) e gli intermedi per la loro produzione possono essere prodotti attraverso l'uso di varie reazioni note nel ramo che sono descritte sotto. A questo proposito, i gruppi funzionali nei materiali di partenza o negli intermedi possono essere protetti con opportuni gruppi protettivi. Esempi di tali gruppi funzionali possono comprendere un gruppo idrossi, un gruppo carbossi e un gruppo amminico. Per i tipi di gruppi protettivi e le condizioni di introduzione e rimozione di questi gruppi protettivi, vedere ad esempio Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991).

25

[Metodo di produzione]



Nello schema di reazione, R<sup>a</sup>, G, Q, T, Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> sono come definiti sopra. Nello schema di reazione, BA rappresenta acido boronico, estere di acido boronico od organostagno.

5 Nello schema di reazione, R<sup>11</sup> rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo fluoroalchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>12</sup>. In questo contesto, R<sup>12</sup> rappresenta un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> avente un gruppo idrossi protetto con un gruppo protettivo. Esempi del gruppo protettivo comprendono un gruppo terz.-butildimetilsilile, un gruppo benzile e un gruppo acetile.

10 Nello schema di reazione, Y<sup>31</sup> rappresenta il gruppo Y<sup>3</sup> citato sopra o, quando Y<sup>3</sup> ha un gruppo ammino e/o un gruppo idrossi, Y<sup>31</sup> rappresenta un gruppo ammino e/o un gruppo idrossi opzionalmente protetto in Y<sup>3</sup>. Nello schema di reazione, Y<sup>41</sup> rappresenta il gruppo Y<sup>4</sup> citato sopra o, quando Y<sup>4</sup> ha un gruppo ammino e/o un gruppo idrossi, Y<sup>41</sup> rappresenta un gruppo ammino e/o un gruppo idrossi opzionalmente protetto in Y<sup>4</sup>. Esempi del gruppo protettivo per il gruppo ammino comprendono un gruppo benzilossicarbonile, un gruppo terz.-butossicarbonile e un gruppo tritile. Esempi del gruppo protettivo per il gruppo idrossi comprendono un gruppo terz.-butildimetilsilile, un gruppo benzile e un gruppo acetile.

15 I. Conversione del composto (1) nel composto (4)

La conversione del composto (1) nel composto (4) viene eseguita attraverso una reazione di sostituzione nucleofila tra il composto (1) e un alcool (2) o un'ammina (3). L'alcool (2) o l'ammina (3) usato/a in questa reazione è disponibile in commercio o può essere prodotto/a attraverso un metodo noto nel ramo.

5 Se la reazione di sostituzione utilizza un alcool (2), il composto (1) può essere trattato con una quantità stechiometrica dell'alcool (2) in presenza di una base per ottenere il composto (4).

Esempi della base usata possono comprendere basi inorganiche (ad esempio idruro di sodio). La quantità della base usata può essere da 1 equivalente molare ad un eccesso di equivalenti molari rispetto al composto (1), ed è preferibilmente da 1 a 2 equivalenti molari. La quantità dell'alcool (2) usata può essere da 1 equivalente molare ad un eccesso di equivalenti molari rispetto al composto (1), ed è preferibilmente da 1 a 1,5 equivalenti molari.

10 Il solvente usato nella reazione è un solvente appropriato che non ha effetti negativi sulla reazione (ad esempio N,N-dimetilformammide, N-metil-2-pirrolidone, tetraidrofurano o dimetil solfossido), o un solvente misto di questo tipo. La temperatura di reazione è preferibilmente tra 0°C e 100°C, più preferibilmente tra 0°C e temperatura ambiente. Normalmente, il tempo di reazione è preferibilmente tra 1 minuto e 24 ore, più preferibilmente tra 10 minuti e 2 ore.

15 Se la reazione descritta sopra utilizza un'ammina (3), il composto (1) può essere trattato con una quantità stechiometrica dell'ammina (3) in presenza di una base, o con una quantità in eccesso dell'ammina (3), per ottenere il composto (4).

20 Esempi della base usata possono comprendere basi organiche (ad esempio trietilammina e diisopropilettilammina) e basi inorganiche (ad esempio fluoruro di potassio). La quantità della base usata è preferibilmente nell'intervallo da 2 a 10 equivalenti molari rispetto al composto (1). La quantità dell'ammina (3) usata può essere da 1 a 2 equivalenti molari in presenza della base, ed è preferibilmente nell'intervallo da 2 a 30 equivalenti molari rispetto al composto (1) in assenza della base.

Il solvente usato nella reazione è un solvente appropriato che non ha effetti negativi sulla reazione (ad esempio N,N-dimetilformammide, N-metil-2-pirrolidone o dimetil solfossido), o un solvente misto di questo tipo. La temperatura di reazione è preferibilmente nell'intervallo da 80 a 160°C. La reazione può essere eseguita mediante



trattamento in una provetta chiusa a tenuta o sotto irraggiamento con microonde. Normalmente, il tempo di reazione è preferibilmente tra circa 1 e 24 ore.

## 2. Conversione del composto (4) nel composto (6)

5 La conversione del composto (4) nel composto (6) viene eseguita attraverso una reazione di accoppiamento tra il composto (4) e un composto (5) con l'uso di un approccio di chimica organica che è noto nel ramo.

10 La reazione di accoppiamento viene condotta in presenza di un opportuno derivato di acido boronico organico, organostagno, organomagnesio od organozinco (ad esempio il composto (5)) e in presenza di un opportuno catalizzatore di metallo di transizione (il catalizzatore di metallo di transizione è preferibilmente un catalizzatore di palladio, e suoi esempi comprendono un complesso di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]-dicloropalladio(II)-diclorometano, 15 diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)), se necessario aggiungendo al composto (4) una base inorganica o una base organica (loro esempi comprendono carbonato di sodio, carbonato di potassio, fosfato tripotassico, carbonato di cesio e diisopropiletilammina), un ligando (suoi esempi comprendono composti di organofosforo, come 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene (dppf) e trifenilfosfina), e un additivo noto nel ramo per promuovere la reazione (suoi esempi comprendono cloruro di litio e ioduro di rame). Il derivato di acido boronico organico (5) è disponibile in commercio o può essere prodotto attraverso un metodo noto nel ramo. Esempi di 20 riferimenti per il metodo di produzione del derivato di acido boronico organico (5) e per la reazione di accoppiamento possono comprendere "Chemical Reviews, 1995, 95, 2457-2483".

Il solvente usato nella reazione di accoppiamento è un solvente appropriato che non ha effetti negativi sulla reazione (ad esempio N,N-dimetilformammide, tetraidrofurano, toluene, 1,4-diossano o acqua), o un solvente misto di 20 questo tipo. La temperatura di reazione è preferibilmente tra 0°C e 300°C, più preferibilmente tra temperatura ambiente e 200°C (temperatura ottimale: tra 80°C e 100°C). La reazione di accoppiamento può essere condotta mediante trattamento in una provetta chiusa a tenuta o sotto irraggiamento con microonde. Preferibilmente, l'acido boronico organico e la base vengono individualmente usati in una quantità da 1 equivalente molare ad un eccesso di equivalenti molari rispetto al composto (4). L'acido boronico organico viene più preferibilmente usato a 1 - 1,5 equivalenti molari,

mentre la base viene più preferibilmente usata a 1 - 5 equivalenti molari. Il tempo di reazione è preferibilmente tra 1 minuto e 60 ore, più preferibilmente tra 5 minuti e 24 ore.

### 3. Conversione del composto (6) nel composto (I)

5 Quando i gruppi  $Y^{31}$  e/o  $Y^{41}$  nel composto (6) ottenuto attraverso questo metodo di produzione hanno gruppi funzionali, come un gruppo ammino o un gruppo idrossi, o quando il composto (6) ha un gruppo idrossi sul gruppo  $R^{11}$ , i gruppi funzionali, come un gruppo ammino o un gruppo idrossi, vengono preferibilmente protetti. Come detto sopra, i loro gruppi protettivi possono essere rimossi usando metodi d'uso comune. Il gruppo ammino sui gruppi  $Y^{31}$  e/o  $Y^{41}$  può essere convertito in un gruppo ammino sostituito tramite alchilazione attraverso un metodo generico.

10 Nella presente invenzione, gli stereoisomeri dei composti rappresentati dalla formula generale (I) possono essere ottenuti usando composti di partenza otticamente attivi o sintetizzando i composti secondo la presente invenzione con l'uso di un approccio di sintesi asimmetrica o di induzione di asimmetria. In alternativa, se desiderato, gli stereoisomeri possono essere ottenuti isolando i composti sintetizzati secondo la presente invenzione con l'uso di un convenzionale metodo di risoluzione ottica o di isolamento.

15 Nella presente invenzione, i composti rappresentati dalla formula generale (I) abbracciano composti marcati con isotopi o radioisotopi. Tali composti marcati possono essere prodotti, ad esempio, usando materiali di partenza marcati con isotopi al posto dei materiali di partenza nel metodo di produzione della presente invenzione.

I composti rappresentati dalla formula generale (I) della presente invenzione possono essere convertiti in sali attraverso la reazione con un acido se provvisti di un gruppo basico.

20 I composti rappresentati dalla formula generale (I) della presente invenzione, o i loro sali, quando lasciati nell'atmosfera o cristallizzati, possono formare un idrato assorbendo molecole d'acqua.

I composti rappresentati dalla formula generale (I) della presente invenzione, o i loro sali, quando lasciati in un solvente o ricristallizzati in un solvente, possono formare un solvato assorbendo un certo tipo di solvente.

25 I composti della presente invenzione, o i loro sali farmacologicamente accettabili, possono essere somministrati in varie forme. Esempi della forma di dosaggio possono comprendere compresse, capsule, granuli, emulsioni, pillole, polveri e sciroppi (soluzioni) per la somministrazione orale, e iniezioni (da somministrare per via

5 endovenosa, intramuscolare, sottocutanea o intraperitoneale), infusioni goccia a goccia e supposte (da somministrare per via rettale) per la somministrazione parenterale. Queste varie preparazioni possono essere formulate secondo metodi di routine usando agenti ausiliari che possono essere convenzionalmente adoperati nel ramo delle tecniche di formulazione farmaceutica, come eccipienti, leganti, disintegranti, lubrificanti, correttori, solubilizzanti, agenti sospendenti e agenti di rivestimento, in aggiunta all'ingrediente attivo.

10 Per l'uso come compressa, esempi di trasportatori che possono essere impiegati comprendono: eccipienti, come lattosio, saccarosio, cloruro di sodio, glucosio, urea, amido, carbonato di calcio, caolino, cellulosa cristallina e acido silicico; leganti, come acqua, etanolo, propanolo, sciroppo semplice, soluzioni di glucosio, soluzioni di amido, soluzioni di gelatina, carbossimetilcellulosa, gommalacca, metilcellulosa, fosfato di potassio e polivinilpirrolidone; disintegranti, come amido secco, alginato di sodio, polvere di agar, polvere di laminarano, bicarbonato di sodio, carbonato di calcio, 15 esteri di acidi grassi di poliossietilene sorbitano, sodio lauril solfato, monogliceride stearato, amido e lattosio; inibitori della disintegrazione, come saccarosio, stearina, burro di cacao e olio idrogenato; promotori dell'assorbimento, come sali di ammonio quaternario e sodio lauril solfato; agenti umettanti, come glicerina e amido; adsorbenti, come amido, lattosio, caolino, bentonite e acido silicico colloidale; lubrificanti, come talco purificato, stearato, polvere di acido 20 borico e polietilenglicole. In alternativa, se necessario, è possibile preparare compresse rivestite alla maniera convenzionale, ad esempio compresse rivestite di zucchero, compresse rivestite di gelatina, compresse provviste di rivestimenti enterici, compresse rivestite di pellicola, compresse a doppio strato e compresse multistrato.

20 Per l'uso come pillola, esempi di trasportatori che possono essere usati comprendono: eccipienti, come glucosio, lattosio, burro di cacao, amido, olio vegetale idrogenato, caolino e talco; leganti, come gomma arabica in polvere, gomma adragante in polvere, gelatina ed etanolo; e disgreganti, come laminarano e agar.

Per l'uso come supposta, è possibile ricorrere senza problemi ai trasportatori convenzionali che sono noti nel ramo. Loro esempi possono comprendere polietilenglicole, burro di cacao, alcool superiori, esteri di alcool superiori, gelatina e gliceridi semi-sintetici.

25 Per l'uso come iniezione, è possibile usare soluzioni, emulsioni o sospensioni. Queste soluzioni, emulsioni o sospensioni vengono preferibilmente sterilizzate e regolate per essere isotoniche con il sangue. Nella produzione di



queste soluzioni, emulsioni o sospensioni, è possibile adoperare qualsiasi solvente utilizzabile come diluente medicale, senza limitazioni. Loro esempi possono comprendere acqua, etanolo, propilenglicole, isostearil alcool etossilato, isostearil alcool poliossilato, ed esteri di acidi grassi di poliossietilene sorbitano. In questo caso, ciascuna preparazione può contenere sale comune, glucosio o glicerina in una quantità sufficiente per preparare una soluzione isotonica.

5 Inoltre, ciascuna preparazione può contenere un convenzionale solubilizzante, tampone e/o agente lenitivo.

Se necessario, queste preparazioni possono anche contenere un colorante, un conservante, una fragranza, un aroma e/o un dolcificante, e possono inoltre contenere un prodotto farmaceutico aggiuntivo.

10 La quantità del composto usato come ingrediente attivo che è contenuta nella preparazione non è particolarmente limitata, e viene opportunamente selezionata in un ampio intervallo. La composizione contiene normalmente da 0,5 a 70% in peso, preferibilmente da 1 a 30% in peso del composto rispetto al peso totale.

La quantità di composto usata varia a seconda dei sintomi e/o dell'età del paziente (un animale a sangue caldo, in particolare un essere umano). La dose giornaliera da somministrare per via orale ad un essere umano adulto è 2000 mg (preferibilmente 100 mg) come limite superiore e 0,1 mg (preferibilmente 1 mg, più preferibilmente 10 mg) come limite inferiore, e viene desiderabilmente somministrata da una a 6 volte al giorno a seconda dei sintomi.

15 Esempi

Da qui in poi, la presente invenzione verrà descritta in maggiore dettaglio con riferimento ad Esempi di riferimento, Esempi ed Esempi di test. Tuttavia, questi esempi non intendono limitare l'ambito della presente invenzione.

20 L'eluizione per la cromatografia in colonna negli Esempi di riferimento e negli Esempi è stata condotta sotto osservazione via cromatografia su strato sottile (TLC). Per l'osservazione via TLC, la piastra TLC adoperata era una Silica Gel 60F<sub>254</sub> o una Silica Gel 60NH<sub>2</sub>F<sub>254</sub>S prodotta da Merck & Co., Inc.; il solvente di sviluppo adoperato era il solvente usato come solvente di eluizione nella cromatografia in colonna; e il rivelatore adottato per il metodo di rilevamento era un rivelatore UV. Il gel di silice usato per le colonne era il gel di silice SK-85 (230 - 400 mesh) prodotto da Merck & Co., Inc. o Chromatorex NH (200 - 350 mesh) prodotto da Fuji Silysia Chemical Ltd. In aggiunta  
25 al convenzionale apparato di cromatografia in colonna, è stato opportunamente usato un apparato automatizzato di

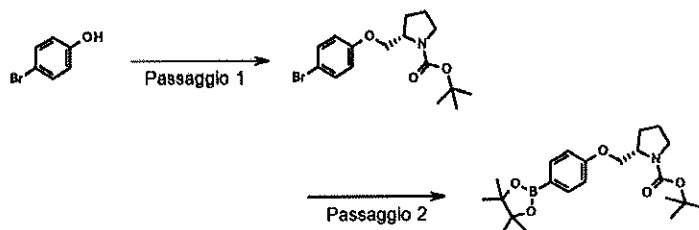
purificazione (YFLC-5404-FC) prodotto da Yamazen Corp. o un apparato automatizzato di purificazione (HORIZON, SP1 o Isolera) prodotto da Biotage AB. Come solventi di eluizione, sono stati usati i solventi indicati in ciascuno degli Esempi di riferimento e degli Esempi. Le abbreviazioni adottate negli Esempi di riferimento e negli Esempi assumono i seguenti significati:

- 5 mg: milligrammo, g: grammo,  $\mu$ l: microlitro, ml: millilitro,  
L: litro, e MHz: megahertz.

10 Negli Esempi sottostanti, gli spettri di risonanza magnetica nucleare (da qui in poi identificata come  $^1\text{H}$  NMR; 400 MHz) sono stati riportati in base ai valori degli spostamenti chimici  $\delta$  (ppm) usando il tetrametilsilano come standard. I modelli di frammentazione sono stati indicati usando una s per un singoletto, una d per un doppietto, una t per un tripletto, una q per un quartetto, una m per un multipletto, e br per largo.

[Esempio di riferimento 1]

terz.-Butil (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato



[Passaggio 1]

- 15 terz.-Butil (2S)-2-[[4-bromofenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato

20 Ad una soluzione di 4-bromofenolo (1,73 g) e terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato (4,0 g) in tetraidrofurano (50 ml) sono state aggiunte trifenilfosfina (3,1 g) e una soluzione di diisopropil azodicarbossilato (2,4 g) in tetraidrofurano (10 ml), e la miscela è stata riscaldata a refluxo per 2 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (3,5 g).



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (9H, s), 1,81-2,06 (4H, m), 3,27-3,46 (2H, m), 3,70-3,94 (1H, m), 4,03-4,17 (2H, m), 6,81 (2H, s largo), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Passaggio 2]

terz.-Butil (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato

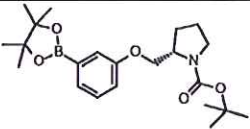
5 Ad una soluzione del composto (3,5 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in 1,4-diossano (30 ml) sono stati aggiunti bis(pinacolato)diborano (3,0 g), acetato di potassio (2,9 g) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (0,8 g), e la miscela è stata agitata a 80°C per 4 ore sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con etil acetato, e il materiale insolubile è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo  
10 ottenuto è stato poi purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (3,4 g).

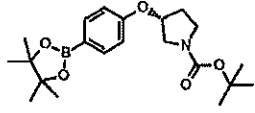
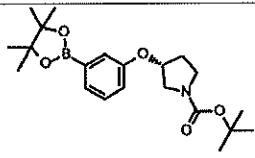
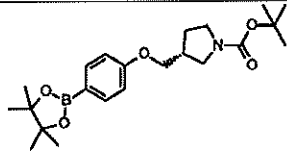
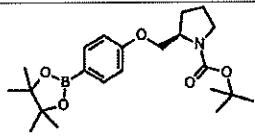
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,79-2,08 (4H, m), 3,40 (2H, s largo), 3,75-4,20 (3H, m), 6,91 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz).

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 1.

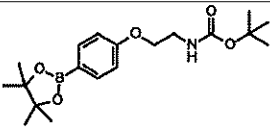
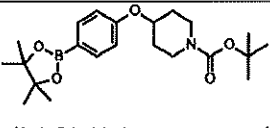
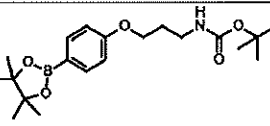
15

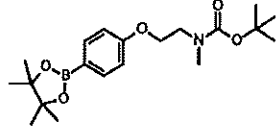
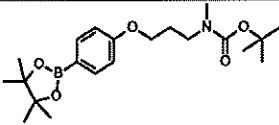
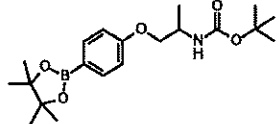
[Tabella 1-1]

Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
2	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato</p>	$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,34 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,79-2,08 (4H, m), 3,41 (2H, s largo), 3,75-4,21 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27-7,40 (3H, m).

3	 tert.-Butil (3R)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]pirrolidin-1-carbossilato	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s largo), 2,06-2,21 (2H, m), 3,41-3,67 (4H, m), 4,93 (1H, s largo), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, s largo).
4	 tert.-Butil (3R)-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]pirrolidin-1-carbossilato	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,47 (9H, s), 2,04-2,20 (2H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 4,95 (1H, s largo), 6,97 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,41 (1H, s largo).
5	 tert.-Butil (3R)-3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 1,72-2,13 (2H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 3,13-3,65 (4H, m), 3,86-4,01 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz).
6	 tert.-Butil (2R)-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,79-2,08 (4H, m), 3,40 (4H, m), 3,75-4,20 (3H, m), 6,91 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz).

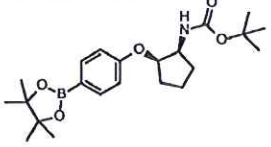
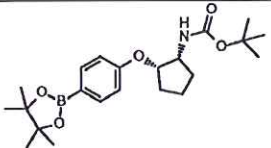
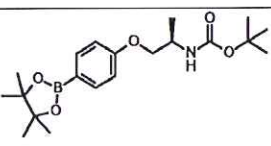
[Tabella 1-2]

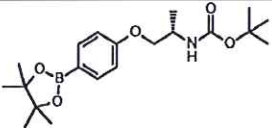
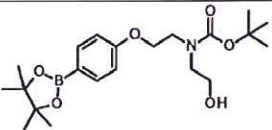
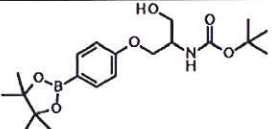
7	 <p>terz.-Butil N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diosaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammati</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,54 (2H, q, J = 5,0 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,99 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9,0 Hz).
8	 <p>terz.-Butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diosaborolan-2-il)fenossi]piperidin-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 3,64-3,72 (2H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,8 Hz).
9	 <p>terz.-Butil N-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diosaborolan-2-il)fenossi]propil]carbammati</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,95-2,01 (2H, m), 3,33 (2H, q, J = 6,3 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,75 (1H, s largo), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).

10	 tert.-Butil N-metil-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammati	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,98 (3H, s), 3,60 (2H, s largo), 4,11 (2H, s largo), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).
11	 tert.-Butil N-metil-N-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]propil]carbammati	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,43 (9H, s), 1,99-2,01 (2H, m largo), 2,87 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).
12	 tert.-Butil N-[1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammati	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,95 (2H, d, J = 3,9 Hz), 4,06 (1H, s largo), 4,79 (1H, s largo), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).

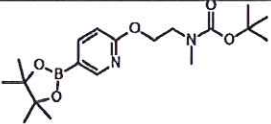
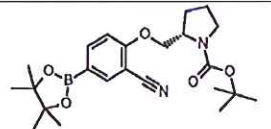
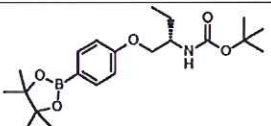


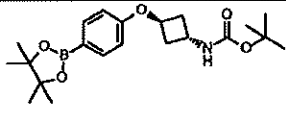
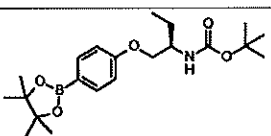
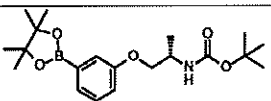
[Tabella 1-3]

13	 <p>terz.-Butil N-[(1S,2R)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclopentil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 1,54-2,11 (6H, m), 4,10 (1H, s largo), 4,67 (1H, s largo), 5,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).
14	 <p>terz.-Butil N-[(1R,2S)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclopentil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,21-2,10 (6H, m), 1,33 (12H, s), 1,42 (9H, s), 4,07 (1H, s largo), 4,65-4,68 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).
15	 <p>terz.-Butil N-[(1R)-1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,94 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,06 (1H, s largo), 4,78 (1H, s largo), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz).

16	 <p>terz.-Butil N-[(1S)-1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,95 (2H, d, J = 4,2 Hz), 4,06 (1H, s largo), 4,77 (1H, s largo), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9,1 Hz).
17	 <p>terz.-Butil N-(2-idrossietil)-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,50 (2H, s largo), 3,65 (2H, s largo), 3,78 (2H, s largo), 4,11-4,22 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz).
18	 <p>terz.-Butil N-[1-(idrossimetil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,78-4,19 (5H, m), 5,16 (1H, s largo), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz).

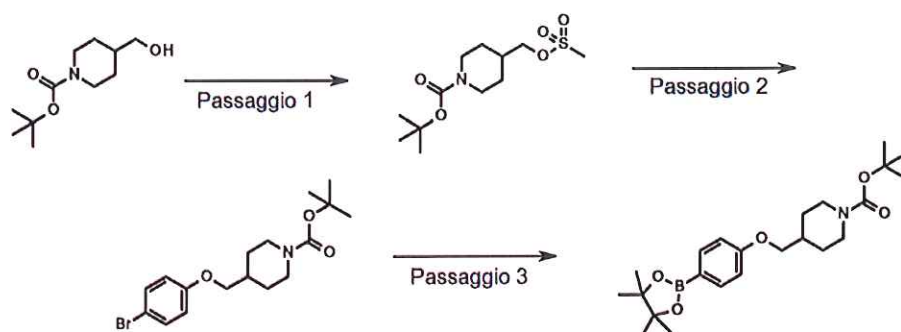
[Tabella 1-4]

<p>19</p>	 <p>terz.-Butil N-metil-N-[2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2-piridil]ossi]etil]carbammato</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (12H, s), 1,43 (9H, s), 2,94 (3H, s), 3,59 (2H, s), 4,46 (2H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,1 Hz).</p>
<p>20</p>	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s largo), 1,83-2,17 (4H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 3,94-4,26 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,99 (1H, s).</p>
<p>21</p>	 <p>terz.-Butil N-[(1S)-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]propil]carbammato</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 1,61-1,76 (2H, m), 3,84 (1H, s largo), 3,99 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz).</p>

22	 <p>terz.-Butil N-[3-trans-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclobutil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,35-2,41 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 4,28 (1H, s largo), 4,72-4,85 (2H, m), 6,76 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz).
23	 <p>terz.-Butil N-[(1R)-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]propil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 1,61-1,76 (2H, m), 3,84 (1H, s largo), 3,99 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz).
24	 <p>terz.-Butil N-[(1S)-1-metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,91-4,08 (3H, m), 4,80 (1H, s largo), 6,99-7,01 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz).

[Esempio di riferimento 25]

terz.-Butil 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]piperidin-1-carbossilato



[Passaggio 1]

tert.-Butil 4-(metilsolfonilossimetil)piperidin-1-carbossilato

Ad una soluzione di tert.-butil 4-(idrossimetil)piperidin-1-carbossilato (2,5 g) in diclorometano (40 ml) sono stati aggiunti trietilammina (2,8 ml) e metansolfonil cloruro (1,2 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua per separare i due strati. Lo strato acquoso è stato poi sottoposto ad estrazione con cloroformio. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia satura e poi essiccati su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (2,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16-1,29 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,74 (2H, d, J = 12,8 Hz), 1,86-1,97 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 12,4 Hz), 3,02 (3H, s), 4,07 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,05-4,22 (2H, m).

[Passaggio 2]

tert.-Butil 4-[(4-bromofenossi)metil]piperidin-1-carbossilato

Ad una soluzione del composto (1,9 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in N,N-dimetilformammide (30 ml) sono stati aggiunti ioduro di sodio (0,97 g), carbonato di cesio (4,2 g) e 4-bromofenolo (0,75 g), e la miscela è stata agitata a 70°C per 2 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato

di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo un prodotto grezzo del composto del titolo. Il prodotto grezzo del composto del titolo è stato dissolto in etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1N e con salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo il composto del titolo (0,7 g).  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,32 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,80 (2H, d, J = 13,3 Hz), 1,89-1,98 (1H, m), 2,74 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,76 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,15 (2H, s largo), 6,76 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Passaggio 3]

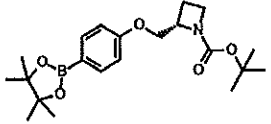
terz.-Butil 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]piperidin-1-carbossilato

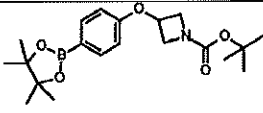
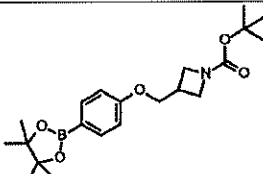
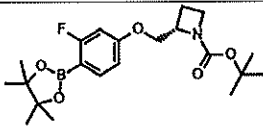
10 Il composto del titolo (0,9 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (0,7 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

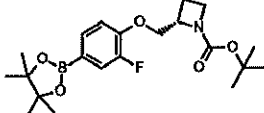
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21-1,30 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 1,78-1,99 (3H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,08-4,23 (2H, m), 6,87 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,8 Hz).

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 25.

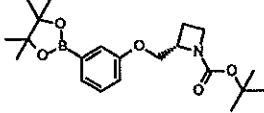
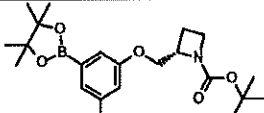
[Tabella 2-1]

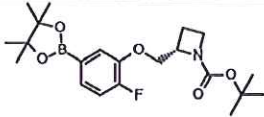
Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
26	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (12H, s), 1,38 (9H, s), 2,19-2,35 (2H, m), 3,81-3,90 (2H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,20-4,28 (1H, m largo), 4,43-4,51 (1H, m largo), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz).

27	 <p>terz.-Butil 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (12H, s), 1,41 (9H, s), 3,94-3,98 (2H, m), 4,24-4,29 (2H, m), 4,84-4,91 (1H, m), 6,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz).
28	 <p>terz.-Butil 3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (12H, s), 1,41 (9H, s), 2,89-2,98 (1H, m), 3,76 (2H, dd, J = 9,0, 4,7 Hz), 4,02-4,12 (4H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,9 Hz).
29	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,35 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,20-2,39 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,27 (1H, s largo), 4,46-4,53 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 10,9, 2,4 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,6 Hz).

30	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,41 (9H, s), 2,31-2,38 (2H, m), 3,86-3,93 (2H, m), 4,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 4,37 (1H, s), 4,49-4,53 (1H, m), 7,00 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,47-7,53 (2H, m).
----	--	--

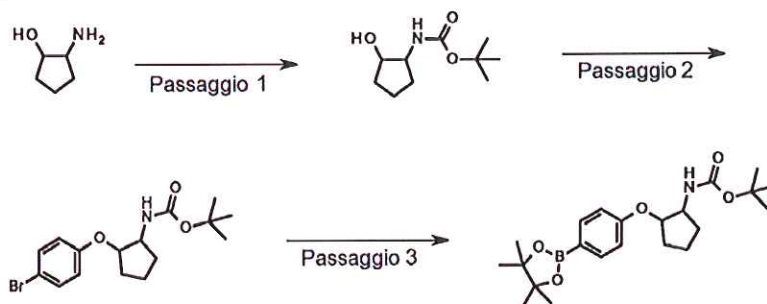
[Tabella 2-2]

31	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,26-2,37 (2H, m), 3,85-3,94 (2H, m), 4,11-4,15 (1H, m), 4,28 (1H, s largo), 4,49 (1H, s largo), 7,04 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,27-7,31 (1H, m), 7,37-7,40 (2H, m).
32	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,21-2,37 (2H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 4,10 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 4,28 (1H, s largo), 4,47-4,50 (1H, m), 6,73-6,76 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz).

33	 <p>terz.-Butil (2S)-2-[[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]azetidina-1-carbossilato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,26-2,40 (2H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J = 9,7, 3,0 Hz), 4,36-4,40 (1H, m largo), 4,50-4,54 (1H, m largo), 7,06 (1H, dd, J = 11,5, 7,9 Hz), 7,36-7,44 (2H, m).
----	--	---

[Esempio di riferimento 34]

terz.-Butil N-[cis-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclopentil]carbammato



[Passaggio 1]

5 terz.-Butil N-(trans-2-idrossiciclopentil)carbammato

Ad una soluzione di trans-2-amminociclopentano cloridrato (5,0 g) in una miscela di tetraidrofurano-acqua sono stati aggiunti di-terz.-butil dicarbonato (7,92 g) e carbonato di potassio (10 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 45 minuti. La soluzione di reazione ottenuta è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di

sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con n-esano-etil acetato, ottenendo il composto del titolo (7,21 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28-1,40 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,59-1,81 (2H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 3,98 (1H, q, J = 6,5 Hz), 4,04 (1H, s), 4,70 (1H, s largo).

5 [Passaggio 2]

terz.-Butil N-[cis-2-(4-bromofenossi)ciclopentil]carbammato

Il composto del titolo (1,35 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con 4-bromofenolo come materiale di partenza e usando il composto (3,37 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 al posto del terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18-2,11 (6H, m), 1,46 (9H, s), 4,06 (1H, s largo), 4,58 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Passaggio 3]

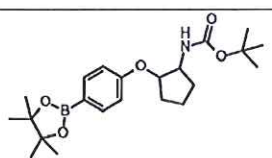
terz.-Butil N-[cis-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclopentil]carbammato

15 Il composto del titolo (1,18 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (1,35 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17-2,08 (6H, m), 1,26 (12H, s), 1,42 (9H, s), 4,10 (1H, s largo), 4,66-4,67 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz).

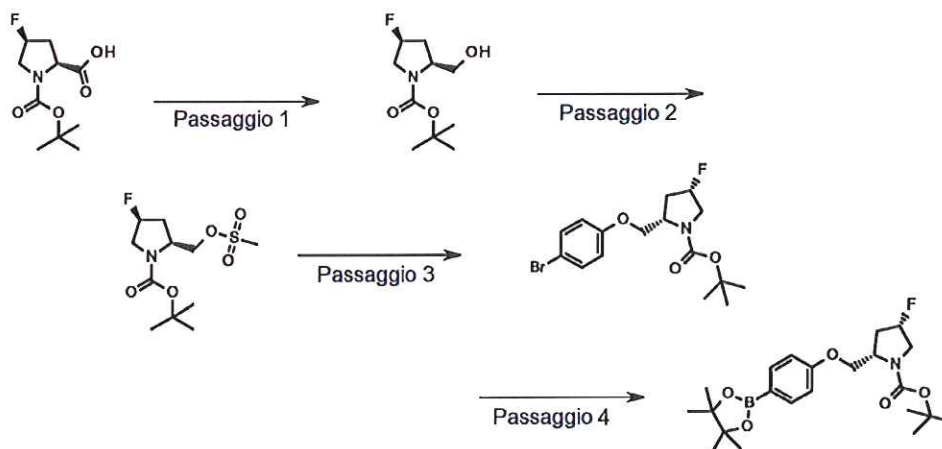
Il seguente composto è stato ottenuto attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 34.

[Tabella 3]

Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
35	 <p>terz.-Butil N-[trans-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclopentil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 1,48-2,20 (6H, m), 4,03 (1H, s largo), 4,51 (1H, s largo), 4,61 (1H, s largo), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz).

[Esempio di riferimento 36]

terz.-Butil (2S,4S)-4-fluoro-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossimetil]pirrolidin-1-carbossilato



5 [Passaggio 1]

terz.-Butil (2S,4S)-4-fluoro-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato

Ad una soluzione di acido (2S,4S)-1-terz.-butossicarbonil-4-fluoropirrolidin-2-carbossilico (4,7 g) in tetraidrofurano (40 ml) è stato aggiunto un complesso di borano-tetraidrofurano (soluzione 0,95 M in tetraidrofurano, 31,6 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua mista a ghiaccio e con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (4,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 1,91-2,32 (2H, m), 3,44-3,87 (4H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 5,03-5,23 (1H, m).

[Passaggio 2]

10 terz.-Butil (2S,4S)-4-fluoro-2-(metilsolfonilossimetil)pirrolidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (5,4 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 25 con il composto (4,2 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,02-2,44 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,44-3,73 (2H, m), 3,98-4,25 (2H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 5,22 (1H, d, J = 53,2 Hz).

15 [Passaggio 3]

terz.-Butil (2S,4S)-2-[(4-bromofenossi)metil]-4-fluoropirrolidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (2,0 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 25 con il composto (5,4 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,05-2,15 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 3,47-3,83 (3H, m), 4,12-4,35 (2H, m), 5,21 (1H, d, J = 52,4 Hz), 6,81 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz).

20

[Passaggio 4]

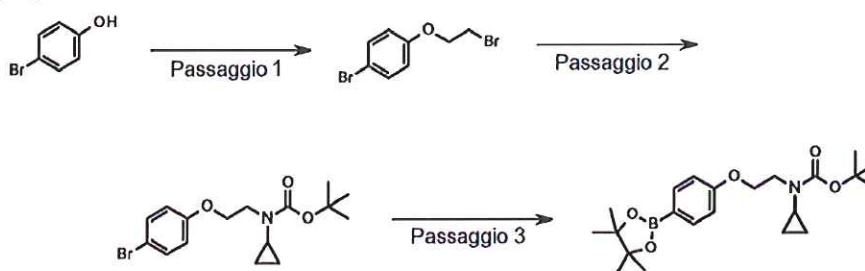
terz.-Butil (2S,4S)-4-fluoro-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (1,8 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (1,9 g) ottenuto nel precedente passaggio 3.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,00-2,21 (2H, m), 2,39-2,53 (1H, m), 3,46-3,92 (2H, m), 4,14-4,42 (2H, m), 5,10-5,30 (1H, m), 6,90 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,71 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz).

[Esempio di riferimento 37]

terz.-Butil N-ciclopropil-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato



5

[Passaggio 1]

1-Bromo-4-(2-bromoetossi)benzene

Il composto del titolo (2,7 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con 4-bromofenolo come materiale di partenza e usando 2-bromoetanolo (1,9 g) al posto del terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato.

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,63 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 4,26 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 6,80 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,39 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz).

[Passaggio 2]

terz.-Butil N-[2-(4-bromofenossi)etil]-N-ciclopropilcarbammato

Ad una soluzione del composto (2,7 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in N,N-dimetilformamide (20 ml) è stata aggiunta ciclopropilammina (2,0 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato dissolto in etanolo (30 ml). A questa soluzione è stato aggiunto di-terz.-butil dicarbonato (2,2 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. La soluzione

15



di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,62-0,78 (4H, m), 1,46 (9H, s), 2,56-2,63 (1H, m), 3,59 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz).

5 [Passaggio 3]

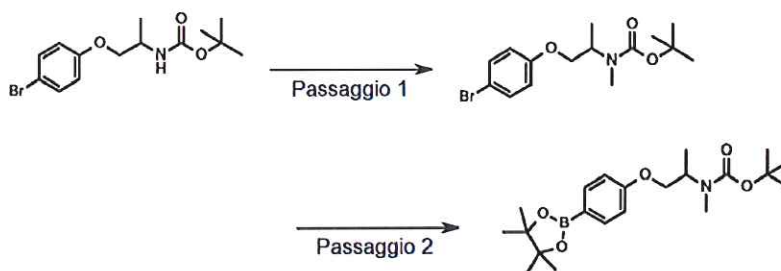
terz.-Butil N-ciclopropil-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato

Il composto del titolo (1,2 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (1,0 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,63-0,78 (4H, m), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,56-2,65 (1H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,12 (3H, t, J = 6,0 Hz), 6,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,3 Hz).

[Esempio di riferimento 38]

terz.-Butil N-metil-N-[1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato



[Passaggio 1]

15 terz.-Butil N-[2-(4-bromofenossi)-1-metil-etil]-N-metilcarbammato

Ad una soluzione in N,N-dimetilformammide (40 ml) del composto (3,80 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 12 attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 è stato aggiunto idruo di sodio (55% in olio, 0,57 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti. Ad essa è stato poi aggiunto metil ioduro (2,83 g), e la miscela è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 40 minuti. Dopo averla raffreddata su ghiaccio, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil

acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (3,79 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,79 (3H, s), 3,87 (1H, s largo), 3,93 (1H, dd, J = 9,7, 7,3 Hz), 4,41-4,57 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Passaggio 2]

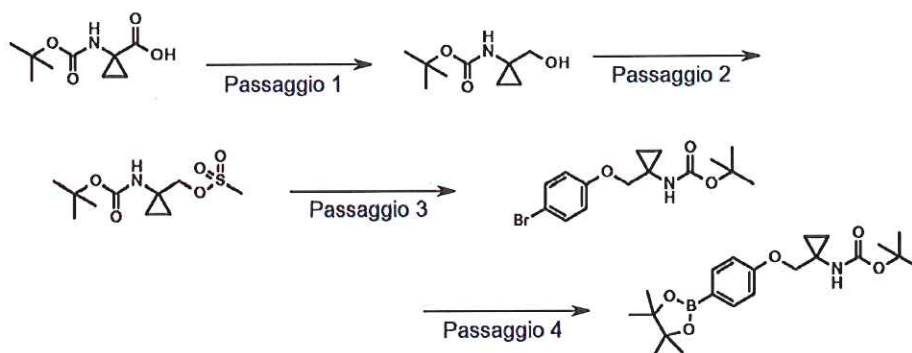
terz.-Butil N-metil-N-[1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato

Il composto del titolo (0,78 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (1,29 g) ottenuto nel precedente passaggio 1.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,80 (3H, s), 3,93 (1H, s largo), 3,99 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,44-4,59 (1H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Esempio di riferimento 39]

terz.-Butil N-[1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]ciclopropil]carbammato



15 [Passaggio 1]

terz.-Butil N-[1-(idrossimetil)ciclopropil]carbammato

Una soluzione di acido 1-(N-terz.-butossicarbonilammino)ciclopropancarbossilico (5 g) in tetraidrofurano è stata raffreddata a -20°C. Ad essa sono stati aggiunti isobutil cloroformiato (3,24 ml) ed N-metilmorfolina (2,74 ml), e

la miscela è stata agitata alla stessa temperatura di sopra per 20 minuti. Ad essa sono stati poi aggiunti boridruo di sodio (1,12 g) e acqua (1 ml), e la miscela è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 40 minuti. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per

5 distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (4,24 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,81-0,85 (4H, m), 1,44 (9H, s), 3,43 (1H, s largo), 3,59 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,07 (1H, s largo).

[Passaggio 2]

[1-(terz.-Butossicarbonilammino)ciclopropil]metil metansolfonato

10 Il composto del titolo (3,93 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 25 usando il composto (3,21 g) ottenuto nel precedente passaggio 1.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92-0,96 (4H, m), 1,44 (9H, s), 3,03 (3H, s), 4,25 (2H, s), 5,06 (1H, s largo).

[Passaggio 3]

terz.-Butil N-[1-[(4-bromofenossi)metil]ciclopropil]carbammato

15 Il composto del titolo (0,43 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 25 usando il composto (2,05 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89-0,92 (4H, m), 1,43 (9H, s), 3,94 (2H, s), 5,11 (1H, s largo), 6,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Passaggio 4]

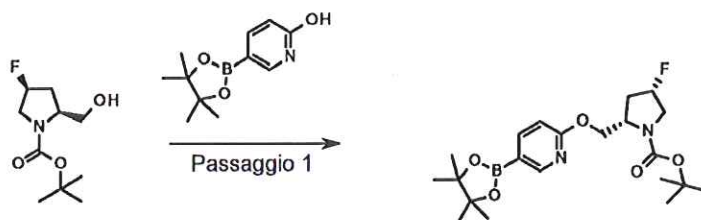
20 terz.-Butil N-[1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]ciclopropil]carbammato

Il composto del titolo (0,39 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (0,43 g) ottenuto nel precedente passaggio 3.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89-0,92 (4H, m), 1,33 (12H, s), 1,42 (9H, s), 3,99 (2H, s), 5,14 (1H, s largo), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).

25 [Esempio di riferimento 40]

terz.-Butil (2S,4S)-4-fluoro-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2-piridil]ossimetil]pirrolidin-1-carbossilato



[Passaggio 1]

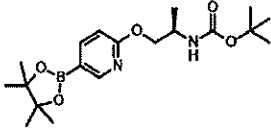
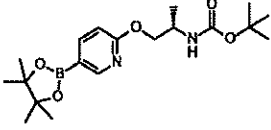
5 terz.-Butil (2S,4S)-4-fluoro-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2-piridil]ossimetil]pirrolidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (1,0 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con il composto (1,25 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 36 come materiale di partenza e usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridin-2-olo (1,26 g) al posto del 4-bromofenolo.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 2,06-2,24 (1H, m), 2,45 (1H, dd, J = 20,0, 14,5 Hz), 3,66-3,74 (2H, m), 4,18 (1H, s largo), 4,32 (1H, s largo), 4,66 (1H, s largo), 5,23 (1H, d, J = 52,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,2 Hz).

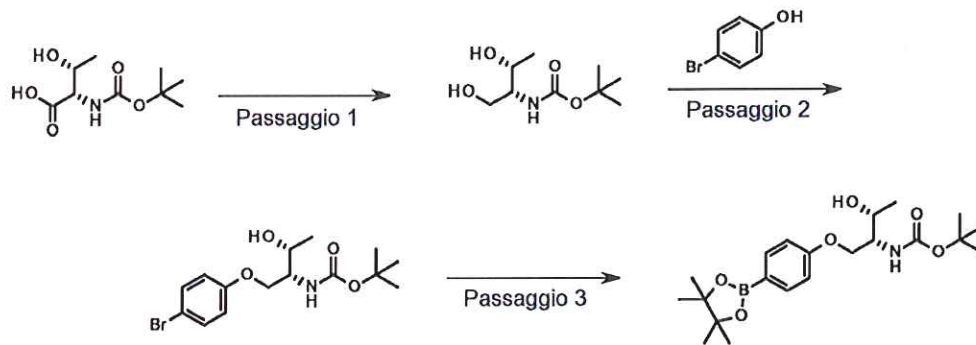
I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 40.

[Tabella 4]

Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
41	 <p>terz.-Butil N-[(1R)-1-metil-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2-piridil]ossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,33 (12H, s), 1,44 (9H, s), 4,07 (1H, s largo), 4,25-4,33 (2H, m), 4,87 (1H, s largo), 6,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,1 Hz).
42	 <p>terz.-Butil N-[(1S)-1-metil-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2-piridil]ossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,33 (12H, s), 1,44 (9H, s), 4,08 (1H, s largo), 4,25-4,33 (2H, m), 4,93-5,03 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,8 Hz).

[Esempio di riferimento 43]

terz.-Butil N-[(1R,2R)-2-idrossi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]propil]-carbammato



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(1R,2R)-2-idrossi-1-(idrossimetil)propil]carbammato

5 Il composto del titolo (1,58 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 39 con acido (2S,3R)-2-(terz.-butossicarbonilammino)-3-idrossibutirrico (3,42 g) come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,35 (1H, s largo), 2,44 (1H, s largo), 3,53 (1H, s largo), 3,82-3,85 (2H, m largo), 4,15 (2H, s largo), 5,22 (1H, s largo).

[Passaggio 2]

10 terz.-Butil N-[(1R,2R)-1-[(4-bromofenossi)metil]-2-idrossipropil]carbammato

Il composto del titolo (1,09 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con 4-bromofenolo (0,87 g) come materiale di partenza e usando il composto (1,58 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 al posto del terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,30 (1H, s largo), 3,81 (1H, s largo), 4,07 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,18-4,21 (1H, m), 5,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Passaggio 3]

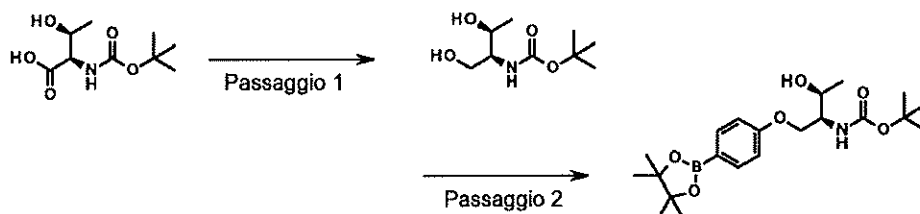
terz.-Butil N-[(1R,2R)-2-idrossi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]propil]-carbammato

Il composto del titolo (1,07 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (1,09 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,83 (1H, s largo), 4,14 (2H, s largo), 4,21 (1H, s largo), 5,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz).

5 [Esempio di riferimento 44]

terz.-Butil N-[(1S,2S)-2-idrossi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]propil]-carbammato



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(1S,2S)-2-idrossi-1-(idrossimetil)propil]carbammato

10 Il composto del titolo (2,24 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 39 con acido (2R,3S)-2-(terz.-butossicarbonilammino)-3-idrossibutirrico (4,28 g) come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,41 (1H, s largo), 2,49 (1H, s largo), 3,52 (1H, s largo), 3,83 (2H, d, J = 3,0 Hz), 4,15 (2H, s largo), 5,21 (1H, s largo).

15 [Passaggio 2]

terz.-Butil N-[(1S,2S)-2-idrossi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]metil]propil]-carbammato

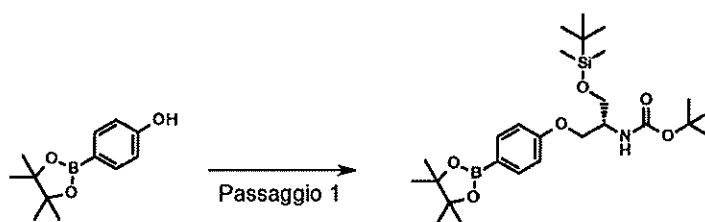
Il composto del titolo (0,97 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenolo (1,54 g) come materiale di partenza e usando il composto (2,24 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 al posto del terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato.

20

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,44 (1H, s largo), 3,82 (1H, s largo), 4,13 (2H, s largo), 4,19-4,23 (1H, m), 5,18 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 6,90 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,75 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

[Esempio di riferimento 45]

5     $\text{terz.-Butil}$                        $\text{N-}[(1R)\text{-1-}[[\text{terz.-butildimetilsilil}]\text{ossimetil}]\text{-2-}[4\text{-}(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]\text{carbammato}$



[Passaggio 1]

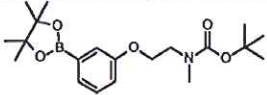
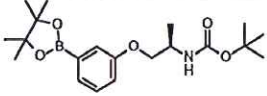
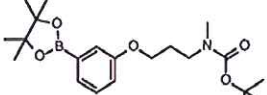
$\text{terz.-Butil}$                        $\text{N-}[(1R)\text{-1-}[[\text{terz.-butildimetilsilil}]\text{ossimetil}]\text{-2-}[4\text{-}(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]\text{carbammato}$

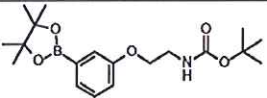
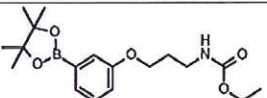
10                      Il composto del titolo (3,34 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenolo (2,86 g) come materiale di partenza e usando  $\text{terz.-butil N-}[(1R)\text{-1-}[[\text{terz.-butildimetilsilil}]\text{ossimetil}]\text{-2-idrossietil}]\text{-carbammato}$  (5,0 g) al posto del  $\text{terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirolidin-1-carbossilato}$ .

15                       $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,02 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,69 (1H, dd,  $J = 10,3, 5,4$  Hz), 3,84 (1H, dd,  $J = 10,3, 3,3$  Hz), 3,98 (2H, s largo), 4,11 (1H, s largo), 4,96 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,90 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,73 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 45.

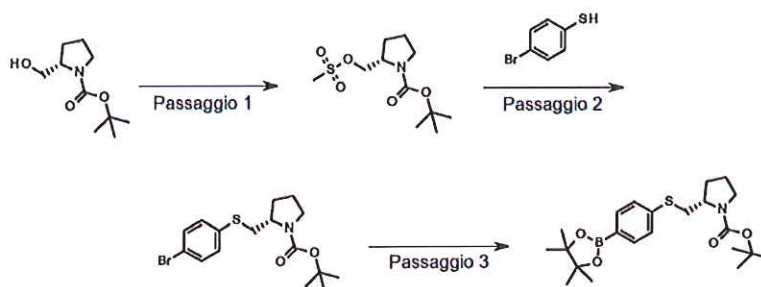
[Tabella 5]

Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
46	 <p style="text-align: center;">terz.-Butil N-metil-N-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diosaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,99 (3H, s), 3,60 (2H, s largo), 4,10 (3H, s largo), 6,98-7,00 (1H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz).
47	 <p style="text-align: center;">terz.-Butil N-[(1R)-1-metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diosaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,95-3,97 (2H, m), 4,05 (1H, s largo), 4,80 (1H, s largo), 6,99-7,01 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,32-7,32 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 6,7 Hz).
48	 <p style="text-align: center;">terz.-Butil N-metil-N-[3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diosaborolan-2-il)fenossi]propil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,97-2,01 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,98-7,00 (1H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,3 Hz).

49	 <p>terz.-Butil N-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]etil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,53 (2H, q, J = 5,0 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,99 (1H, s largo), 6,93-7,01 (1H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 14,5, 7,3 Hz).
50	 <p>terz.-Butil N-[3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]propil]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,94-2,00 (2H, m), 3,32 (2H, q, J = 6,3 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,77 (1H, s largo), 6,99-7,01 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz).

[Esempio di riferimento 51]

terz.-Butil (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]solfanilmetil]pirrolidin-1-carbossilato



[Passaggio 1]

5 terz.-Butil (2S)-2-(metilsolfonilossimetil)pirrolidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (1,4 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 25 con terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato (1,0 g) come materiale di partenza.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s largo), 1,79-2,09 (4H, m), 3,01 (3H, s), 3,31-3,46 (2H, m), 3,96-4,36 (3H, m).

[Passaggio 2]

terz.-Butil (2S)-2-[(4-bromofenil)solfanilmetil]pirrolidin-1-carbossilato

Ad una soluzione del composto (1,4 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in N,N-dimetilformammide (20 ml) sono stati aggiunti carbonato di potassio (1,1 g) e 4-bromobenzotio (0,76 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (0,9 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 1,76-2,05 (4H, m), 2,61-2,83 (1H, m), 3,28-3,51 (3H, m), 3,87-4,06 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Passaggio 3]

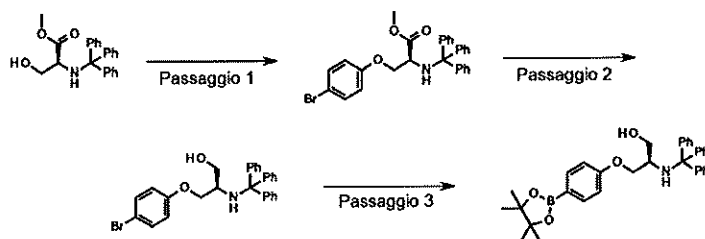
terz.-Butil (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]solfanilmetil]pirrolidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (0,7 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (0,9 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s largo), 1,75-2,04 (4H, m), 2,61-2,87 (1H, m), 3,28-3,56 (3H, m), 3,90-4,08 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,9 Hz).

[Esempio di riferimento 52]

(2R)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-(tritolammino)propan-1-olo





[Passaggio 1]

Metil (2S)-3-(4-bromofenossi)-2-(tritolammino)propanoato

Il composto del titolo (4,80 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con 4-bromofenolo (3,46 g) come materiale di partenza e usando metil (2S)-3-idrossi-2-

5 (tritolammino)propanoato (7,26 g) al posto del terz.-butil (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,87 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,68-3,74 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 9,7, 4,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,16-7,55 (17H, m).

[Passaggio 2]

(2R)-3-(4-Bromofenossi)-2-(tritolammino)propan-1-olo

10 Ad una soluzione del composto (4,80 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in tetraidrofurano (50 ml) è stato aggiunto idruo di litio-alluminio (189 mg) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a 0°C per 2 ore. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua per separare i due strati. Lo strato acquoso è stato poi sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia satura e poi essiccati su solfato di magnesio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato

15 purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (4,14 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,79 (1H, t, J = 5,7 Hz), 2,42 (1H, s largo), 3,02-3,12 (3H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 6,55 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,17-7,59 (17H, m).

[Passaggio 3]

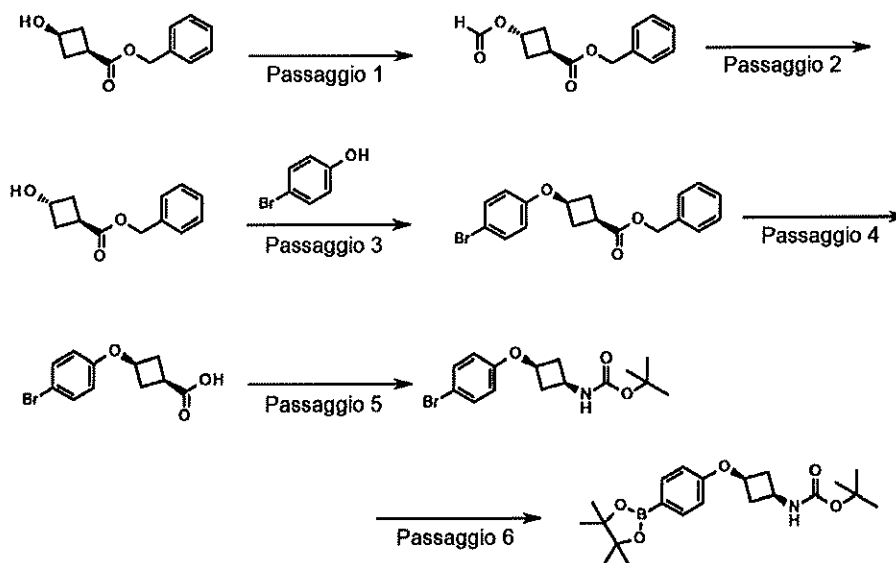
(2R)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-(tritolammino)propan-1-olo

20 Il composto del titolo (1,08 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (1,18 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (12H, s), 1,83 (1H, s largo), 2,46 (1H, s largo), 3,06 (2H, s largo), 3,17 (1H, dd, J = 9,4, 6,0 Hz), 3,58-3,61 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J = 9,4, 3,3 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18-7,20 (3H, m), 7,22-7,30 (6H, m), 7,52-7,62 (6H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz).

25 [Esempio di riferimento 53]

terz.-Butil N-[3-cis-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclobutil]carbammato



[Passaggio 1]

Benzil 3-cis-formilossiciclobutancarbossilato

- 5 Ad una soluzione di benzil 3-cis-idrossiciclobutancarbossilato (7,40 g) e acido formico (1,62 ml) in tetraidrofurano (80 ml) sono state aggiunte trifetilfosfina (11,28 g) e una soluzione di dietil azodicarbossilato in toluene (40%, 19,5 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (8,59 g).

- 10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,38-2,46 (2H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 5,15 (2H, s), 5,30-5,33 (1H, m), 7,32-7,40 (5H, m), 7,97 (1H, s).

[Passaggio 2]

Benzil 3-trans-idrossiciclobutancarbossilato

Al composto (8,59 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stata aggiunta dimetilammina (soluzione 2M in tetraidrofurano, 50 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (5,36 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,81 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 2,19-2,27 (2H, m), 2,56-2,63 (2H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 4,55-4,60 (1H, m), 5,13 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m).

[Passaggio 3]

Benzil 3-cis-(4-bromofenossi)ciclobutancarbossilato

10 Il composto del titolo (6,03 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 1 con 4-bromofenolo (4,84 g) come materiale di partenza e usando il composto (5,36 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 al posto del *terz.-butil* (2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-carbossilato.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,41-2,50 (2H, m), 2,69-2,77 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,68 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,30-7,39 (7H, m).

[Passaggio 4]

15 Acido 3-cis-(4-bromofenossi)ciclobutancarbossilico

Ad una soluzione del composto (6,03 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 in etanolo (40 ml) è stata aggiunta una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1N (40 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 ore. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto acido cloridrico 1N (60 ml). Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia satura e poi essiccati su solfato di magnesio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo il composto del titolo (4,30 g).

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,43-2,52 (2H, m), 2,73-2,80 (2H, m), 2,84-2,89 (1H, m), 4,53-4,60 (1H, m), 6,68 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,36 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz).

[Passaggio 5]

25 *terz.-Butil N*-[3-cis-(4-bromofenossi)ciclobutil]carbammato

Ad una soluzione del composto (4,3 g) ottenuto nel precedente passaggio 4 in toluene (50 ml) sono stati aggiunti trietilammina (2,40 g) e difenilfosforil azoturo (4,09 ml), e la miscela è stata riscaldata a 90°C per 1 ora. Alla miscela è stato aggiunto terz.-butanolo (15 ml), e la miscela risultante è stata ulteriormente agitata alla stessa temperatura di sopra per 3 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato essiccato su solfato di magnesio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (2,11 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (9H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,91 (1H, s largo), 4,29-4,36 (1H, m), 4,68 (1H, s largo), 6,67 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9,1 Hz).

10 [Passaggio 6]

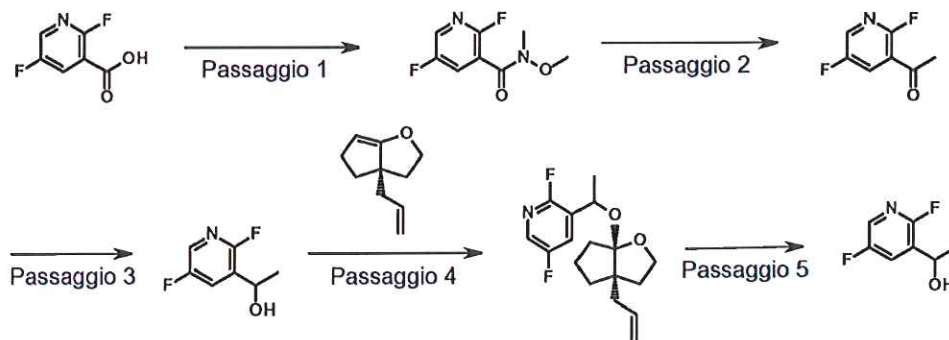
terz.-Butil N-[3-cis-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]ciclobutil]carbammato

Il composto del titolo (0,84 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1 usando il composto (0,85 g) ottenuto nel precedente passaggio 5.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,95-2,03 (2H, m), 2,95 (2H, s largo), 3,91 (1H, s largo), 4,38-4,45 (1H, m), 4,67-4,69 (1H, m largo), 6,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,9 Hz).

[Esempio di riferimento 54]

(+)-1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanolo



[Passaggio 1]

2,5-Difluoro-N-metossi-N-metilpiridin-3-carbossammide

5 Ad una soluzione di acido 2,5-difluoropiridin-3-carbossilico (3,00 g), 1-etil-3-(3-dimetilammino-propil)carbodiimmide cloridrato (4,34 g), 1-idrossibenzotriazolo (127 mg) ed N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (1,93 g) in N,N-dimetilformammide (30 ml) è stata aggiunta diisopropiletilammina (7,42 ml), e la miscela è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti etil acetato e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia satura, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta.

10 Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (2,42 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,37 (3H, s), 3,59 (3H, s), 7,64 (1H, td,  $J = 6,7, 3,0$  Hz), 8,11-8,13 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 203 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[Passaggio 2]

15 1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanone

20 Il composto (2,40 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stato dissolto in tetraidrofurano (50 ml). Alla soluzione è stato aggiunto metil magnesio bromuro (soluzione 1M in tetraidrofurano, 17,8 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata poi agitata a temperatura ambiente per 45 minuti. Ad essa è stato ulteriormente aggiunto metil magnesio bromuro (soluzione 1M in tetraidrofurano, 5,9 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti prima di addizionala con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto etil acetato per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,36 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,70 (3H, d,  $J = 4,8$  Hz), 8,05 (1H, td,  $J = 7,3, 3,9$  Hz), 8,22-8,24 (1H, m).

25 [Passaggio 3]

1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanolo

Del (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano (soluzione 1,6 M in n-esano, 7,7 ml) è stato diluito con tetraidrofurano (25 ml). Alla diluizione è stata aggiunta, sotto raffreddamento con ghiaccio, una soluzione in tetraidrofurano (10 ml) del composto (878 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2. Dopo un'agitazione di 5 ore a 0°C, il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, e il residuo è stato addizionato con dietil etere (100 ml). Ad esso è stata aggiunta dietanolamina (1,29 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione. Il solido ottenuto è stato dissolto in acqua e poi estratto con etil acetato. L'estratto e il filtrato sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato; e successivamente gel di silice basica, n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (647 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,03 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,09-5,15 (1H, m), 7,73 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,91-7,93 (1H, m).

[Passaggio 4]

3-[1-[[[(3aS,6aS)-3a-Allil-3,4,5,6-tetraidro-2H-ciclopenta[b]furan-6a-il]ossi]etil]-2,5-difluoropiridina

Il composto (644 mg) ottenuto nel precedente passaggio 3 e (3aS)-3a-allil-2,3,4,5-tetraidrociclo-penta[b]furano (730 mg) sono stati dissolti in toluene (20 ml). Alla soluzione è stato aggiunto un sale piridinico di acido p-toluensolfonico (712 mg), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 giorni. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti etil acetato e una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (926 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,49-1,74 (6H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,33 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,33 (1H, q, J = 7,9 Hz), 3,64 (1H, td, J = 8,5, 4,2 Hz), 5,02-5,15 (3H, m), 5,82-5,92 (1H, m), 7,62 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,88-7,89 (1H, m).

[Passaggio 5]

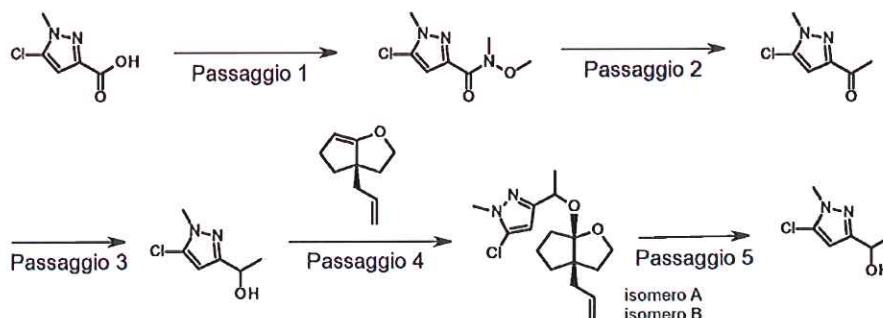
(+)-1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanolo

Il composto (902 mg) ottenuto nel precedente passaggio 4 è stato dissolto in metanolo (20 ml). Alla soluzione è stato aggiunto acido p-toluensolfonico monoidrato (55 mg), e la miscela è stata agitata a 50°C per 1 ora. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti una soluzione acquosa saturata di bicarbonato di sodio ed etil acetato per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (375 mg).  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,21 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,08-5,15 (1H, m), 7,73 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,91-7,92 (1H, m).

10 [α]<sub>D</sub> +55,90° (c = 0,916, metanolo, 25,0°C)

[Esempio di riferimento 55]

(+)-1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanolo



[Passaggio 1]

15 5-Cloro-N-metossi-N,1-dimetilpirazol-3-carbossammide

Ad una soluzione di 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimmide cloridrato (2,39 g), 1-idrossibenzotriazolo (252 mg) ed N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (1,21 g) in diclorometano (50 ml) è stato aggiunto acido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbossilico (982 mg). Alla miscela è stata aggiunta a gocce trietilammina (2,4 ml), e la miscela risultante è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. La soluzione di reazione è stata diluita con diclorometano

(20 ml). Alla diluizione è stata aggiunta acqua (50 ml) per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato lavato con acqua (50 ml). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro. Dopo una filtrazione, il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,14 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,37 (3H, s), 3,71-3,71 (3H, m), 3,87-3,88 (3H, m), 6,67 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 203 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 2]

1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanone

10 Una soluzione del composto (1,14 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in tetraidrofurano (15 ml) è stata raffreddata su ghiaccio e addizionata a gocce con metil magnesio bromuro (soluzione 0,99 M in tetraidrofurano, 12,5 ml) nel corso di 5 minuti. La soluzione di reazione è stata agitata prima sotto raffreddamento con ghiaccio per 2 ore, e poi a temperatura ambiente per 30 minuti. La soluzione di reazione è stata diluita con etil acetato (30 ml). Dopo averla raffreddata su ghiaccio, la soluzione di reazione è stata addizionata con acido cloridrico 1N (6,7 ml). Alla miscela sono state poi ulteriormente aggiunte una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio (12 ml) e una soluzione acquosa

15 di idrossido di sodio (4 ml), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il materiale insolubile è stato rimosso per filtrazione attraverso celite, e il filtrato è stato poi separato nello strato acquoso e in quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato (20 ml). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro. Dopo una filtrazione, il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il

20 composto del titolo (752 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,50 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,68 (1H, s).

[Passaggio 3]

1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanolo

25 Una soluzione del composto (741 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2 in metanolo (12 ml) è stata raffreddata su ghiaccio e addizionata con boridruo di sodio (230 mg). La miscela è stata agitata per 4 ore sotto

raffreddamento con ghiaccio. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta a gocce una soluzione satura di cloruro di ammonio (0,8 ml), e la miscela è stata agitata per 5 minuti e poi ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, e il residuo è stato diluito con etil acetato (50 ml). Alla diluizione è stata aggiunta una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio (15 ml) per separare lo strato  
5 acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato (20 ml). Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio anidro. Dopo una filtrazione, il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano:etil acetato), ottenendo il composto del titolo (685 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,43 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,76 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 6,13 (1H, s).

10 [Passaggio 4]

3-[1-[[[(3aR,6aR)-3a-Allil-3,4,5,6-tetraidro-2H-ciclopenta[b]furan-6a-il]ossi]etil]-5-cloro-1-metilpirazolo

Ad una soluzione del composto (1,355 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 in toluene (36 ml) è stata  
aggiunta una soluzione di (3aR)-3a-allil-2,3,4,5-tetraidrociclopenta[b]furano (1,52 g) in toluene (6 ml). A questa  
soluzione è stato aggiunto un sale piridinico di acido p-toluensolfonico (1,48 g), e la miscela è stata agitata per 3 ore. La  
15 soluzione di reazione è stata frazionata con etil acetato e una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio. Lo strato organico è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. Dopo aver rimosso la materia insolubile per filtrazione, il solvente nel filtrato è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo un isomero poco  
polare A (1,108 g) e un isomero molto polare B (1,017 g).

20 Isomero poco polare A (R<sub>f</sub> = 0,60, n-esano:etil acetato = 3:1)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38-1,59 (5H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,67-1,74 (1H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,09 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,78 (3H, s), 3,81-3,90 (2H, m), 4,89 (1H, q, J = 6,7 Hz), 5,00-5,10 (2H, m), 5,81-5,91 (1H, m), 6,15 (1H, s).

Isomero molto polare B (R<sub>f</sub> = 0,51, n-esano:etil acetato = 3:1)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,48-1,71 (6H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,13 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 2,17-2,22 (1H, m), 2,28 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,58 (1H, q, J = 7,9 Hz), 3,72 (1H, td, J = 7,9, 4,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,87 (1H, q, J = 6,7 Hz), 5,01-5,10 (2H, m), 5,80-5,91 (1H, m), 6,16 (1H, s).

[Passaggio 5]

5 (+)-1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanolo

L'isomero poco polare A (1,48 g) ottenuto nel precedente passaggio 4 è stato dissolto in metanolo (45 ml). Alla soluzione è stato aggiunto acido p-toluensolfonico monoidrato (91 mg) a temperatura ambiente. Dopo un'agitazione di 3 ore a temperatura ambiente, il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo sono stati aggiunti etil acetato e una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato poi rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (647 mg).

10

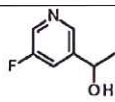
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,37 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,79 (3H, s), 4,84-4,89 (1H, m), 6,16 (1H, s).

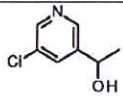
[α]<sub>D</sub> +16,7° (c = 1,08, cloroformio, 25,0°C)

15

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 55.

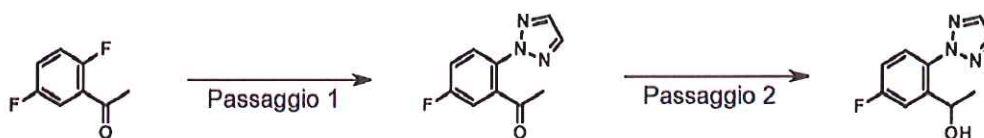
[Tabella 6]

Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
56	 (+)-1-(5-Fluoro-3-piridil)etanolo	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,75 (1H, s largo), 4,94-4,97 (1H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 8,30-8,32 (2H, m). [α] <sub>D</sub> +43,44° (c = 0,32, cloroformio, 29,2°C)

57	 (+)-1-(5-Cloro-3-piridil)etanolo	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,52 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,82-2,85 (1H, m largo), 4,94-4,97 (1H, m), 7,75-7,75 (1H, m), 8,42-8,43 (2H, m). [α] <sub>D</sub> +44,44° (c = 0,18, cloroformio, 22,6°C)
----	---	--

[Esempio di riferimento 58]

1-[5-Fluoro-2-(triazol-2-il)fenil]etanolo



[Passaggio 1]

5 1-[5-Fluoro-2-(triazol-2-il)fenil]etanone

1-(2,5-Difluorofenil)etanone (3,00 g) e 1H-triazolo (1,99 g) sono stati dissolti in N-metilpirrolidone (5 ml). Alla soluzione è stato aggiunto carbonato di potassio (2,66 g), e la miscela è stata agitata a 140°C per 4,5 ore. Dopo averla lasciata raffreddare, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua ed etil acetato per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, lavati tre volte con salamoia satura, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,05 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,16 (3H, s), 7,22-7,31 (2H, m), 7,83-7,87 (3H, m).

[Passaggio 2]

15 1-[5-Fluoro-2-(triazol-2-il)fenil]etanolo

Il composto (310 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stato dissolto in metanolo (10 ml). Alla soluzione è stato aggiunto boroidruro di sodio (86 mg), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 15 minuti. La soluzione di reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di acetone. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti acqua

ed etil acetato per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato lavato con salamoia satura, essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (296 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,94 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,83-4,89 (1H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 9,7, 3,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,1, 5,4 Hz), 7,88 (2H, s).

5

[Esempio di riferimento 59]

1-[1-(Difluorometil)triazol-4-il]etanolo



[Passaggio 1]

10 1-[1-(Difluorometil)triazol-4-il]etanolo

A sodio clorodifluoroacetato (3,54 g), but-3-in-2-olo (2,00 ml), azoturo di sodio (1,66 g), carbonato di cesio (11,3 g) e rame (1,18 g) sono stati aggiunti terz.-butanolo (17,4 ml), acqua (17,4 ml) e una soluzione acquosa di solfato di rame(II) 1M (4,64 ml), e la miscela è stata fatta reagire per 30 minuti usando un apparato di reazione a microonde (300 W, 125°C). La soluzione di reazione è stata diluita con etil acetato. La diluizione è stata lavata e contemporaneamente filtrata per rimuovere lo strato acquoso. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi filtrato. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-metil acetato), ottenendo il composto del titolo (196 mg).

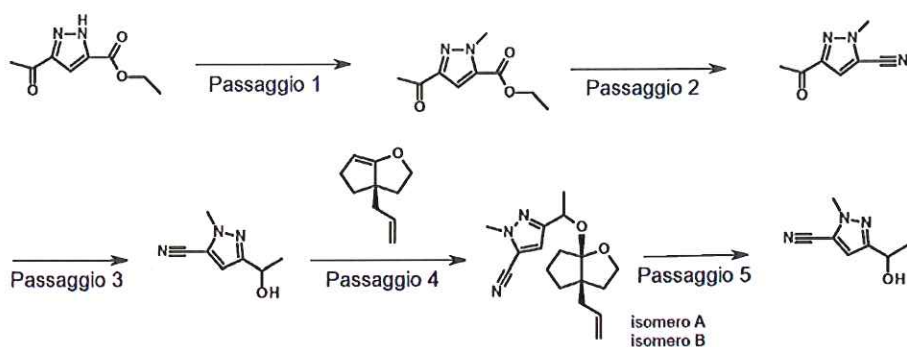
15

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,64 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,35-2,39 (1H, m), 5,11-5,19 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 59,2 Hz), 7,90 (1H, s).

20

[Esempio di riferimento 60]

(+)-5-(1-Idrossietil)-2-metilpirazol-3-carbonitrile



[Passaggio 1]

Etil 5-acetil-2-metilpirazol-3-carbossilato

5 Del'etil 3-acetil-1H-pirazol-5-carbossilato (Chem. Commun., 2004, 394-395) (4,82 g) è stato dissolto in N,N-dimetilformammide (80 ml). Alla soluzione sono stati aggiunti carbonato di potassio (4,39 g) e iodometano (1,98 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore e 50 minuti. La soluzione di reazione è stata diluita con etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con salamoia satura, acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (3,38 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,58 (3H, s), 4,24 (3H, s), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,32 (1H, s).

[Passaggio 2]

5-Acetil-2-metilpirazol-3-carbonitrile

15 Il composto (3,38 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stato dissolto in tetraidrofurano (170 ml). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione acquosa (35 ml) di idrossido di litio monoidrato (1,45 g) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e 45 minuti. La soluzione di reazione è stata acidificata attraverso l'aggiunta di acido cloridrico 1N sotto raffreddamento con ghiaccio, ed è stata poi estratta con diclorometano. L'estratto è stato essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto

pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato dissolto in N,N-dimetilformamide (60 ml). A questa soluzione è stato aggiunto 1-idrossibenzotriazolo (3,49 g). Successivamente, la miscela è stata addizionata con 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide cloridrato (4,95 g) e con una soluzione acquosa di ammoniaca (28%, 2,79 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela risultante è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti etil acetato e salamoia satura per separare i due strati. Lo strato acquoso è stato poi sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati ed essiccati su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato dissolto in tetraidrofurano (70 ml). A questa soluzione sono state aggiunte trietilammina (6,24 ml) e una soluzione di anidride trifluoroacetica in tetraidrofurano (22 ml) a -5°C sotto un'atmosfera di azoto, e la miscela è stata agitata per 3 ore e 40 minuti sotto raffreddamento con ghiaccio. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (2,36 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,59 (3H, s), 4,13 (3H, s), 7,26 (1H, s).

15 [Passaggio 3]

5-(1-Idrossietil)-2-metilpirazol-3-carbonitrile

Il composto (2,36 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 è stato dissolto in metanolo (170 ml). A questa soluzione è stato aggiunto boroidruo di sodio (658 mg), e la miscela è stata agitata per 50 minuti. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,75 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,03 (3H, s), 4,92-4,99 (1H, m), 6,74 (1H, s).

[Passaggio 4]

5-[1-[[[(3aR,6aR)-3a-Allil-3,4,5,6-tetraidro-2H-ciclopenta[b]furan-6a-il]ossi]etil]-2-metilpirazol-3-carbonitrile

Il composto (1,75 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 è stato dissolto in diclorometano (60 ml). Alla soluzione è stato aggiunto un sale piridinico di acido p-toluensolfonico (232 mg) sotto raffreddamento con ghiaccio.

Alla miscela è stata ulteriormente aggiunta una soluzione di (3aR)-3a-allil-2,3,4,5-tetraidrociclopenta[b]furano (2,09 g) in diclorometano (35 ml), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e 20 minuti. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con diclorometano. L'estratto è stato essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo un isomero poco polare A (1,56 g) e un isomero molto polare B (1,62 g).

Isomero poco polare A ( $R_f = 0,70$ , n-esano:etil acetato = 7:3)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26-1,37 (1H, m), 1,44 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,47-1,62 (4H, m), 1,68-1,76 (1H, m), 1,93-2,11 (3H, m), 2,28-2,35 (1H, m), 3,80-3,91 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,97-5,10 (3H, m), 5,79-5,90 (1H, m), 7,26 (1H, s).

10 Isomero molto polare B ( $R_f = 0,63$ , n-esano:etil acetato = 7:3)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,43 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,47-1,73 (6H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,96 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz), 5,02-5,11 (2H, m), 5,80-5,90 (1H, m), 6,73 (1H, s).

[Passaggio 5]

(+)-5-(1-Idrossietil)-2-metilpirazol-3-carbonitrile

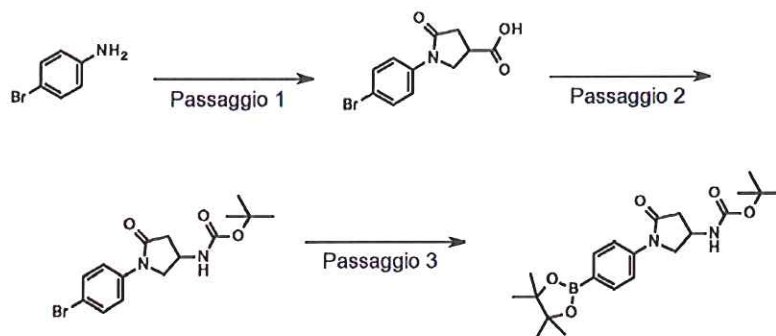
15 L'isomero poco polare A (1,56 g) ottenuto nel precedente passaggio 4 è stato dissolto in metanolo (52 ml). Alla soluzione è stato aggiunto acido p-toluensolfonico monoidrato (1,48 g) a temperatura ambiente. Dopo un'agitazione di 2 ore a  $50^\circ\text{C}$ , il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo sono stati aggiunti diclorometano e una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato poi rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (709 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,53 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 2,15 (1H, d,  $J = 4,3$  Hz), 4,03 (3H, s), 4,92-4,99 (1H, m), 6,74 (1H, s).

$[\alpha]_D^{+19,0}$  ( $c = 1,05$ , cloroformio,  $25,0^\circ\text{C}$ )

[Esempio di riferimento 61]

25 *terz.*-Butil N-[5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato



[Passaggio 1]

Acido 1-(4-bromofenil)-5-ossopirrolidin-3-carbossilico

5 Una miscela di 4-bromoanilina (8,6 g) e acido itaconico (6,5 g) è stata agitata a 130°C per 50 minuti. Dopo averlo raffreddato, il solido risultante è stato addizionato con una soluzione mista di n-esano-etil acetato. Il composto è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (13,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,89-3,03 (2H, m), 3,38-3,47 (1H, m), 4,02-4,16 (2H, m), 7,49 (4H, s).

[Passaggio 2]

terz.-Butil N-[1-(4-bromofenil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

10 Ad una soluzione del composto (2,8 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in terz.-butanolo (40 ml) sono stati aggiunti trietilammina (2,1 ml) e difenilfosforil azoturo (2,6 ml), e la miscela è stata prima agitata a temperatura ambiente per 1 ora e poi agitata a 80°C per 3 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato addizionato con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio prima di estrarlo con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il

15 solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (cloroformio), ottenendo il composto del titolo (2,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,48 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,70 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,14 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,41 (1H, s largo), 4,85 (1H, s largo), 7,46-7,52 (4H, m).

[Passaggio 3]

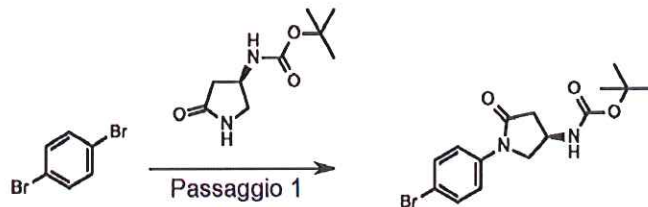
terz.-Butil N-[5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato

Ad una soluzione del composto (0,9 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 in 1,4-diossano (20 ml) sono stati aggiunti bis(pinacolato)diborano (0,77 g), acetato di potassio (0,75 g) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (0,21 g), e la miscela è stata agitata a 80°C per 6 ore sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con etil acetato, e il materiale insolubile è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato poi purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,8, 4,6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,74 (1H, d, J = 6,9 Hz), 4,15-4,21 (1H, m), 4,37-4,47 (1H, m), 4,85 (1H, s largo), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Esempio di riferimento 62]

terz.-Butil N-[(3R)-1-(4-bromofenil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato



15

[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3R)-1-(4-bromofenil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

A 1,4-dibromobenzene (176 mg), t-butil N-[(3R)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato (100 mg), tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0) (23 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantene (29 mg) e carbonato di cesio (244 mg) è stato aggiunto 1,4-diossano (8 ml), e la miscela è stata agitata a 90°C per 1 ora sotto un'atmosfera di argon prima di riscaldarla ulteriormente a refluxo per 1 ora. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti diclorometano e

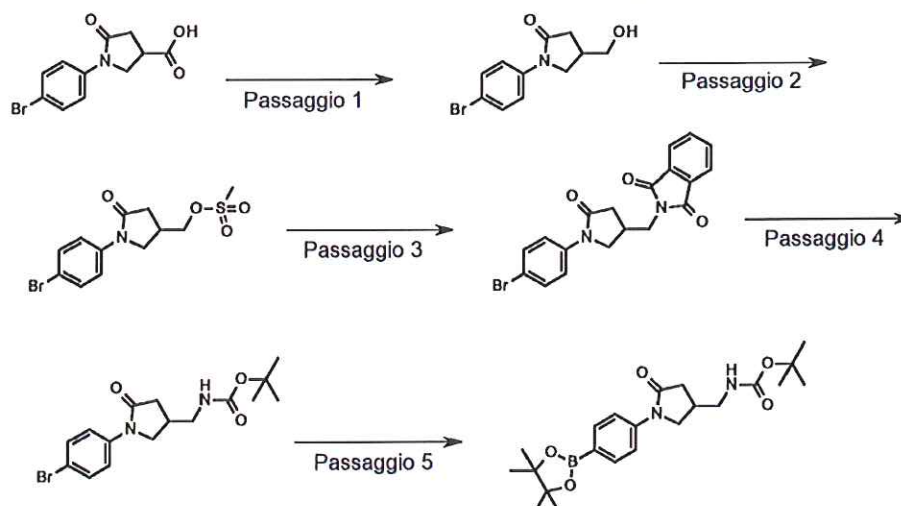
20

acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (24 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 10,0, 3,2 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 10,0, 7,2 Hz), 4,41 (1H, s largo), 4,96 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,46-7,50 (4H, m).  
ESI-MS (m/z): 355, 357 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio di riferimento 63]

terz.-Butil N-[[5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]metil]carbammato



10 [Passaggio 1]

1-(4-Bromofenil)-4-(idrossimetil)pirrolidin-2-one

Ad una soluzione in tetraidrofurano (30 ml) del composto (2,8 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 61 è stato aggiunto un complesso di borano-tetraidrofuranio (soluzione 0,98 M in tetraidrofurano, 20,4 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata alla stessa temperatura di sopra per 1 ora. La soluzione di

reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,3 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,67 (1H, s largo), 2,39-2,49 (1H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 3,67-3,81 (3H, m), 3,93 (1H, dd,  $J = 9,6, 7,8$  Hz), 7,47 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,54 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz).

[Passaggio 2]

[1-(4-Bromofenil)-5-osso-pirrolidin-3-il]metil metansolfonato

10 Ad una soluzione del composto (1,3 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in diclorometano (30 ml) sono stati aggiunti trietilammina (1,3 ml) e metansolfonil cloruro (0,56 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua per separare i due strati. Lo strato acquoso è stato poi sottoposto ad estrazione con cloroformio. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia satura e poi essiccati su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo il composto del titolo (1,6 g).

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,46 (1H, dd,  $J = 17,8, 6,9$  Hz), 2,82 (1H, dd,  $J = 17,2, 9,2$  Hz), 2,91-3,00 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,73 (1H, dd,  $J = 10,3, 5,7$  Hz), 4,00 (1H, dd,  $J = 9,7, 8,0$  Hz), 4,26 (1H, dd,  $J = 10,0, 7,7$  Hz), 4,34 (1H, dd,  $J = 10,3, 5,7$  Hz), 7,46-7,53 (4H, m).

[Passaggio 3]

2-[[1-(4-Bromofenil)-5-osso-pirrolidin-3-il]metil]isoindolin-1,3-dione

20 Ad una soluzione del composto (0,5 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 in N,N-dimetilformammide (20 ml) sono stati aggiunti ioduro di sodio (0,26 g) e ftalimmide potassio (0,32 g), e la miscela è stata agitata a  $70^\circ\text{C}$  per 4 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con un solvente misto di etil acetato-dietil etere, ottenendo il composto del titolo (0,38 g).

25

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,50 (1H, dd,  $J = 17,0, 7,3$  Hz), 2,77 (1H, dd,  $J = 17,0, 8,7$  Hz), 2,88-3,01 (1H, m), 3,73 (1H, dd,  $J = 10,1, 6,0$  Hz), 3,82-3,91 (3H, m), 7,43-7,51 (4H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 7,85-7,91 (2H, m).

[Passaggio 4]

terz.-Butil N-[[1-(4-bromofenil)-5-ossopirrolidin-3-il]metil]carbammato

- 5 Ad una soluzione del composto (0,38 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 in etanolo (20 ml) è stato aggiunto idrato di idrazina (0,11 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Al residuo è stato poi aggiunto cloroformio, e il materiale insolubile è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto sono stati aggiunti etanolo (10 ml) e di-terz.-butil dicarbonato (0,33 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La
- 10 soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato poi purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (0,31 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 2,34-2,40 (1H, m), 2,65-2,76 (2H, m), 3,27 (2H, s largo), 3,60 (1H, dd,  $J = 10,3, 5,7$  Hz), 3,90 (1H, dd,  $J = 9,7, 6,9$  Hz), 4,75 (1H, s), 7,47 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz).

[Passaggio 5]

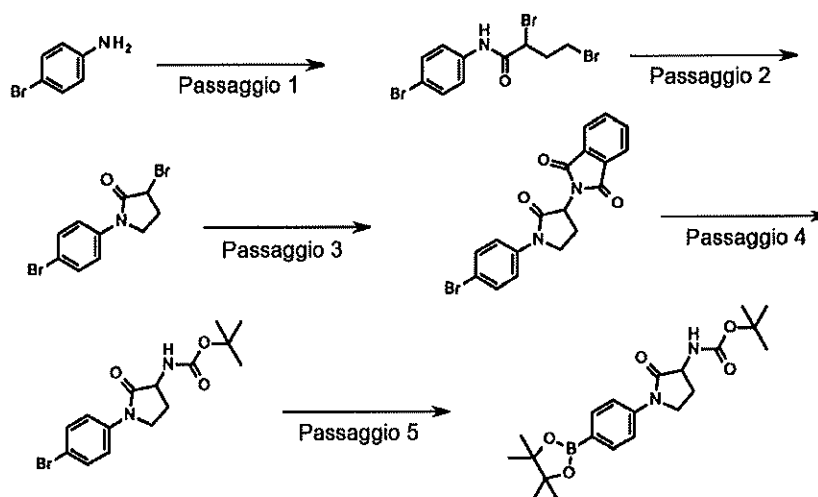
- 15 terz.-Butil N-[[5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]metil]carbammato

Il composto del titolo (0,33 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 usando il composto (0,31 g) ottenuto nel precedente passaggio 4.

- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (12H, s), 1,44 (9H, s), 2,39 (1H, dd,  $J = 16,0, 5,7$  Hz), 2,67-2,78 (2H, m), 3,27 (2H, s largo), 3,63 (1H, dd,  $J = 9,7, 5,7$  Hz), 3,94 (1H, dd,  $J = 9,7, 8,0$  Hz), 4,75 (1H, s), 7,62 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,80 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz).
- 20

[Esempio di riferimento 64]

terz.-Butil N-[2-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato



[Passaggio 1]

2,4-Dibromo-N-(4-bromofenil)butanammide

Ad una soluzione di 4-bromoanilina (1,73 g) in diclorometano (40 ml) sono state aggiunte trietilammina (2,8 ml) e una soluzione di 2,4-dibromobutirril cloruro (3,2 g) in diclorometano (10 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. Dopo aver aggiunto acido cloridrico 1N alla soluzione di reazione, la miscela è stata separata in due strati. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con cloroformio. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e salamoia satura in questo ordine, e poi essiccati su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo un prodotto grezzo del composto del titolo che è stato usato nella reazione successiva senza purificarlo.

[Passaggio 2]

3-Bromo-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-one

Ad una soluzione del composto ottenuto nel precedente passaggio 1 in N,N-dimetilformammide (30 ml) è stato aggiunto idruo di sodio (55% in olio, 0,65 g) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata alla stessa

temperatura di sopra per 1 ora. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di cloruro di sodio e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato) e poi lavato con n-esano, ottenendo il composto del titolo (1,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,43-2,50 (1H, m), 2,69-2,77 (1H, m), 3,78-3,83 (1H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2 Hz).

[Passaggio 3]

2-[1-(4-Bromofenil)-2-osso-pirrolidin-3-il]isoindolin-1,3-dione

Ad una soluzione del composto (0,7 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 in N,N-dimetilformammide (20 ml) è stata aggiunta ftalimmide potassica (0,51 g), e la miscela è stata agitata a 70°C per 1 ora. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con dietil etere, ottenendo il composto del titolo (0,35 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,53-2,67 (2H, m), 3,87-4,02 (2H, m), 5,14 (1H, t, J = 9,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,59 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,85-7,90 (2H, m).

[Passaggio 4]

terz.-Butil N-[1-(4-bromofenil)-2-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,39 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 4 dell'Esempio di riferimento 63 usando il composto (0,35 g) ottenuto nel precedente passaggio 3.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (9H, s), 1,96-2,07 (2H, m), 2,79 (1H, s largo), 3,74-3,80 (1H, m), 4,34 (1H, s largo), 5,20 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,55 (2H, d, J = 9,7 Hz).

[Passaggio 5]

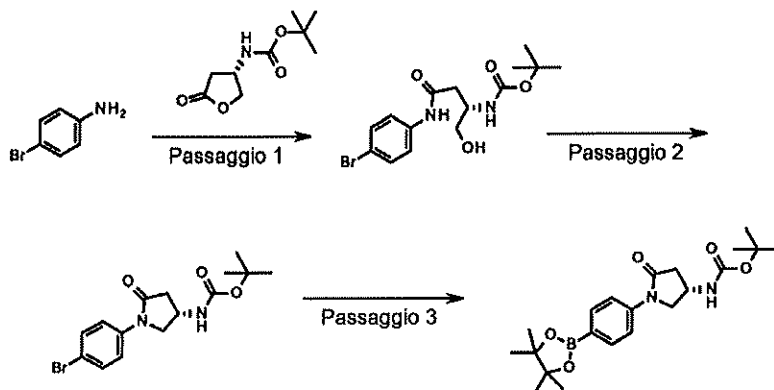
terz.-Butil N-[2-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,52 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 usando il composto (0,39 g) ottenuto nel precedente passaggio 4.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,96-2,04 (1H, m), 2,80 (1H, s largo), 3,80 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,83 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,36 (1H, s largo), 5,22 (1H, s largo), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (2H, d, J = 9,2 Hz).

5 [Esempio di riferimento 65]

terz.-Butil N-[(3S)-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(1S)-3-(4-bromoanilino)-1-(idrossimetil)-3-ossopropil]carbammato

10 Della 4-bromoanilina (172 mg) è stata dissolta in diclorometano (5 ml). Alla soluzione è stato aggiunto trimetilalluminio (soluzione 1,8 M in toluene, 0,556 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 15 minuti. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto terz.-butil N-[(3S)-5-ossotetraidrofuran-3-il]carbammato (201 mg), e la miscela è stata agitata per una notte a temperatura ambiente, poi agitata a 60°C per 1 ora, e infine ulteriormente riscaldata a riflusso per 1 ora.

15 Le stesse procedure di sopra sono state condotte usando 4-bromoanilina (2,56 g), e i due lotti sono stati combinati. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta dallo strato acquoso con etil acetato. Lo strato acquoso è stato filtrato attraverso celite. Dopo aver estratto il filtrato con diclorometano, questi due strati organici

sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (3,82 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,34 (9H, s), 2,39 (1H, dd, J = 14,9, 7,4 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 14,9, 5,7 Hz), 3,28-3,35 (1H, m), 3,36-3,41 (1H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 4,70-4,78 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 9,97 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 373, 375 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 2]

terz.-Butil N-[(3S)-1-(4-bromofenil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

10 Il composto (100 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stato dissolto in tetraidrofurano (5 ml). Alla soluzione sono stati aggiunti di-terz.-butil azodicarbossilato (74 mg) e tributilfosfina (80 µl), e la miscela è stata agitata a 60°C per 1 ora prima di riscaldarla a riflusso per 2 ore. Ad essa sono stati ulteriormente aggiunti di-terz.-butil azodicarbossilato (148 mg) e tributilfosfina (160 µl), e la miscela è stata ulteriormente riscaldata a riflusso per 1,5 ore.

15 Le stesse procedure di sopra sono state condotte usando il composto (3,09 g) ottenuto nel precedente passaggio 1, e i due lotti sono stati combinati. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,78 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,5, 4,6 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,5, 8,0 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 10,3, 3,4 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 4,42 (1H, s largo), 4,87 (1H, s largo), 7,46-7,51 (4H, m).

20 ESI-MS (m/z): 355, 357 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 3]

terz.-Butil N-[(3S)-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato

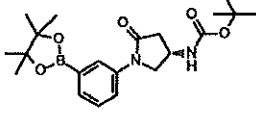
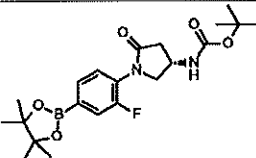
Il composto del titolo (0,148 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 usando il composto (0,200 g) ottenuto nel precedente passaggio 2.

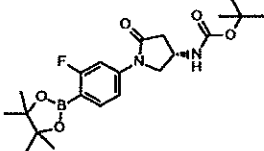
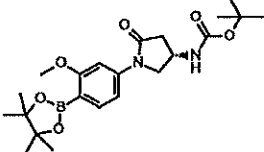
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd,  $J = 17,2, 4,6$  Hz), 2,98 (1H, dd,  $J = 17,2, 8,0$  Hz), 3,73 (1H, dd,  $J = 10,3, 3,4$  Hz), 4,18 (1H, dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz), 4,42 (1H, s largo), 4,85 (1H, s largo), 7,59-7,62 (2H, m), 7,80-7,82 (2H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 403 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5 I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 65.

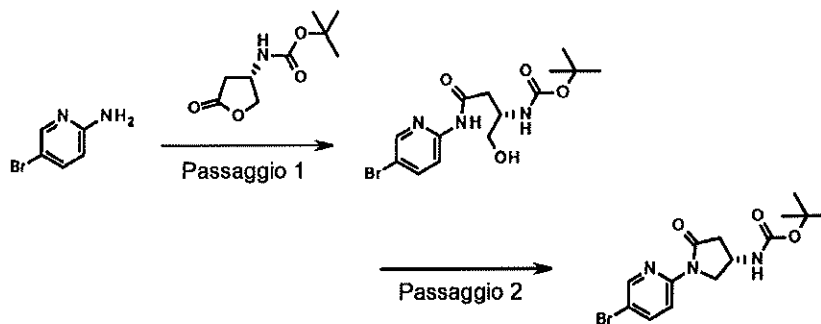
[Tabella 7]

Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
66	 <p>terz.-Butil N-[(3S)-5-osso-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato</p>	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,34 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J = 17,2, 4,1$ Hz), 2,97 (1H, dd, $J = 17,2, 7,8$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,20-4,23 (1H, m), 4,43 (1H, s largo), 4,86 (1H, s largo), 7,39 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,93-7,96 (1H, m).
67	 <p>terz.-Butil N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato</p>	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,45 (1H, dd, $J = 17,3, 4,6$ Hz), 2,92 (1H, dd, $J = 17,3, 8,1$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J = 10,7, 3,4$ Hz), 4,12-4,16 (1H, m), 4,46 (1H, s largo), 4,89 (1H, s largo), 7,45 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 7,6, 1,0$ Hz).

68	 <p>terz.-Butil N-[(3S)-1-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,36 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,51 (1H, dd, J = 17,3, 4,6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 17,3, 8,1 Hz), 3,70-3,73 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 4,42 (1H, s largo), 4,92 (1H, s largo), 7,32 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,51 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,6 Hz).
69	 <p>terz.-Butil N-[(3S)-1-[3-metossi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,46-2,53 (1H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,09-4,19 (1H, m), 4,37-4,46 (1H, m largo), 4,84-4,90 (1H, m largo), 6,85-6,90 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz).

[Esempio di riferimento 70]

terz.-Butil N-[(3S)-1-(5-bromo-2-piridil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(1S)-3-[(5-bromo-2-piridil)ammino]-1-(idrossimetil)-3-ossopropil]carbammato

Il composto del titolo (0,53 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 65 usando 2-ammino-5-bromopiridina (0,66 g) al posto della 4-bromoanilina.

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42 (9H, s), 2,76-2,80 (2H, m), 3,56 (1H, s largo), 3,72-3,78 (1H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 5,64-5,67 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,87 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 374, 376 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 2]

10 terz.-Butil N-[(3S)-1-(5-bromo-2-piridil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

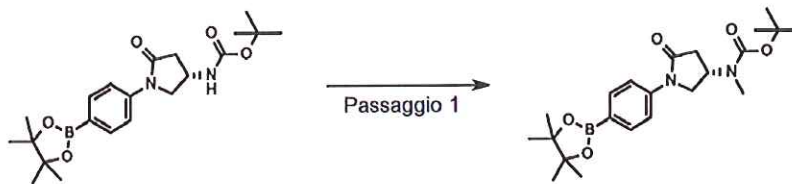
Il composto del titolo (0,59 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 65 usando il composto (0,53 g) ottenuto nel precedente passaggio 1.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 2,55 (1H, dd, J = 17,6, 4,3 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 17,6, 7,8 Hz), 3,91-3,97 (1H, m), 4,28 (1H, dd, J = 11,9, 6,8 Hz), 4,37 (1H, s largo), 4,81 (1H, s largo), 7,76 (1H, dd, J = 9,0, 2,3 Hz), 8,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,3 Hz).

ESI-MS (m/z): 356, 358 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio di riferimento 71]

terz.-Butil N-metil-N-[(3S)-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato



20 [Passaggio 1]

terz.-Butil N-metil-N-[(3S)-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato



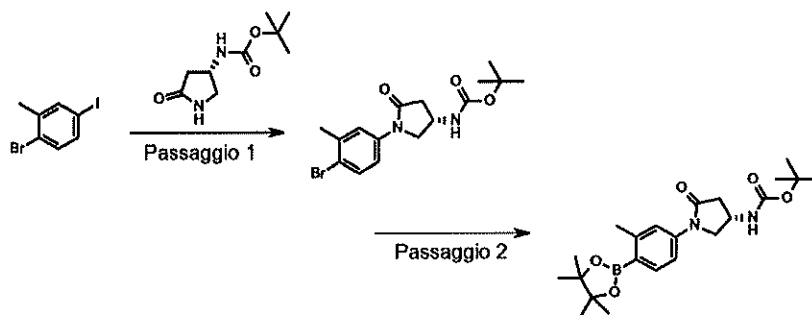
Ad una soluzione in N,N-dimetilformammide (10 ml) del composto (500 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65 sono stati aggiunti carbonato di cesio (405 mg) e iodometano (77 µl), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Ad essa è stato aggiunto idruro di sodio (55% in olio, 60 mg), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Ad essa sono stati ulteriormente aggiunti idruro di sodio (60 mg) e iodometano (77 µl), e la miscela è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti etil acetato e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (192 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (12H, s), 1,47 (9H, s), 2,68 (1H, dd, J = 17,5, 5,4 Hz), 2,85 (3H, s), 2,89-2,96 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 4,41-4,83 (1H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz).

ESI-MS (m/z): 417 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio di riferimento 72]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato



15

[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3S)-1-(4-bromo-3-metilfenil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Una sospensione di 2-bromo-5-iodotoluene (1,5 g), terz.-butil ((S)-5-ossopirrolidin-3-il)carbammato (2,7 g), ioduro di rame (95 mg), fluoruro di cesio (1,9 g) ed N,N-dimetiletildiammina (0,11 ml) in acetonitrile (20 ml) è stata



5 agitata a 100°C per 3 ore sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio, ed è stata poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con una soluzione acquosa di tiosolfato di sodio al 10% e con salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (1,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,40 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,2, 8,2 Hz), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,41 (1H, s largo), 4,83 (1H, s largo), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47-7,52 (2H, m).

10 [Passaggio 2]

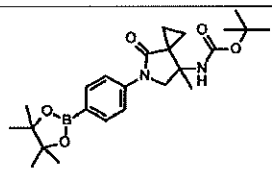
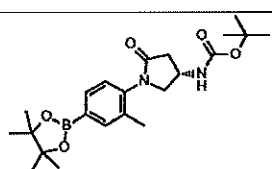
terz.-Butil N-[(3S)-1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (1,5 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 usando il composto (1,0 g) ottenuto nel precedente passaggio 1.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,48 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 2,54 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 8,2 Hz), 3,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,10-4,18 (1H, m), 4,42 (1H, s largo), 4,85 (1H, s largo), 7,34-7,44 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz).

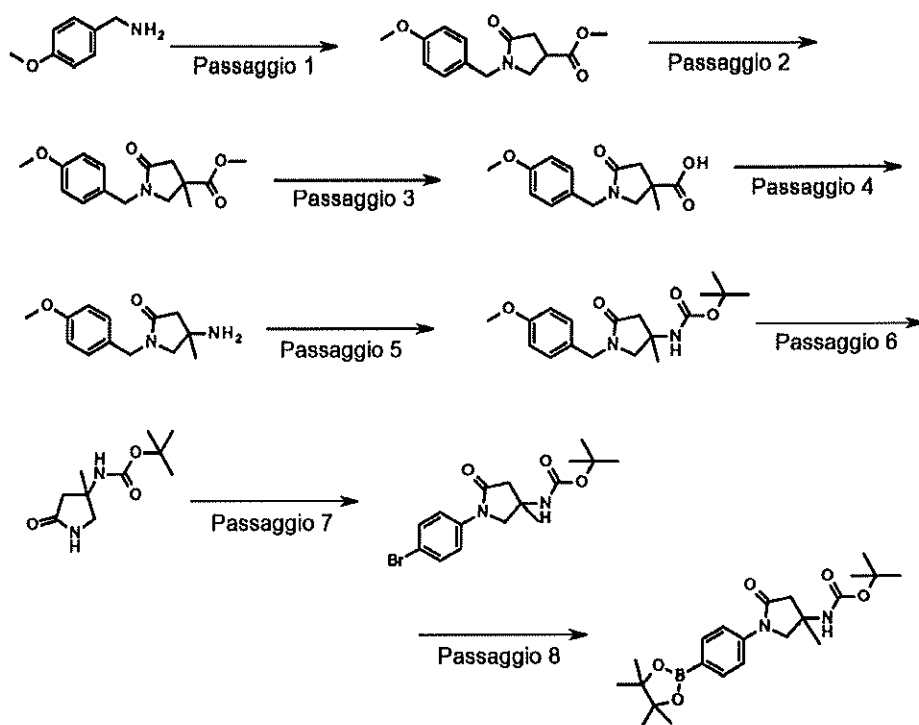
I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio di riferimento 72.

[Tabella 8]

Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
73	 <p>terz.-Butil N-[7-metil-4-osso-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]-5-azaspiro[2,4]eptan-7-il]carbammati</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,04-1,30 (4H, m), 1,26 (3H, s), 1,27 (12H, s), 1,40 (9H, s), 3,75 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,62 (2H, s largo), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz).
74	 <p>terz.-Butil N-[(3S)-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammati</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,24 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 17,5, 4,8 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 3,97-4,05 (1H, m), 4,45 (1H, s largo), 4,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,73 (1H, s).

[Esempio di riferimento 75]

terz.-Butil N-[3-metil-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammati



[Passaggio 1]

Metil 1-[(4-metossifenil)metil]-5-ossopirrolidin-3-carbossilato

Una miscela di (4-metossifenil)metanamina (6,9 g) e dimetil itaconato (7,9 g) è stata agitata a 120°C per 2 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con acido cloridrico 1N, una soluzione acquosa saturata di bicarbonato di sodio e salamoia saturata in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo il composto del titolo (12,7 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,62-2,77 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,67 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,76 (3H, s), 4,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,40 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Passaggio 2]

Metil 1-[(4-metossifenil)metil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-carbossilato

Ad una soluzione del composto (9,8 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in N,N-dimetilformammide (100 ml) sono stati aggiunti metil ioduro (23,2 ml) e idruro di sodio (55% in olio, 6,5 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 7,5 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo un prodotto grezzo del composto del titolo che è stato direttamente usato nella reazione successiva.

[Passaggio 3]

10 Acido 1-[(4-metossifenil)metil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-carbossilico

Ad una soluzione del composto ottenuto nel precedente passaggio 2 in una miscela di metanolo (50 ml)-tetraidrofurano (50 ml) è stata aggiunta una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1N (50 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3,5 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Poi, dopo averlo acidificato attraverso l'aggiunta di acido cloridrico concentrato, il residuo è stato estratto con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con una soluzione mista di n-esano-dietil etere, ottenendo il composto del titolo (7,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (3H, s), 2,38 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,02 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,02 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,66 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,80 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Passaggio 4]

4-Ammino-1-[(4-metossifenil)metil]-4-metilpirrolidin-2-one

Ad una soluzione del composto (4,5 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 in toluene (50 ml) sono stati aggiunti trietilammina (4,8 ml) e difenilfosforil azoturo (4,4 ml), e la miscela è stata riscaldata a refluxo per 3 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto sono stati



aggiunti 1,4-diossano (40 ml), acqua (20 ml) e acido cloridrico concentrato (20 ml), e la miscela è stata agitata a 50°C per 5 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua, e lo strato acquoso è stato lavato con etil acetato. Lo strato acquoso è stato alcalinizzato attraverso l'aggiunta di una soluzione acquosa di idrossido di sodio 10N, ed è stato poi estratto con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo un prodotto grezzo del composto del titolo (4,0 g) che è stato direttamente usato nella reazione successiva.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, s), 1,57 (2H, s largo), 2,39 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,46 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,04 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,12 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (3H, s), 4,35 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,43 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,1 Hz).

10 [Passaggio 5]

terz.-Butil N-[1-[(4-metossifenil)metil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Ad una soluzione del composto (4,0 g) ottenuto nel precedente passaggio 4 in etanolo (50 ml) è stato aggiunto di-terz.-butil dicarbonato (5,6 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (2,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39 (3H, s), 1,40 (9H, s), 2,40 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,78 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,15 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,57 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,79 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,61 (1H, s largo), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Passaggio 6]

20 terz.-Butil N-(3-metil-5-ossopirrolidin-3-il)carbammato

Ad una soluzione del composto (0,55 g) ottenuto nel precedente passaggio 5 in toluene (20 ml) è stato aggiunto acido metansolfonico (0,43 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 5 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato dissolto in 1,4-diossano (10 ml). A questa soluzione è stata aggiunta una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio per alcalinizzare la soluzione.

25 Alla miscela è stato poi aggiunto di-terz.-butil dicarbonato (0,53 g), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura

ambiente per 22 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (0,2 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 1,50 (3H, s), 2,28 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 2,75 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,30 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,74 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 4,70 (1H, s largo), 5,47 (1H, s largo).

5 [Passaggio 7]

terz.-Butil N-[1-(4-bromofenil)-3-metil-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,65 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 72 usando il composto (0,9 g) ottenuto nel precedente passaggio 6.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,56 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 3,00 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,72 (1H, d,  $J = 10,3$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 4,75 (1H, s largo), 7,47 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz).

[Passaggio 8]

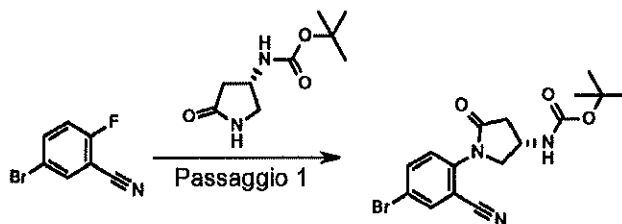
terz.-Butil N-[3-metil-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato

Un prodotto grezzo del composto del titolo (1,0 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 usando il composto (0,65 g) ottenuto nel precedente passaggio 7.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,58 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 3,00 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 3,78 (1H, d,  $J = 10,3$  Hz), 4,23 (1H, d,  $J = 10,3$  Hz), 4,76 (1H, s largo), 7,62 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,80 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

[Esempio di riferimento 76]

terz.-Butil N-[(3S)-1-(4-bromo-2-cianofenil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato



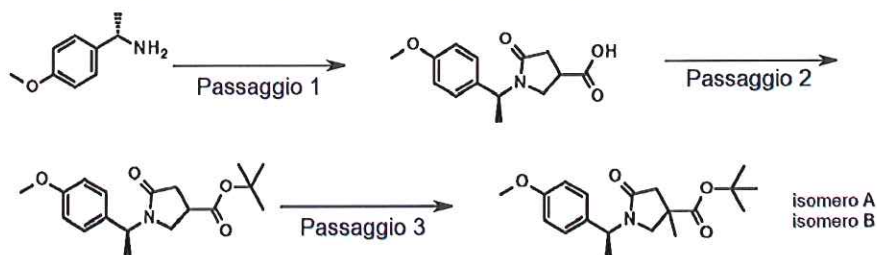
20 [Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3S)-1-(4-bromo-2-cianofenil)-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Ad una soluzione di *terz.*-butil ((*S*)-5-ossopirrolidin-3-il)carbammato (2,0 g) in *N,N*-dimetil-formammide (50 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (55% in olio, 0,65 g) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata alla stessa temperatura di sopra per 10 minuti. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto 5-bromo-2-fluorobenzonitrile (3,0 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua mista a ghiaccio e con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio, ed è stata poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (*n*-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,5 g).  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,52 (1H, dd, J = 17,5, 4,8 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 3,81 (1H, d, J = 6,7 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,49 (1H, s largo), 4,98 (1H, s largo), 7,32 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Esempio di riferimento 77]

*terz.*-Butil 1-[(1*S*)-1-(4-metossifenil)etil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-carbossilato



15 [Passaggio 1]

Acido 1-[(1*S*)-1-(4-metossifenil)etil]-5-ossopirrolidin-3-carbossilico

Una miscela di (1*S*)-1-(4-metossifenil)etanammia (7,6 g) e acido itaconico (6,5 g) è stata agitata a 130°C per 1 ora. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con cloroformio. Lo strato organico è stato lavato con acido cloridrico 1*N* e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il

solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo una miscela stereoisomerica (12,7 g) rispetto alla posizione 3 del composto del titolo.

[Passaggio 2]

terz.-Butil 1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-5-ossopirrolidin-3-carbossilato

5 Ad una soluzione del composto (12,7 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in una miscela di tetraidrofurano (50 ml)-terz.-butanolo (50 ml) sono stati aggiunti di-terz.-butil dicarbonato (16,4 g) e 4-dimetilamminopiridina (1,2 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo una miscela stereoisomerica (13,9 g) rispetto alla posizione 3 del composto del titolo.

10 [Passaggio 3]

terz.-Butil 1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-carbossilato

15 Ad una soluzione del composto (13,9 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 in N,N-dimetilformammide (100 ml) sono stati aggiunti metil ioduro (27,1 ml) e idruro di sodio (55% in olio, 7,6 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua sotto raffreddamento con ghiaccio, ed è stata poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo un isomero poco polare A (3,9 g) e un isomero molto polare B (5,0 g).

Isomero poco polare A ( $R_f = 0,45$ , n-esano:etil acetato = 1:1)

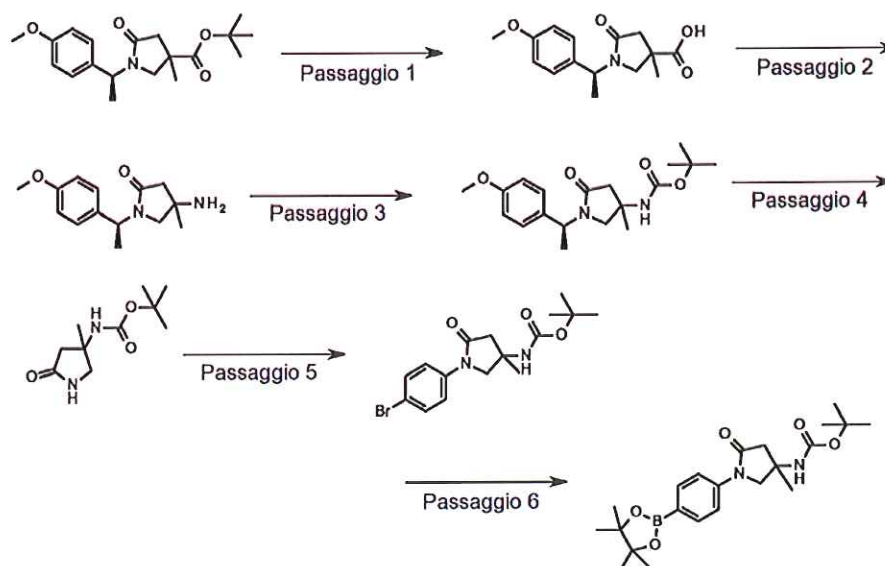
20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,17 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,49 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 2,24 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 2,66 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 2,90 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 3,61 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,81 (3H, s), 5,46 (1H, q,  $J = 7,1$  Hz), 6,87 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Isomero molto polare B ( $R_f = 0,35$ , n-esano:etil acetato = 1:1)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, s), 1,35 (9H, s), 1,49 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 2,26 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 2,90 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,02 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,29 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,79 (3H, s), 5,45 (1H, q,  $J = 7,3$  Hz), 6,86 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,21 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

[Esempio di riferimento 78]

5 terz.-Butil N-[3-metil-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato



[Passaggio 1]

Acido 1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-carbossilico

10 Ad una soluzione dell'isomero poco polare A (3,8 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 77 in diclorometano (50 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (10 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua per separare i due strati. Lo strato acquoso è stato poi sottoposto ad estrazione con cloroformio. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia satura e poi

essiccati su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con n-esano, ottenendo il composto del titolo (2,7 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,36 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,74 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,01 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,72 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,81 (3H, s), 5,47 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Passaggio 2]

4-Ammino-1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-4-metilpirrolidin-2-one

Ad una soluzione del composto (2,7 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in toluene (30 ml) sono stati aggiunti trietilammina (2,7 ml) e difenilfosforil azoturo (2,5 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 3 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto sono stati aggiunti 1,4-diossano (10 ml), acqua (5 ml) e acido cloridrico concentrato (5 ml), e la miscela è stata agitata a 50°C per 2,5 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua, e lo strato acquoso è stato lavato con etil acetato. Lo strato acquoso è stato alcalinizzato attraverso l'aggiunta di una soluzione acquosa di idrossido di sodio 10N, ed è stato poi estratto con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo un prodotto grezzo del composto del titolo che è stato direttamente usato nella reazione successiva.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,64 (2H, s largo), 2,37 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,42 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,82 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,07 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (3H, s), 5,50 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,9 Hz).

[Passaggio 3]

terz.-Butil N-[1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Ad una soluzione del composto ottenuto nel precedente passaggio 2 in etanolo (30 ml) è stato aggiunto di-terz.-butil dicarbonato (3,3 g), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (1,2 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,49 (3H, d,  $J = 7,9$  Hz), 2,34 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 2,76 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 2,88 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,65 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,80 (3H, s), 4,62 (1H, s largo), 5,49 (1H, q,  $J = 7,1$  Hz), 6,86 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,22 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

[Passaggio 4]

5 terz.-Butil N-(3-metil-5-ossopirrolidin-3-il)carbammato

Al composto (1,2 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 è stato aggiunto acido trifluoroacetico (10 ml), e la miscela è stata agitata a  $80^\circ\text{C}$  per 7 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato dissolto in 1,4-diossano (20 ml). A questa soluzione è stata aggiunta una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio per alcalinizzare la soluzione. Alla miscela è stato poi aggiunto di-  
10 terz.-butil dicarbonato (1,1 g), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 23 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (0,65 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 1,50 (3H, s), 2,28 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 2,75 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,30 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,74 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 4,71 (1H, s largo), 5,52 (1H, s largo).

15 [Passaggio 5]

terz.-Butil N-[1-(4-bromofenil)-3-metil-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,8 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 72 usando il composto (0,65 g) ottenuto nel precedente passaggio 4.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,56 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 3,00 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,72 (1H, d,  $J = 10,3$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 4,73 (1H, s largo), 7,47 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz).

[Passaggio 6]

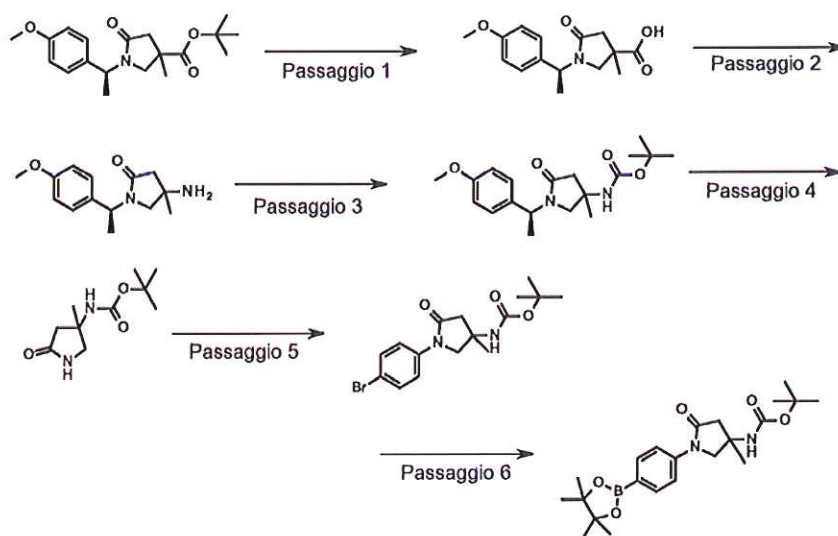
terz.-Butil N-[3-metil-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,65 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 usando il composto (0,8 g) ottenuto nel precedente passaggio 5.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (12H, s), 1,56 (3H, s), 1,44 (9H, s), 2,58 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,23 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,74 (1H, s largo), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Esempio di riferimento 79]

terz.-Butil N-[3-metil-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato



5

[Passaggio 1]

Acido 1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-carbossilico

Il composto del titolo (2,7 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 78 usando l'isomero molto polare B (5,0 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 77.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,36 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,96 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,07 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,33 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,78 (3H, s), 5,46 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Passaggio 2]

4-Ammino-1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-4-metilpirrolidin-2-one

Un prodotto grezzo del composto del titolo è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 78 usando il composto (2,7 g) ottenuto nel precedente passaggio 1, ed è stato direttamente usato nella reazione successiva.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (3H, s), 1,48 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 2,32 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 2,47 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 2,74 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,18 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,80 (3H, s), 5,49 (1H, q,  $J = 7,1$  Hz), 6,87 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz).

[Passaggio 3]

terz.-Butil N-[1-[(1S)-1-(4-metossifenil)etil]-3-metil-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

10 Il composto del titolo (1,0 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 78 usando il composto ottenuto nel precedente passaggio 2.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,48 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 2,42 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 2,64 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,18-3,30 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,54 (1H, s largo), 5,47 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz), 6,85 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,22 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

[Passaggio 4]

15 terz.-Butil N-(3-metil-5-ossopirrolidin-3-il)carbammato

Il composto del titolo (0,4 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 4 dell'Esempio di riferimento 78 usando il composto (1,0 g) ottenuto nel precedente passaggio 3.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 1,50 (3H, s), 2,28 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 2,75 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,30 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 3,74 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 4,70 (1H, s largo), 5,46 (1H, s largo).

20 [Passaggio 5]

terz.-Butil N-[1-(4-bromofenil)-3-metil-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,4 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 72 usando il composto (0,4 g) ottenuto nel precedente passaggio 4.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,56 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 3,00 (1H, d,  $J = 16,3$  Hz), 3,72 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 4,73 (1H, s largo), 7,47 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz).

[Passaggio 6]

terz.-Butil N-[3-metil-5-osso-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbammato

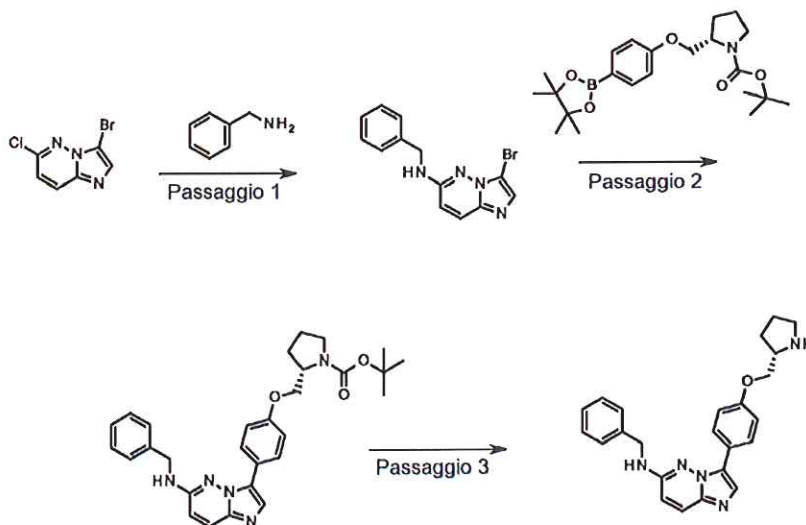
Il composto del titolo (0,35 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 usando il composto (0,4 g) ottenuto nel precedente passaggio 5.

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,58 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,23 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,73 (1H, s largo), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz).

10 La presente invenzione verrà ora descritta nello specifico con riferimento agli Esempi mostrati sotto. Tuttavia, questi Esempi non intendono limitare la presente invenzione né vanno interpretati come limitativi sotto qualunque aspetto. Nella presente descrizione, se non specificato altrimenti, i reagenti, i solventi e i materiali di partenza possono essere facilmente ottenuti da fonti di approvvigionamento disponibili in commercio o possono essere prodotti attraverso metodi noti nel ramo.

[Esempio 1]

N-Benzil-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

N-Benzil-3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

3-Bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (20,0 g), fenilmetanammina (11,3 ml) e fluoruro di potassio (12,0 g) sono stati dissolti in dimetil solfossido (400 ml), e la soluzione è stata agitata a 130°C per 24 ore. Dopo averla lasciata indisturbata a raffreddare a temperatura ambiente, la soluzione di reazione è stata versata in acqua mista a ghiaccio (2,0 L). Il solido risultante è stato raccolto per filtrazione ed essiccato sotto pressione ridotta. Il solido ottenuto è stato dissolto in etil acetato caldo, e il materiale insolubile è stato filtrato sotto riscaldamento. Dopo aver rimosso il solvente per distillazione, il solido è stato ricristallizzato da etil acetato, ottenendo il composto del titolo (21,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,61 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,75 (1H, s largo), 6,45 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,31 (1H, td, J = 6,4, 2,9 Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,45 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,49 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 9,7 Hz).

[Passaggio 2]

terz.-Butil (2S)-2-[[4-[6-(benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato

Ad una miscela contenente il composto (107 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1, il composto (170 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1, carbonato di sodio (56 mg) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (29 mg) sono stati aggiunti 1,4-diossano (10 ml) e acqua (5 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 1 ora sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (etil acetato), ottenendo il composto del titolo (65 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 1,81-2,13 (4H, m), 3,29-3,51 (2H, m), 3,75-4,02 (1H, m), 4,09-4,26 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,98 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,28-7,44 (5H, m), 7,65-7,73 (2H, m), 7,88 (2H, s largo).

[Passaggio 3]

N-Benzil-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

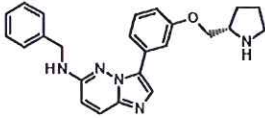
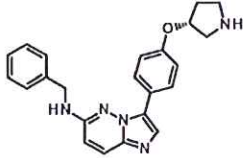


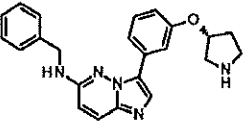
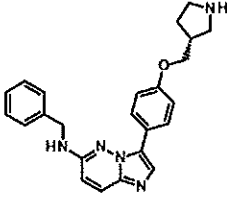
Ad una soluzione del composto (65 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2 in diclorometano (5 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato  
5 rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (40 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,70-2,02 (3H, m), 2,91-3,09 (2H, m), 3,48-3,59 (1H, m), 3,87-4,00 (2H, m), 4,59 (2H, d,  $J = 5,0$  Hz), 4,69 (1H, s largo), 6,46 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 6,95 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,29-7,44 (5H, m), 7,68 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 7,71 (1H, s), 7,87 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz).

10 I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 1 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 1 come materiale di partenza e usando i composti ottenuti negli Esempi di riferimento (la colonna "Esempio di riferimento" rappresenta il numero dell'Esempio di riferimento per ogni composto usato nella sintesi del composto del corrispondente Esempio).

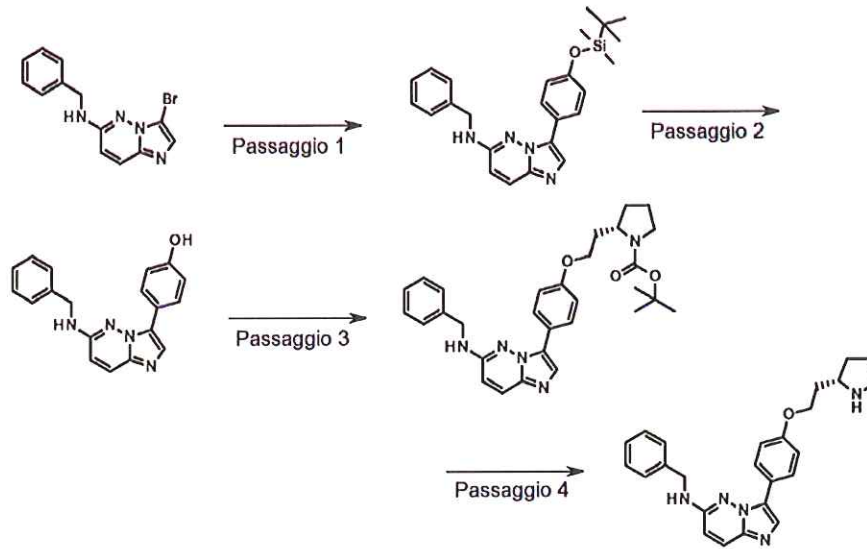
[Tabella 9]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
2	2	 <p style="text-align: center;">N-Benzil-3-[3-[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,47-1,94 (4H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,89 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 8,6, 5,2 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,64-4,73 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,28-7,44 (6H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,76 (1H, s largo), 7,81 (1H, s).
3	3	 <p style="text-align: center;">N-Benzil-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]ossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,00-2,21 (2H, m), 2,98-3,32 (4H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,71 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29-7,43 (5H, m), 7,69 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 9,2 Hz). ESI-MS (m/z): 386 (M+H) <sup>+</sup> .

4	4	 <p>N-Benzil-3-[3-[(3R)-pirrolidin-3-il]ossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,92-2,08 (2H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J = 12,8, 4,6 Hz), 3,12-3,23 (2H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,70 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,80-4,86 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,27-7,42 (6H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,80 (1H, s).
5	5	 <p>N-Benzil-3-[4-[[3-(3R)-pirrolidin-3-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,01-2,12 (2H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 2,93 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz), 2,99-3,17 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 11,5, 8,7 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 10,1, 7,3 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 9,2, 6,0 Hz), 4,59 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,68 (1H, s largo), 6,47 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,26-7,43 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,72 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Esempio 6]

N-Benzil-3-[4-[2-[(2S)-pirrolidin-2-il]etossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

N-Benzil-3-[4-[terz.-butildimetilsilil]ossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

5 Il composto del titolo (634 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 1 con il composto (606 mg) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 1 come materiale di partenza e usando acido [4-[terz.-butildimetilsilil]ossifenil]boronico (327 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,24 (6H, s), 1,01 (9H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,40-7,43 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,72 (1H, s), 7,83-7,86 (2H, m).

10

ESI-MS (m/z): 431 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 2]

4-[6-(Benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenolo

Il composto (634 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stato dissolto in tetraidrofurano (5 ml). Alla soluzione è stato aggiunto tetrabuttilammonio fluoruro (soluzione 1,0 M in tetraidrofurano, 1,5 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti etil acetato e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato lavato con salamoia satura, essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto sono stati aggiunti etil acetato ed n-esano, e il solido è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (439 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,47 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,75-6,79 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,67 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,75-7,78 (2H, m), 9,54 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 317 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 3]

terz.-Butil (2S)-2-[2-[4-[6-(benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]etil]pirrolidin-1-carbossilato

Ad una soluzione di acido 2-[(2S)-1-terz.-butossicarbonilpirrolidin-2-il]acetico (688 mg) in tetraidrofurano (15 ml) è stata aggiunta diisopropiletilammina (575 µl), e la miscela è stata raffreddata a -20°C. Ad essa è stato aggiunto isobutil cloroformiato (428 µl), e la miscela è stata agitata a -20°C per 45 minuti. Il solido risultante è stato rimosso per filtrazione, e il solido è stato lavato con tetraidrofurano. Al filtrato è stato aggiunto boridruo di sodio (227 mg), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 minuti. Ad essa è stato poi aggiunto metanolo (5 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 minuti. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti etil acetato e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il terz.-butil (2S)-2-(2-idrossietil)pirrolidin-1-carbossilato (606 mg).

Il composto (150 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2, terz.-butil (2S)-2-(2-idrossietil)pirrolidin-1-carbossilato (153 mg) e cianometilene tributilfosforano (172 mg) sono stati sospesi in toluene (8 ml), e la sospensione è stata riscaldata a refluxo per 45 minuti. Ad essa è stato ulteriormente aggiunto cianometilene tributilfosforano (86 mg),

e la miscela è stata ulteriormente riscaldata a riflusso per 1 ora. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (diclorometano-metanolo), ottenendo il composto del titolo sotto forma di un prodotto grezzo che è stato direttamente usato nella reazione successiva.

5 ESI-MS (m/z): 514 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 4]

N-Benzil-3-[4-[2-[(2S)-pirrolidin-2-il]etossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

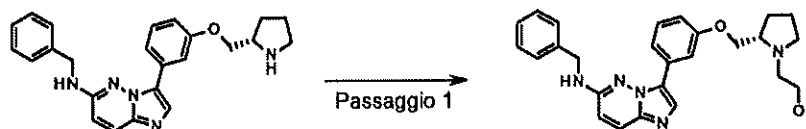
10 Il prodotto grezzo ottenuto nel precedente passaggio 3 è stato dissolto in diclorometano (5 ml). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 4N in diossano (5 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo sono stati aggiunti una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e diclorometano per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, diclorometano-metanolo). Al residuo è stato aggiunto dietil etere, e il solido è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (110 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33-1,41 (1H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 1,91-2,01 (3H, m), 2,86-2,91 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 4,12 (2H, td, J = 6,3, 1,7 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,74 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,36-7,42 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,71 (1H, s), 7,86-7,89 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 7]

20 2-[(2S)-2-[[3-[6-(Benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]metil]pirrolidin-1-il]etanolo



[Passaggio 1]

2-[(2S)-2-[[3-[6-(Benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]metil]pirrolidin-1-il]etanolo



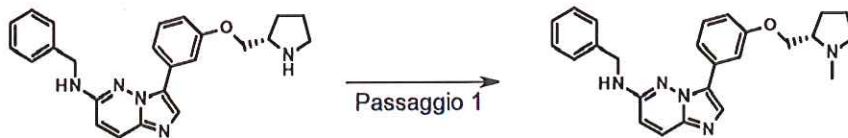
Ad una soluzione del composto (100 mg) ottenuto nell'Esempio 2 in diclorometano (5 ml) sono stati aggiunti trietilammina (0,07 ml) e 2-iodoetanolo (0,024 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore prima di riscaldarla a riflusso per 7 ore. Alla soluzione di reazione sono stati ulteriormente aggiunti trietilammina (0,07 ml) e 2-iodoetanolo (0,024 ml), e la miscela è stata ulteriormente riscaldata a riflusso per 2 ore. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (55 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,62-1,81 (3H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,34 (1H, q, J = 8,3 Hz), 2,60 (1H, dt, J = 12,7, 3,6 Hz), 2,80 (1H, s largo), 2,97-3,18 (3H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,86 (1H, dd, J = 8,9, 6,2 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 8,7, 5,5 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,74 (1H, s largo), 6,48 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27-7,44 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 9,4, 1,1 Hz), 7,80 (1H, s largo), 7,82 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 444 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 8]

15 N-Benzil-3-[3-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

20 N-Benzil-3-[3-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

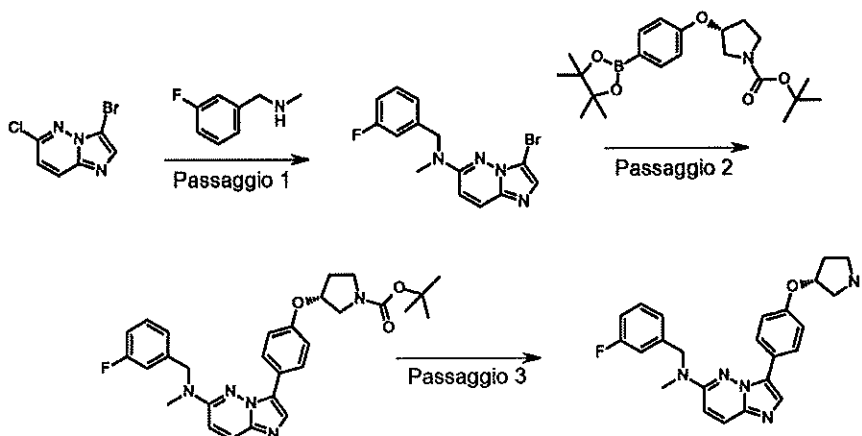
Ad una soluzione del composto (90 mg) ottenuto nell'Esempio 2 in tetraidrofurano (10 ml) sono stati aggiunti una soluzione acquosa di formaldeide al 35% (1 ml) e triacetossiboroidruo di sodio (72 mg), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato

purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (65 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,64-1,83 (3H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,27 (1H, td, J = 9,6, 7,3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,60-2,67 (1H, m), 3,07 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,2, 5,7 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 9,2, 5,7 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,68 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 3,4 Hz), 7,29-7,33 (2H, m), 7,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 6,9, 1,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,76 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,81 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 9]

N-[(3-Fluorofenil)metil]-N-metil-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]ossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

3-Bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (4,04 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 1 usando 1-(3-fluorofenil)-N-metil-metanammina al posto della fenilmetanammina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,20 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-7,00 (1H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,10-7,11 (1H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 9,7 Hz).

[Passaggio 2]

terz.-Butil (3R)-3-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]pirrolidin-1-carbossilato

5 Il composto del titolo (276 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 1 usando il composto (250 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 e il composto (371 mg) ottenuto nell'Esempio di riferimento 3.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (9H, s), 2,10-2,23 (2H, m), 3,49-3,67 (4H, m), 4,74 (2H, s), 4,93 (1H, s largo), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,95-7,01 (2H, m), 7,04-7,06 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 10,3 Hz), 7,87-7,91 (2H, m).

10 [Passaggio 3]

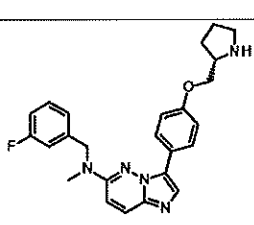
N-[(3-Fluorofenil)metil]-N-metil-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]ossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (241 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 3 dell'Esempio 1 con il composto (276 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2 come materiale di partenza.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,94-2,06 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,74-2,95 (2H, m), 3,02-3,22 (2H, m), 3,23 (3H, s), 4,74 (2H, s), 4,83-4,89 (1H, m), 6,72-6,75 (1H, m), 6,86-6,90 (2H, m), 6,95-6,99 (2H, m), 7,04-7,06 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,74-7,76 (2H, m), 7,88 (2H, d, J = 9,2 Hz).

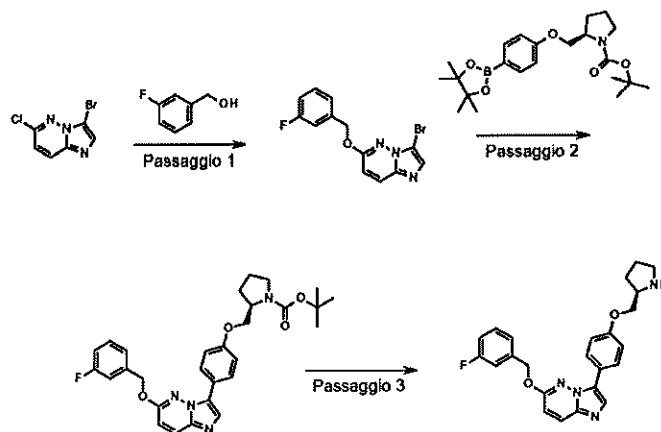
Il seguente composto è stato ottenuto attraverso le stesse procedure dell'Esempio 9 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 9 come materiale di partenza e usando il composto ottenuto nell'Esempio di riferimento.

[Tabella 10]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
10	1	 <p>N-[(3-Fluorofenil)metil]-N-metil-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,54-1,61 (1H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,50-3,56 (1H, m), 3,90 (1H, dd, J = 9,2, 6,9 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,2, 5,2 Hz), 4,73 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,92-6,98 (4H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Esempio 11]

6-[(3-Fluorofenil)metossi]-3-[4-[[[(2R)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina



[Passaggio 1]

3-Bromo-6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazina

Ad una soluzione di 3-fluorobenzil alcool (0,59 g) in N,N-dimetilformammide (20 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (55% in olio, 0,26 g) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata alla stessa temperatura di sopra per 10 minuti. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (1 g), e la miscela è stata agitata alla stessa temperatura di sopra per 1 ora. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio, ed è stata poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con n-esano, ottenendo il composto del titolo (1,2 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,45 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,25-7,40 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,79 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz).

[Passaggio 2]

terz.-Butil (2R)-2-[[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato

Ad una miscela contenente il composto (0,26 g) ottenuto nel precedente passaggio 1, il composto (0,4 g) ottenuto nell'Esempio di riferimento 6, carbonato di sodio (0,13 g) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (68 mg) sono stati aggiunti 1,4-diossano (10 ml) e acqua (5 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 1,5 ore sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua, e la miscela è stata sottoposta ad estrazione con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (0,35 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 1,85-2,13 (4H, m), 3,32-3,49 (2H, m largo), 3,83-4,03 (1H, m largo), 4,14-4,29 (2H, m), 5,40 (2H, s), 6,77 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,19 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 7,25 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,34-7,41 (1H, m), 7,79-7,89 (4H, m).

[Passaggio 3]

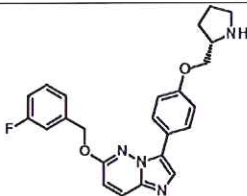
6-[(3-Fluorofenil)metossi]-3-[4-[[[(2R)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina

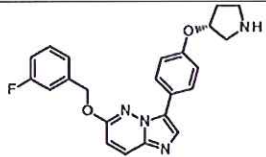
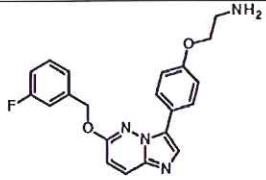
Ad una soluzione del composto (0,35 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (3 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto è stato aggiunto etil acetato, e i depositi sono stati raccolti per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (65 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,83-2,21 (5H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,84-3,92 (1H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 5,35 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz).

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 11 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 11 come materiale di partenza e usando i composti ottenuti negli Esempi di riferimento.

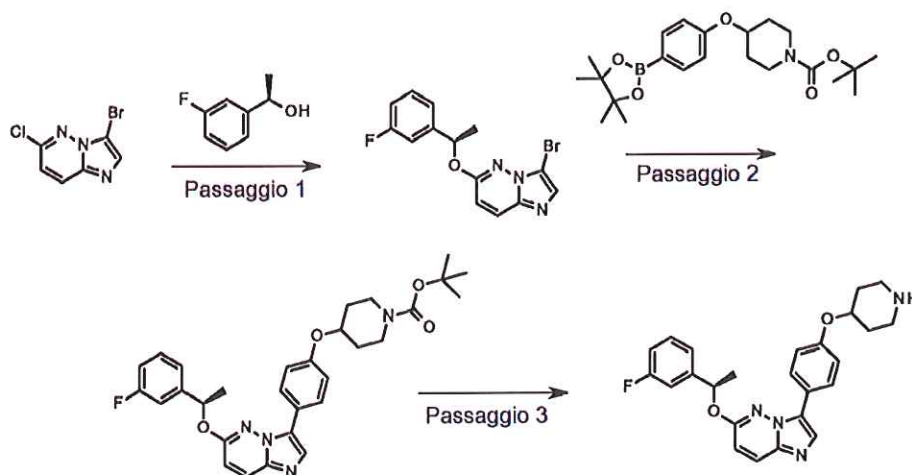
[Tabella 11]

Esempio n°	Esempio di riferimento n°	Struttura e nome	Dati strumentali
12	1	 <p data-bbox="531 880 975 1003">6-[(3-Fluorofenil)metossi]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina</p>	<p data-bbox="1002 667 1337 1155"><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,69-2,12 (5H, m), 3,06-3,21 (2H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 5,38 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz).</p>

13	3	 <p>6-[(3-Fluorofenil)metossi]-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]ossifenil]imidazo[1,2-b]piridazina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,78 (1H, s largo), 2,02-2,21 (2H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 12,4, 4,6 Hz), 3,20-3,31 (2H, m), 4,93 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,40 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,37 (1H, td, J = 8,0, 6,0 Hz), 7,81 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,2 Hz).
14	7	 <p>2-[4-[6-[(3-Fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]etanamina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (2H, s largo), 3,14 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,08 (2H, t, J = 4,6 Hz), 5,40 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,00-7,07 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,81 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,6 Hz).

[Esempio 15]

6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etossi]-3-[4-(4-piperidilossi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina



[Passaggio 1]

5 3-Bromo-6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazina

Il composto del titolo (3,3 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 11 usando (1R)-1-(3-fluorofenil)etanolo (1,54 g) al posto del 3-fluorobenzil alcool.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,72 (3H, d, J = 6,4 Hz), 6,12 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,93-7,01 (1H, m), 7,22-7,34 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 9,2 Hz).

10 [Passaggio 2]

terz.-Butil 4-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]piperidin-1-carbossilato

Ad una miscela contenente il composto (200 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1, il composto (290 mg) ottenuto nell'Esempio di riferimento 8, carbonato di sodio (73 mg) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (49 mg) sono stati aggiunti 1,4-diossano (10 ml) e acqua

15 (5 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 1 ora sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la

soluzione di reazione è stata addizionata con acqua, e la miscela è stata sottoposta ad estrazione con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (240 mg).

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (9H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,76-1,88 (2H, m largo), 1,94-2,04 (2H, m), 3,35-3,43 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,53-4,59 (1H, m), 5,92 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,6, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,8, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz).

[Passaggio 3]

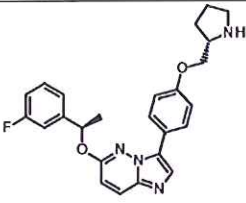
10 6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etossi]-3-[4-(4-piperidilossi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina

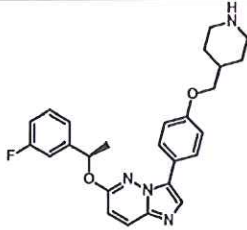
Ad una soluzione del composto (240 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2 in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto è stato aggiunto etil acetato, e i depositi sono stati raccolti per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (20 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,68 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,85 (1H, s largo), 2,08-2,18 (2H, m largo), 2,25-2,35 (2H, m largo), 3,19-3,28 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 10,3 Hz), 4,70 (1H, s largo), 5,91 (1H, q, J = 6,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,94-7,02 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,39 (1H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz).

20 I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 15 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 15 come materiale di partenza e usando i composti ottenuti negli Esempi di riferimento.

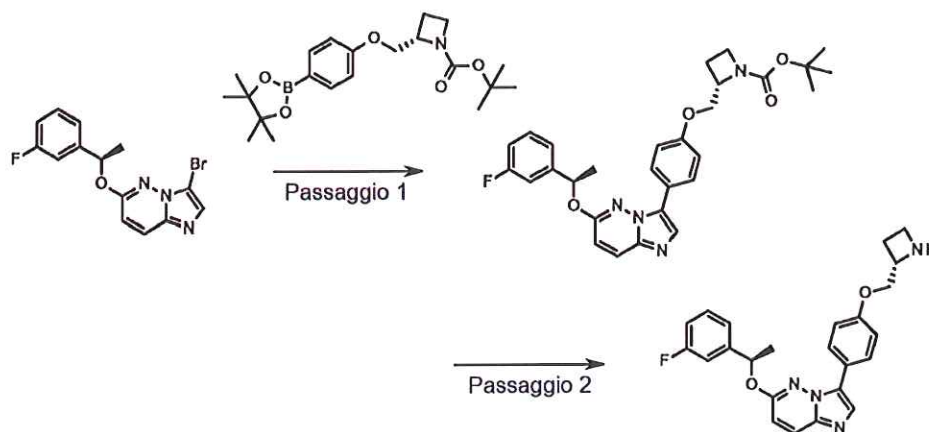
[Tabella 12]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
16	1	<div style="text-align: center;">  <p>6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etossi]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina</p> </div>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58-2,04 (5H, m), 1,67 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,96-3,12 (2H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J = 9,2, 6,9 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 9,2, 5,0 Hz), 5,93 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,95-7,01 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30-7,39 (1H, m), 7,62 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,73 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz).

17	25	 <p>6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etossi]-3-[4-(4-piperidilmetossi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,68 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,88 (2H, q, J = 11,8 Hz), 2,11-2,19 (3H, m), 2,98 (2H, dd, J = 12,9, 10,6 Hz), 3,61 (2H, d, J = 12,6 Hz), 3,95 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,92 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93-7,01 (3H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,5, 1,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,7 Hz), 7,61-7,63 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9,7 Hz). ESI-MS (m/z): 447 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	---	---

[Esempio 18]

3-[4-[[[(2S)-Azetidino-2-il]metossi]fenil]-6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazina cloridrato



[Passaggio 1]

terz.-Butil (2S)-2-[[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]metil]azetidin-1-carbossilato

Ad una miscela contenente il composto (0,8 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 15, il composto (1,1 g) ottenuto nell'Esempio di riferimento 26, carbonato di sodio (0,38 g) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (0,19 g) sono stati aggiunti 1,4-diossano (20 ml) e acqua (10 ml), e la miscela è stata riscaldata a refluxo per 40 minuti sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua, e la miscela è stata sottoposta ad estrazione con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (0,85 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,89-3,99 (2H, m), 3,89-3,99 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 4,34 (1H, s largo), 4,52-4,61 (1H, m), 5,94 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-7,03 (3H, m), 7,14 (1H, dt, J = 9,7, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,7 Hz).

[Passaggio 2]

3-[4-[[[(2S)-Azetidin-2-il]metossi]fenil]-6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazina cloridrato

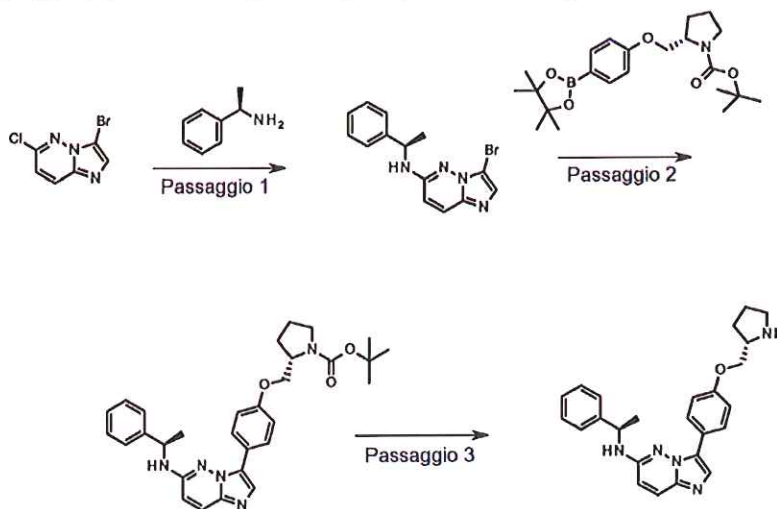
Ad una soluzione del composto (0,85 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (3 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 2N in etanolo (5 ml), e la miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato dissolto in etanolo. Alla soluzione è stato aggiunto etil acetato, e i depositi sono stati raccolti per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (0,61 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,37-2,60 (2H, m), 3,88-4,01 (3H, m), 4,35 (1H, dd, J = 10,9, 3,6 Hz), 4,45-4,54 (1H, m), 4,77 (1H, s largo), 6,04 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,43-7,50 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, d, J = 10,3 Hz), 8,38 (1H, s), 9,34 (1H, s largo), 9,52 (1H, s largo).

5 ESI-MS (m/z): 419 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 19]

N-[(1R)-1-Fenilettil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

10 3-Bromo-N-[(1R)-1-fenilettil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (1,07 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 1 usando (1R)-1-feniletanamina (0,71 ml) al posto della fenilmetanamina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,62 (3H, s), 4,83 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,01-5,07 (1H, m), 6,40 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,27 (1H, tt, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,35 (2H, td, J = 7,7, 3,2 Hz), 7,45 (3H, td, J = 4,6, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,7 Hz).

15 [Passaggio 2]



terz.-Butil (2S)-2-[[4-[6-[[[(1R)-1-feniletil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]metil]pirrolidin-1-carbossilato

Ad una miscela contenente il composto (0,72 g) ottenuto nel precedente passaggio 1, il composto (1,1 g) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 1, carbonato di sodio (0,36 g) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (185 mg) sono stati aggiunti 1,4-diossano (20 ml) e acqua (10 ml), e la miscela è stata riscaldata a refluxo per 2 ore sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua, e la miscela è stata sottoposta ad estrazione con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (0,85 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50 (9H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,87-2,12 (4H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,78-4,27 (3H, m), 4,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,96 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,45 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,89-6,98 (2H, m), 7,22-7,44 (5H, m), 7,62-7,71 (4H, m).

[Passaggio 3]

N-[(1R)-1-Feniletil]-3-[4-[[2S]-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

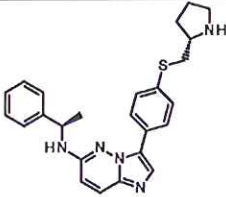
Ad una soluzione del composto (0,85 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (3 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo ottenuto è stato aggiunto cloroformio, e i depositi sono stati raccolti per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (0,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,74-1,83 (1H, m), 1,88-2,05 (2H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 3,17-3,35 (3H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,18 (1H, s largo), 4,32 (1H, dd, J = 10,9, 3,6 Hz), 4,80-4,88 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,65 (1H, s largo), 7,74 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,1 Hz).

ESI-MS (m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

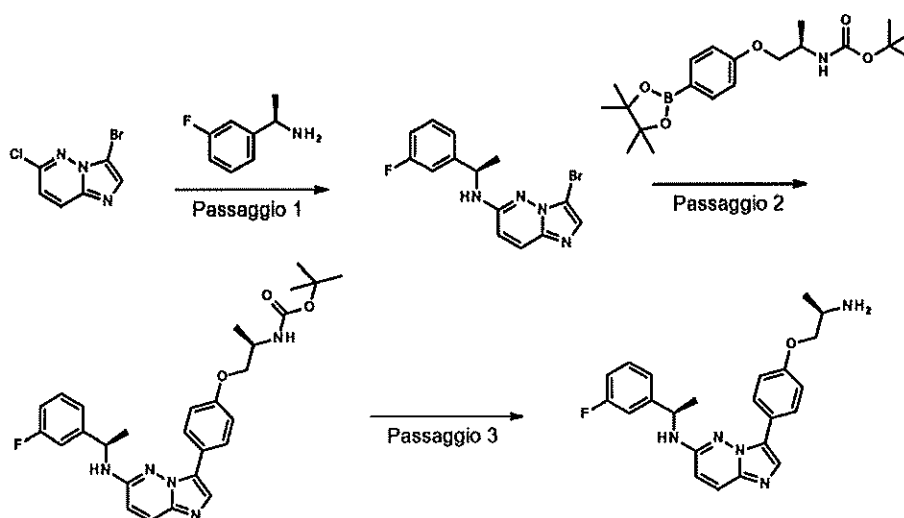
Il seguente composto è stato ottenuto attraverso le stesse procedure dell'Esempio 19 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 19 come materiale di partenza e usando il composto ottenuto nell'Esempio di riferimento.

[Tabella 13]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
20	51	 <p>N-[(1R)-1-Fenilettil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metilsolfanil]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,47-1,57 (1H, m), 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,71-2,03 (4H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,01-3,12 (3H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92-4,99 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,26-7,44 (7H, m), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, s). ESI-MS (m/z): 431 (M+H) <sup>+</sup> .

[Esempio 21]

5 3-[4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

3-Bromo-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

5 Il composto del titolo (0,59 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 1 usando (1R)-1-(3-fluorofenil)etanammina (0,39 g) al posto della fenilmetanammina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), 4,83 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,01-5,06 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,17 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,30 (1H, td, J = 7,9, 5,9 Hz), 7,46 (1H, s), 7,57 (1H, t, J = 4,6 Hz).

[Passaggio 2]

10 **terz.-Butil N-[(1R)-2-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]-1-metiletil]carbammato**

Ad una miscela contenente il composto (0,34 g) ottenuto nel precedente passaggio 1, il composto (0,39 g) ottenuto nell'Esempio di riferimento 15, carbonato di potassio (0,55 g) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (81 mg) sono stati aggiunti 1,4-diossano (25 ml) e acqua

(5 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 1,5 ore sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (etil acetato-metanolo), ottenendo il composto del titolo (0,39 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,48 (9H, s), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,99 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,10-4,13 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,83 (1H, s largo), 4,92 (1H, dq, J = 4,8, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,61-7,62 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,7 Hz).

10 [Passaggio 3]

3-[4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Ad una soluzione del composto (0,39 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in metanolo (3 ml) è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 4N in 1,4-diossano (8 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 40 minuti. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato addizionato con una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1N, ed è stato poi estratto con cloroformio-metanolo. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (0,09 g).

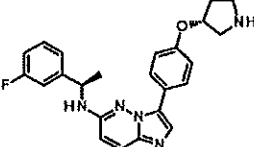
20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,37-3,41 (1H, m), 3,75 (1H, dd, J = 9,1, 7,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 4,8, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz).

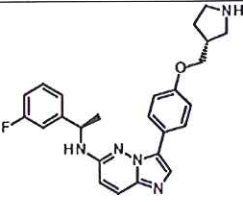
25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,65 (2H, s largo), 3,12-3,21 (1H, m), 4,19-4,19 (2H, m), 4,80-4,89 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,70-7,77 (4H, m).

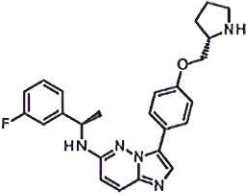
ESI-MS (m/z): 406 (M+H)<sup>+</sup>.

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 21 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 21 come materiale di partenza e usando i composti ottenuti negli Esempi di riferimento.

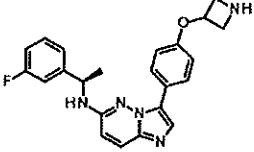
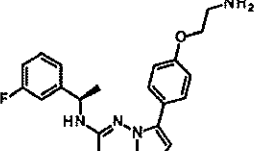
[Tabella 14-1]

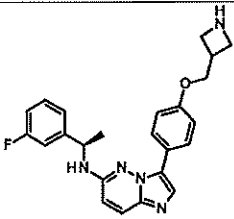
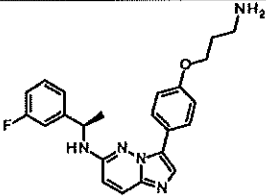
Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
22	3	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]ossifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,96-2,05 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,93-2,95 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 12,6, 5,2 Hz), 3,19-3,26 (2H, m), 4,74 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,87-4,95 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,9, 5,9 Hz), 7,59 (2H, dd, J = 9,5, 2,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz).

23	5	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(3R)-pirrolidin-3-ili]metossi]fenil]]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,64-1,66 (1H, m), 2,05-2,07 (1H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 2,89-2,91 (1H, m), 2,99-3,02 (1H, m), 3,09-3,11 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J = 11,2, 7,7 Hz), 3,90-4,02 (2H, m), 4,75 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,89-4,94 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 5,9 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz).
----	---	---	---

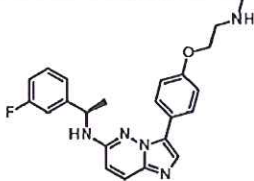
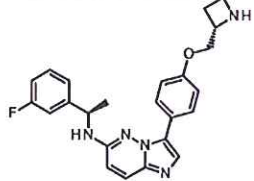
24	1	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,58-1,63 (1H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,96 (1H, dt, J = 10,7, 7,1 Hz), 3,02-3,08 (1H, m), 3,53-3,56 (1H, m), 3,91 (1H, dd, J = 9,2, 6,8 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,2, 5,1 Hz), 4,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 5,1, 6,6 Hz), 6,45 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,88-6,91 (2H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,58-7,61 (2H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz).</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42-1,52 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,60-1,77 (2H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 3,36-3,44 (1H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,80-4,88 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,71-7,77 (4H, m).</p> <p>ESI-MS (m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	---	---	--

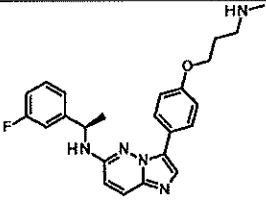
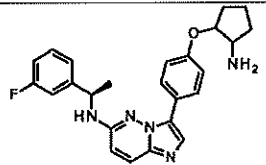
[Tabella 14-2]

25	27	 <p>3-[4-(Azetidin-3-ilossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,83-3,88 (2H, m), 3,97-4,01 (2H, m), 4,72 (1H, s largo), 4,89-4,93 (1H, m), 5,07 (1H, tt, J = 6,2, 6,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,98 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,58-7,60 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,8 Hz). ESI-MS (m/z): 404 (M+H) <sup>+</sup> .
26	7	 <p>3-[4-(2-Amminoetossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,10 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,89 (1H, dq, J = 6,6, 6,6 Hz), 6,44 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 7,63-7,65 (2H, m). ESI-MS (m/z): 392 (M+H) <sup>+</sup> .

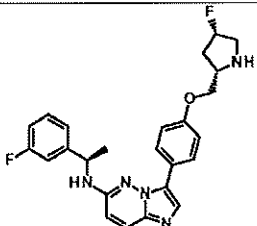
<p>27</p>	<p>28</p>	 <p>3-[4-(Azetidin-3-ilmetossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,14-3,17 (1H, m), 3,55 (2H, dd, J = 7,9, 6,3 Hz), 3,78 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,15 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,65 (1H, s largo), 4,89 (1H, dq, J = 6,3, 6,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 10,7 Hz), 6,93 (1H, td, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,08-7,10 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>28</p>	<p>9</p>	 <p>3-[4-(3-Amminopropossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,98 (2H, tt, J = 6,8, 6,1 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,69 (1H, s largo), 4,90-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,4 Hz). ESI-MS (m/z): 406 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

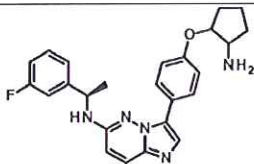
[Tabella 14-3]

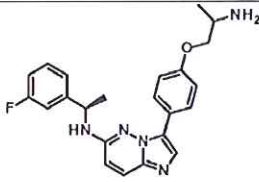
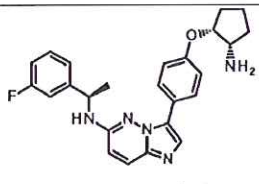
29	10	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-(2-(metilammino)etossi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,51 (3H, s), 2,98 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,88 (1H, dq, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,86-6,96 (3H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,56-7,65 (3H, m). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) <sup>+</sup> .
30	26	 <p>3-[4-[(2S)-Azetidin-2-il]metossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,23-2,29 (1H, m), 2,37-2,45 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,69 (1H, q, J = 8,0 Hz), 4,00-4,12 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,89 (1H, dq, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,87-6,96 (3H, m), 7,09 (1H, dt, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,15-7,17 (1H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,57-7,65 (4H, m). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) <sup>+</sup> .

<p>31</p>	<p>11</p>	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-(metilammino)propossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,98 (2H, tt, J = 6,8, 6,3 Hz), 2,45 (3H, s), 2,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,65 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,89 (1H, dq, J = 5,5, 7,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,85-6,88 (2H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 9,4 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 420 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>32</p>	<p>34</p>	 <p>3-[4-(cis-2-Amminociclopentossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,66-2,06 (6H, m), 3,39-3,43 (1H, m), 4,51-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,93 (1H, dq, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,91-6,93 (2H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,8 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

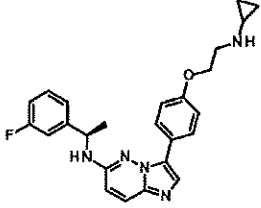
[Tabella 14-4]

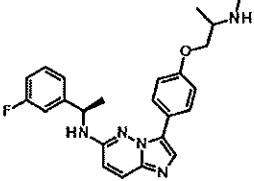
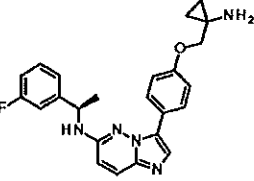
33	36	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,95-2,08 (1H, m), 2,21-2,37 (1H, m), 3,01 (1H, ddd, J = 35,6, 12,9, 3,9 Hz), 3,36-3,44 (1H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 4,04-4,15 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 5,5, 7,0 Hz), 5,27 (1H, dt, J = 54,7, 4,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,91-6,99 (3H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,19-7,21 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,4 Hz). ESI-MS (m/z): 450 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	---

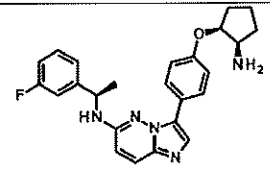
34	35	 <p>3-[4-(trans-2-Amminociclopentossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,43-1,48 (1H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,78-1,87 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,20-2,25 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 5,1, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,57-7,61 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,8 Hz). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	--

35	12	 <p>3-[4-(2-Aminopropossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,36-3,41 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,67-4,70 (1H, m largo), 4,89-4,96 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,5 Hz). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) <sup>+</sup> .
36	13	 <p>3-[4-[(1R,2S)-2-Aminociclopentossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,81-2,08 (4H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 4,73-4,75 (1H, m largo), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,93 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) <sup>+</sup> .

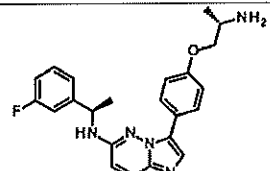
[Tabella 14-5]

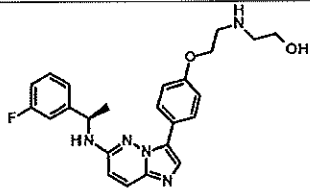
37	37	 <p>3-[4-[2-(Ciclopropilammino)etossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,39-0,43 (2H, m), 0,45-0,52 (2H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,22-2,27 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,95-6,99 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,62 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	--	--

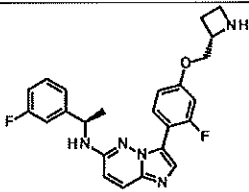
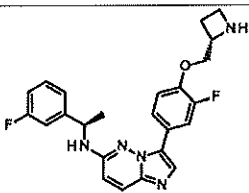
38	38	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-(2-(metilammino)propossi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,52 (3H, s), 3,02-3,08 (1H, m), 3,86-3,91 (1H, m), 3,93-3,98 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 4,8, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,1 Hz). ESI-MS (m/z): 420 (M+H) <sup>+</sup> .
39	39	 <p>3-[4-[(1-Aminociclopropil)metossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,68 (2H, dd, J = 6,3, 5,1 Hz), 0,79 (2H, dd, J = 6,3, 4,5 Hz), 1,57 (4H, d, J = 6,7 Hz), 3,90 (2H, s), 4,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,1 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) <sup>+</sup> .

40	14	 <p>3-[4-[(1S,2R)- Amminociclopentossi]fenil]-N-[(1R)- 1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2- b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,62-1,73 (2H, m), 1,81-2,10 (4H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 4,69 (1H, s largo), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,59-7,61 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	---	--

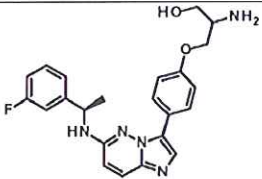
[Tabella 14-6]

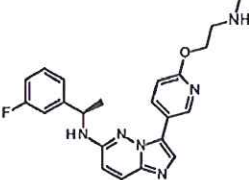
41	16	 <p>3-[4-[(2S)-2-Aminopropossi]fenil]- N-[(1R)-1-(3- fluorofenil)etil]imidazo[1,2- b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 9,1, 7,9 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,70 (1H, s largo), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,89-6,92 (2H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,66-7,69 (2H, m). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	---

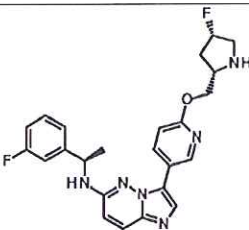
42	17	 <p>2-[2-[4-[6-[[1R]-1-(3-Fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]etilammino]etanol</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,73 (1H, s largo), 2,90 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,70 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 4,8, 6,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,94-6,99 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	---

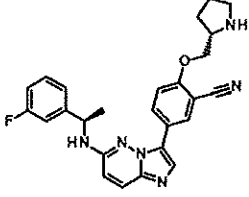
43	29	 <p>3-[4-[[[(2S)-Azetidin-2-il]metossi]-2-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,27-2,32 (1H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,73 (1H, q, J = 7,9 Hz), 3,99-4,08 (2H, m), 4,28-4,33 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,89 (1H, dq, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,67-6,76 (2H, m), 6,90-6,98 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,15-7,17 (1H, m), 7,30-7,35 (1H, m), 7,61-7,70 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 3,6 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
44	30	 <p>3-[4-[[[(2S)-Azetidin-2-il]metossi]-3-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,25-2,33 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 3,48-3,53 (1H, m), 3,72 (1H, q, J = 7,9 Hz), 4,10-4,16 (2H, m), 4,30-4,37 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,97 (1H, dq, J = 5,4, 7,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,92-7,01 (2H, m), 7,11 (1H, dt, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,21-7,23 (1H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,65-7,69 (3H, m).</p> <p>ESI-MS (m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

[Tabella 14-7]

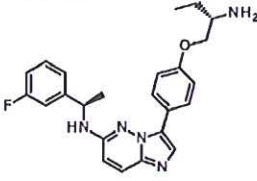
45	18	 <p>2-Ammino-3-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]propan-1-olo</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,34-3,37 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 10,8, 6,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,8, 4,5 Hz), 3,96-4,00 (1H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88-6,93 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,10-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 10,9 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 422 (M+H)<sup>+</sup></p>
----	----	--	---

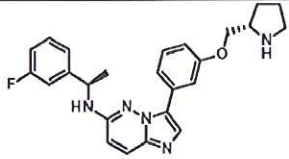
46	19	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[6-[2-(metilammino)etossi]-3-piridil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,54 (3H, s), 3,02 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,48 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-7,00 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, td, J = 8,0, 5,6 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz).
----	----	---	--

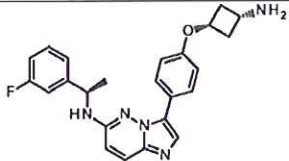
47	40	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[6-[[[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]metossi]-3-piridil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,88-2,03 (1H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 2,97 (1H, ddd, J = 35,1, 13,3, 3,9 Hz), 3,40 (1H, dd, J = 20,9, 13,3 Hz), 3,56-3,62 (1H, m), 4,43 (1H, dd, J = 10,9, 6,7 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 10,9, 4,8 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 5,25 (1H, dt, J = 54,6, 4,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, td, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,09 (1H, dt, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 451 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	---

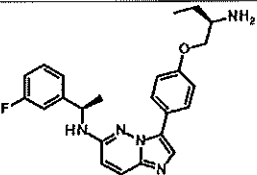
<p>48</p>	<p>20</p>	 <p>5-[6-[[[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-[[[2(S)-pirrolidin-2-il]metossi]benzonnitrile</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,61-1,70 (1H, m), 1,77-2,06 (3H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,06-3,12 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 9,1, 5,1 Hz), 4,78 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92-4,99 (1H, m), 6,52 (2H, d, J = 9,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,09 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,69 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 457 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----------	-----------	--	---

[Tabella 14-8]

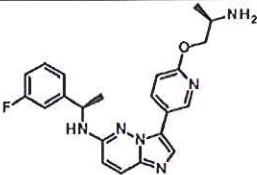
49	21	 <p>3-[4-[(2S)-2-Aminobutossi]fenil]-N-        [(1R)-1-(3-        fluorofenil)etil]imidazo[1,2-        b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,42-1,70 (2H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,12-3,16 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J = 9,1, 7,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 9,1, 3,6 Hz), 4,71 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,6 Hz). ESI-MS (m/z): 420 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	---

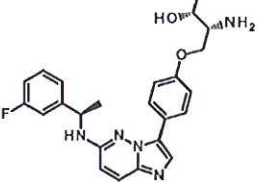
50	2	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[3-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,73-2,01 (4H, m), 2,92-3,06 (2H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,1, 5,4 Hz), 4,70 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 7,6, 2,1 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,25-7,37 (3H, m), 7,51 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s).</p> <p>ESI-MS (m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	---	---	---

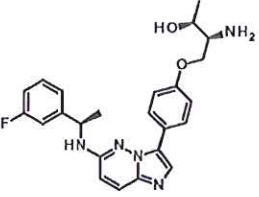
51	22	 <p>3-[4-(3-trans-Aminociclobutossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,22-2,28 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 3,81-3,87 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,89-4,94 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 10,3 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	---

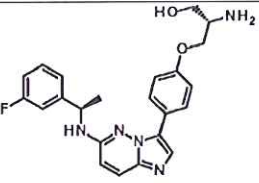
52	23	 <p>3-[4-[(2R)-2-Aminobutossi]fenil]- N-[(1R)-1-(3- fluorofenil)etil]imidazo[1,2- b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,45-1,67 (2H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,11-3,17 (1H, m), 3,80 (1H, dd, J = 9,1, 7,9 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,89-4,96 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 10,1, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,6 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 420 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	--

[Tabella 14-9]

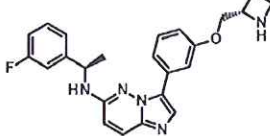
53	41	 <p>3-[6-[(2R)-2-Aminopropossi]-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,37-3,41 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 10,3, 7,9 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,94 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,68 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 407 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	--	--

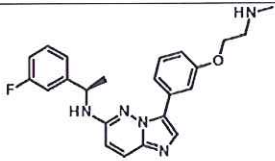
54	43	 <p>(2R,3R)-3-Ammino-4-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]butan-2-olo</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,00-3,02 (1H, m), 3,10 (1H, s largo), 3,79-3,85 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,8 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	---

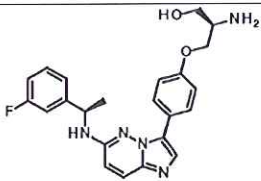
55	44	 <p>(2S,3S)-3-Ammino-4-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]butan-2-olo</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,00-3,02 (1H, m), 3,10 (1H, s largo), 3,79-3,85 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,68 (1H, s largo), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,7, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	---

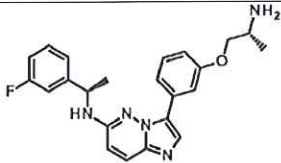
56	45	 <p>(2S)-2-Ammino-3-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]propan-1-olo</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,34-3,37 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 10,9, 6,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,9, 4,2 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 4,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 10,1, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,67 (2H, d, J = 10,3 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 422 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	--

[Tabella 14-10]

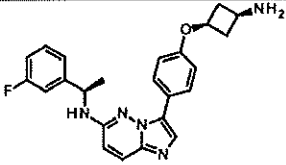
57	31	 <p>3-[3-[[[(2S)-Azetidin-2-il]metossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,21-2,30 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 3,49 (1H, td, J = 7,9, 4,8 Hz), 3,69 (1H, q, J = 7,9 Hz), 4,02-4,10 (2H, m), 4,26-4,33 (1H, m), 4,72 (1H, s largo), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 6,91-6,96 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,52 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	---	--

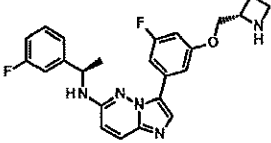
58	46	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[3-(metilammino)etossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,52 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,12 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,48 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	---	--

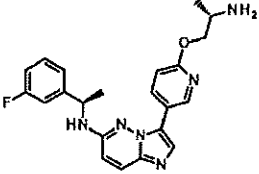
59	52	 <p>(2R)-2-Ammino-3-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenossi]propan-1-olo</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,33-3,38 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 10,6, 6,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,6, 4,5 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,4, 6,3 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,4, 5,1 Hz), 4,68 (1H, s largo), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,10-7,13 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 422 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	---

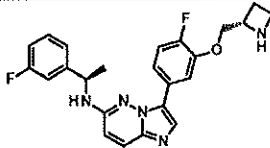
60	47	 <p>3-[3-[(2R)-2-Aminopropossi]fenil]- N-[(1R)-1-(3- fluorofenil)etil]imidazo[1,2- b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,35-3,40 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 8,8, 7,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 8,8, 4,2 Hz), 4,72 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,98-5,05 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,76 (1H, s). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	---

[Tabella 14-11]

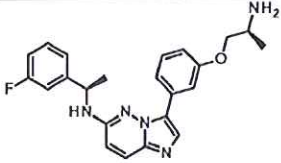
61	53	 <p>3-[4-(3-cis-Ammiociclobutossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,88-1,95 (2H, m), 2,93-2,98 (2H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 4,33-4,40 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	---

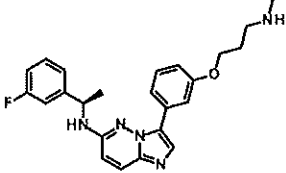
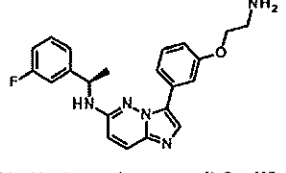
62	32	 <p>3-[3-[[[(2S)-Azetidin-2-il]metossi]-5-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,22-2,29 (1H, m), 2,38-2,46 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,71 (1H, q, J = 7,9 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,1, 6,3 Hz), 4,27-4,31 (1H, m), 4,77 (1H, s largo), 5,00-5,07 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 10,3, 2,4 Hz), 6,92 (1H, td, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,22-7,37 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,77 (1H, s). ESI-MS (m/z): 436 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	---	--

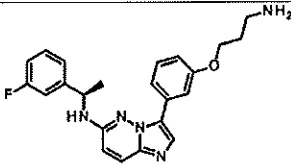
63	42	 <p>3-[6-[(2S)-2-Aminopropossi]-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,34-3,42 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 10,3, 7,9 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,94 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz). ESI-MS (m/z): 407 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	--

64	33	 <p>3-[3-[[[(2S)-Azetidin-2-il]metossi]-4-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,59 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,36-2,44 (1H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 3,69 (1H, q, J = 7,9 Hz), 4,10 (2H, ddd, J = 17,8, 9,7, 5,7 Hz), 4,27-4,33 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,95-5,02 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 7,10-7,12 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,35 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,69 (1H, s).</p> <p>ESI-MS (m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	---	---

[Tabella 14-12]

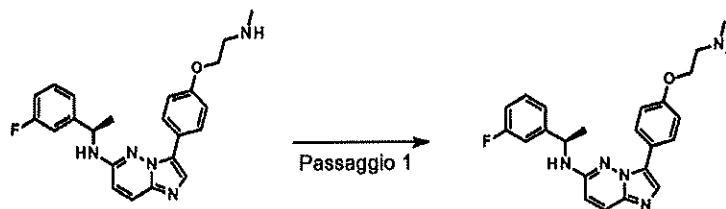
65	24	 <p>3-[3-[(2S)-2-Aminopropossi]fenil]- N-[(1R)-1-(3- fluorofenil)etil]imidazo[1,2- b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,59 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,36-3,40 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 8,8, 7,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 8,8, 4,2 Hz), 4,73 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,98-5,05 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86-6,88 (1H, m), 6,92-6,96 (1H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,33 (2H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,50-7,51 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,76 (1H, s).</p> <p>ESI-MS (m/z): 406 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	--	---

<p>66</p>	<p>48</p>	 <p>N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[3-(metilammino)propossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,59 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,01 (2H, tt, J = 7,0, 6,3 Hz), 2,46 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,98-5,05 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,85-6,88 (1H, m), 6,94 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). ESI-MS (m/z): 420 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>67</p>	<p>49</p>	 <p>3-[3-(2-Amminoetossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,12 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,73 (1H, s largo), 4,98-5,04 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29-7,37 (3H, m), 7,49 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). ESI-MS (m/z): 392 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

68	50	 <p>3-[3-(3-Aminopropossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,93-2,00 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,75 (1H, s largo), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86-6,87 (1H, m), 6,92-6,96 (1H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) <sup>+</sup> .
----	----	--	---

[Esempio 69]

3-[4-(2-Dimetilamminoetossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

5 3-[4-(2-Dimetilamminoetossi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (0,24 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 8 usando il composto (0,28 g) ottenuto nell'Esempio 29.

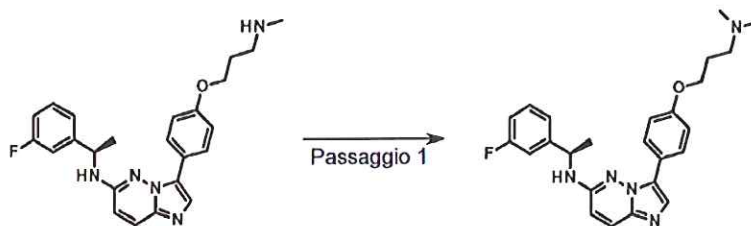
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,37 (6H, s), 2,77 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,13 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,92 (1H, dq, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,91-6,98 (3H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,5, 2,1 Hz),

10 7,19 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,34 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,61 (2H, dt, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,66-7,68 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 420 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 70]

3-[4-[3-(Dimetilammino)propossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



5 [Passaggio 1]

3-[4-[3-(Dimetilammino)propossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

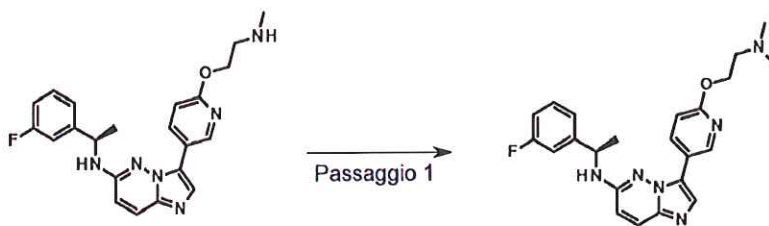
Il composto del titolo (0,26 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 8 usando il composto (0,28 g) ottenuto nell'Esempio 31.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,98-2,02 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,49 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,90-4,96 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94-6,99 (1H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9,0 Hz).

ESI-MS (m/z): 434 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 71]

15 3-[6-(2-Dimetilamminoetossi)-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina



[Passaggio 1]

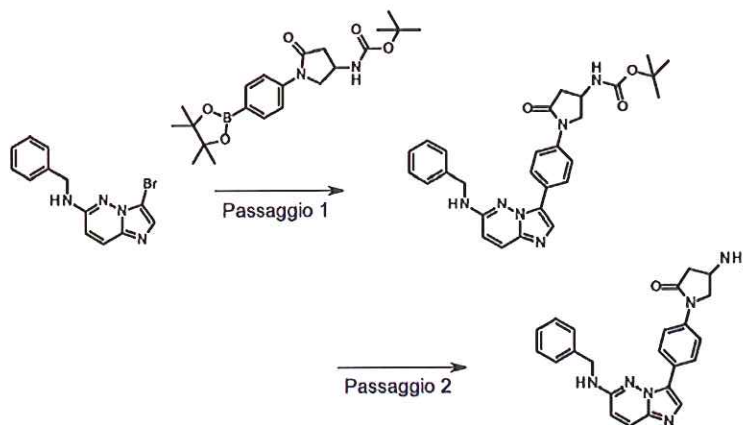
3-[6-(2-Dimetilamminoetossi)-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (0,10 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 8 usando il composto ottenuto nell'Esempio 46.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,37 (6H, s), 2,76 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,48 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,95 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,33 (1H, td, J = 8,0, 5,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Esempio 72]

- 10 4-Ammino-1-[4-[6-(benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[1-[4-[6-(benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

- 15 Ad una miscela contenente il composto (100 mg) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 1, il composto (160 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61, carbonato di sodio (52 mg) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (27 mg) sono stati aggiunti 1,4-diossano (10 ml) e acqua

(5 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 40 minuti sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua, e la miscela è stata sottoposta ad estrazione con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con una soluzione mista di etil acetato-dietil etere, ottenendo il composto del titolo (125 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,51 (1H, dd, J = 17,2, 4,4 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 17,4, 7,8 Hz), 3,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,16-4,25 (1H, m), 4,44 (1H, s largo), 4,59 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,76 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,90 (1H, s largo), 6,49 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,29-7,43 (5H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,78 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz).

10 [Passaggio 2]

4-Ammino-1-[4-[6-(benzilammino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

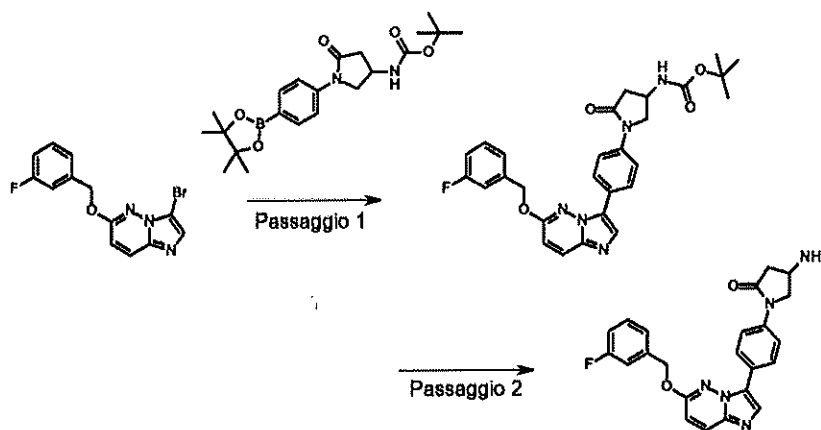
Ad una soluzione del composto (125 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 in diclorometano (10 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, ed è stata poi estratta con cloroformio. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, cloroformio), ottenendo il composto del titolo (20 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,43 (1H, dd, J = 17,0, 5,0 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17,0, 7,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,1, 4,1 Hz), 3,81-3,89 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 9,9, 6,6 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,75 (1H, s), 6,49 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,28-7,44 (5H, m), 7,66 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,78 (1H, s), 7,99 (2H, d, J = 8,7 Hz).

20

[Esempio 73]

4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammati

5 Il composto del titolo (100 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 usando il composto (100 mg) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 11 e il composto (140 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (9H, s), 2,53 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,8, 8,0 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 9,7, 2,9 Hz), 4,20-4,27 (1H, m), 4,46 (1H, s largo), 4,88 (1H, s largo), 5,40 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8,3, 3,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, td, J = 8,0, 5,7 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Passaggio 2]

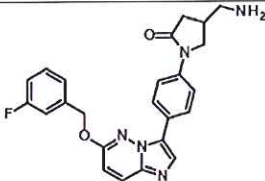
4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

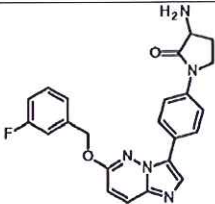
Il composto del titolo (35 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 72 con il composto (100 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,44 (1H, dd, J = 16,7, 3,4 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,0, 6,9 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 9,9, 2,5 Hz), 3,84-3,92 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,17-7,28 (2H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,87-7,90 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 9,2 Hz).

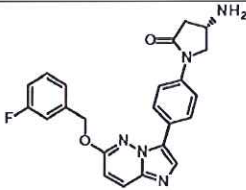
5 I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 73 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 11 come materiale di partenza e usando i composti ottenuti negli Esempi di riferimento.

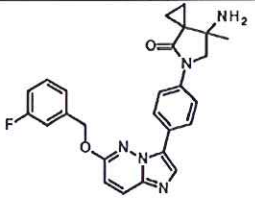
[Tabella 15-1]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
74	63	 <p>4-(Amminometil)-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,63 (2H, s largo), 2,42-2,52 (1H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,23-3,39 (2H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 4,06-4,13 (2H, m), 5,40 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,86-7,89 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,9 Hz).

75	64	 <p>3-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,65 (2H, s largo), 1,86-1,98 (1H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 10,1, 7,8 Hz), 3,81-3,87 (2H, m), 5,41 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8,3, 2,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36-7,42 (1H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,7 Hz).
----	----	--	--

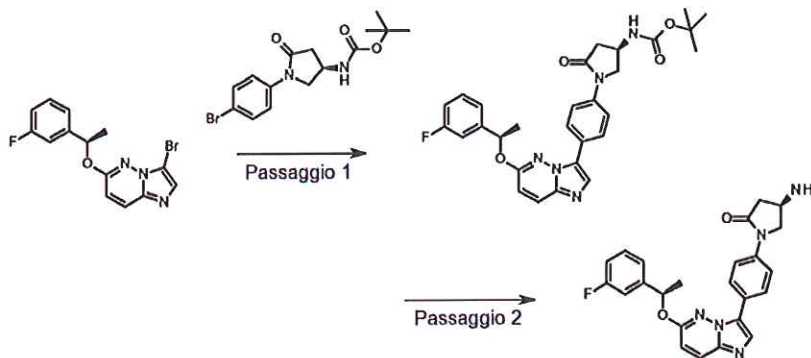
[Tabella 15-2]

76	65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,55 (2H, s largo), 2,41 (1H, dd, J = 16,8, 5,1 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 16,8, 7,0 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,4, 4,3 Hz), 3,81-3,87 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,4, 6,6 Hz), 5,36 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,02 (1H, td, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,35 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,70 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,84 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,6 Hz).
----	----	--	---

77	73	 <p>7-Ammino-5-[4-[6-[(3-fluorofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-7-metil-5-azaspiro[2,4]eptan-4-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,87-0,98 (2H, m), 1,12-1,17 (1H, m), 1,19-1,26 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,59 (2H, s largo), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,90 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,40 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,05 (1H, td, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,20 (1H, dt, J = 9,7, 1,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,88 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9,1 Hz)
----	----	--	---

[Esempio 78]

(4R)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3R)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

5 Ad una miscela contenente il composto (91 mg) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio di riferimento 62, un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (10 mg), bis(pinacolato)diborano (65 mg) e acetato di potassio (50 mg) è stato aggiunto 1,4-diossano, e la miscela è stata agitata a 90°C per 1 ora sotto un'atmosfera di argon prima di riscaldarla a riflusso per 1 ora.

10 La soluzione di reazione è stata temporaneamente riportata a temperatura ambiente. Ad essa sono stati aggiunti il composto (86 mg) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 15, un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (10 mg), trifosfato di potassio (109 mg) e acqua (0,5 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 1 ora sotto un'atmosfera di argon. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti etil acetato e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, n-esano-etil acetato → diclorometano-metanolo), ottenendo il composto del titolo (31 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 10,0, 3,4 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,45-4,51 (1H, m), 5,03-5,07 (1H, m), 5,93 (1H, q, J = 6,9 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,66-7,69 (2H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,7 Hz).

ESI-MS (m/z): 532 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Passaggio 2]

(4R)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

25 Il composto (31 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stato dissolto in diclorometano (3 ml). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 4N in diossano (3 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo sono stati aggiunti diclorometano e una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio per separare lo strato acquoso da quello

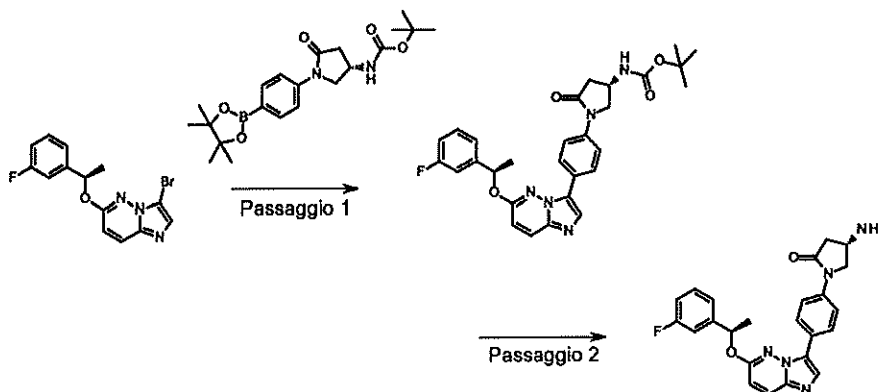
organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, diclorometano-metanolo), ottenendo il composto del titolo (23 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,69 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 17,2, 5,2 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,2, 7,4 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,0, 4,0 Hz), 3,87-3,92 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 10,0, 6,6 Hz), 5,93 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,99 (1H, td, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,34-7,38 (1H, m), 7,69-7,75 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,7 Hz).

ESI-MS (m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 79]

10 (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

15 Ad una miscela contenente il composto (501 mg) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 15, il composto (600 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65, un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (122 mg) e trifosfato di potassio (633 mg) è stato



aggiunto un solvente misto di 1,4-diossano (8 ml) e acqua (0,8 ml), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 1,5 ore sotto un'atmosfera di argon. Ad essa è stato poi ulteriormente aggiunto un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (122 mg), e la miscela è stata ulteriormente riscaldata a riflusso per 1 ora. Dopo averla lasciata raffreddare, la soluzione di reazione è stata addizionata con etil acetato e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, diclorometano-metanolo), ottenendo il composto del titolo (607 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (9H, s), 1,67 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 2,58 (1H, dd,  $J = 17,8, 4,0$  Hz), 3,02 (1H, dd,  $J = 17,8, 8,6$  Hz), 3,80 (1H, dd,  $J = 10,3, 3,4$  Hz), 4,20-4,25 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 5,41 (1H, d,  $J = 6,9$  Hz), 5,90 (1H, q,  $J = 6,3$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 6,97 (1H, td,  $J = 8,0, 2,9$  Hz), 7,13 (1H, dt,  $J = 9,7, 2,3$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,35 (1H, td,  $J = 7,9, 5,9$  Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 7,70-7,72 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,84 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 532 ( $M+H$ ) $^+$ .

[Passaggio 2]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

Il composto (13,90 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 è stato dissolto in diclorometano (200 ml). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 4N in 1,4-diossano (133 ml) sotto raffreddamento con ghiaccio, e la miscela è stata agitata a  $0^\circ\text{C}$  per 2 ore. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo sono stati aggiunti diclorometano e una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con diclorometano. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta.

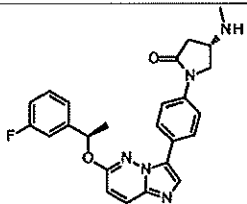
Le stesse procedure di sopra sono state eseguite usando il composto (12,42 g) ottenuto nel precedente passaggio 1. I prodotti grezzi ottenuti sono stati combinati e purificati via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, diclorometano-metanolo; e successivamente gel di silice, diclorometano-metanolo), ottenendo il composto del titolo (20,30 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,69 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 2,46 (1H, dd,  $J = 17,0, 4,8$  Hz), 2,96 (1H, dd,  $J = 17,0, 7,6$  Hz), 3,64 (1H, dd,  $J = 9,7, 4,2$  Hz), 3,86-3,92 (1H, m), 4,15 (1H, dd,  $J = 9,7, 6,0$  Hz), 5,93 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 6,99 (1H, td,  $J = 8,5, 2,4$  Hz), 7,12-7,17 (1H, m), 7,22 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,37 (1H, td,  $J = 8,0, 5,8$  Hz), 7,68-7,75 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz).

5  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,66 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,93 (2H, s largo), 2,25 (1H, dd,  $J = 16,9, 4,2$  Hz), 2,76 (1H, dd,  $J = 16,6, 7,0$  Hz), 3,51 (1H, dd,  $J = 9,7, 3,0$  Hz), 3,65-3,71 (1H, m), 4,02 (1H, dd,  $J = 9,7, 6,7$  Hz), 6,04 (1H, q,  $J = 6,4$  Hz), 7,01 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 7,10 (1H, td,  $J = 8,5, 2,4$  Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,75 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,90 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 8,03 (1H, s), 8,09 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz).

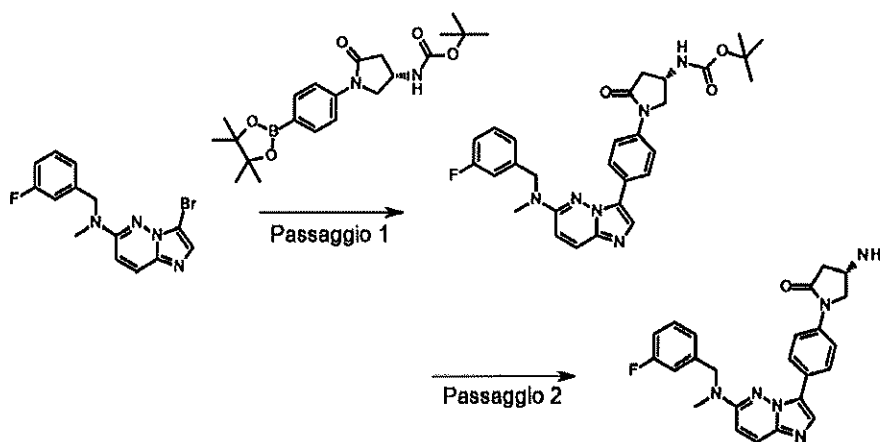
10 Il seguente composto è stato ottenuto attraverso le stesse procedure dell'Esempio 79 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 15 come materiale di partenza e usando il composto ottenuto nell'Esempio di riferimento.

[Tabella 16]

Esempio n°	Esempio di riferimento n°	Struttura e nome	Dati strumentali
80	71	 <p style="text-align: center;">           (4S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-(metilammino)pirrolidin-2-one         </p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,69 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,52 (3H, s), 2,54 (1H, dd, J = 17,2, 4,8 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,54-3,59 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 5,93 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,99 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,68-7,75 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,7 Hz). ESI-MS (m/z): 446 (M+H) <sup>+</sup> .

[Esempio 81]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

5 Il composto del titolo (0,22 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 con il composto (0,25 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 9 e il composto (0,36 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65 come materiali di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 2,53 (1H, dd, J = 17,4, 4,5 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,2, 8,2 Hz), 3,25 (3H, s), 3,76-3,81 (1H, m), 4,23 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 4,47 (1H, s largo), 4,77 (2H, s), 4,89 (1H, s largo), 6,78 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[Passaggio 2]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

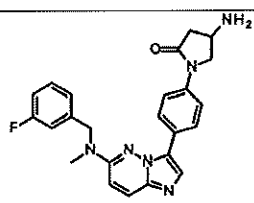
15 Il composto del titolo (0,15 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 72 con il composto (0,22 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 come materiale di partenza.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,8, 7,4 Hz), 3,25 (3H, s), 3,61 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 4,77 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 9,0 Hz).

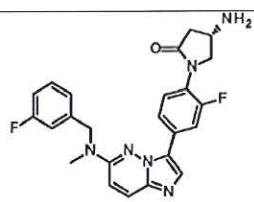
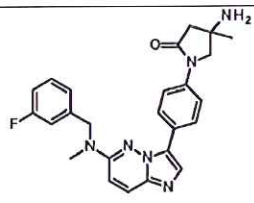
5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,89 (2H, s largo), 2,22 (1H, dd, J = 16,3, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,83 (2H, s), 7,05-7,14 (4H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,07 (2H, d, J = 9,1 Hz).

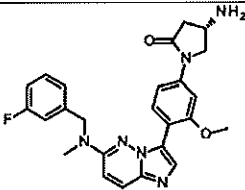
I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 81 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 9 come materiale di partenza e usando i composti ottenuti negli Esempi di riferimento.

[Tabella 17-1]

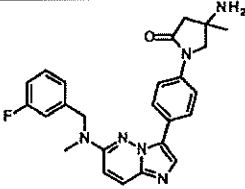
Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
82	61	 <p>4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,45 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,8, 7,4 Hz), 3,25 (3H, s), 3,61 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 4,77 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 9,0 Hz).

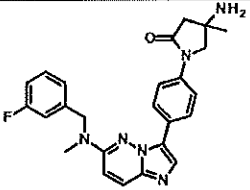
10

83	67	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[2-fluoro-4-[(3-fluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,37 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,06-4,15 (1H, m), 4,76 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,94-7,00 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,48 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,77 (2H, d, J = 10,3 Hz), 7,86 (1H, s), 7,95-7,99 (1H, m).
84	75	 <p>4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,22 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,74 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,00-6,95 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,29 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,82 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 8,5 Hz).

85	69	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metossifenil]pirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85-1,96 (2H, m largo), 2,23 (1H, dd, J = 16,6, 3,9 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,6, 7,3 Hz), 3,16 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 9,7, 3,9 Hz), 3,63-3,68 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,01 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,76 (2H, s), 7,04-7,13 (5H, m), 7,34-7,39 (1H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 461 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----	----	--	--

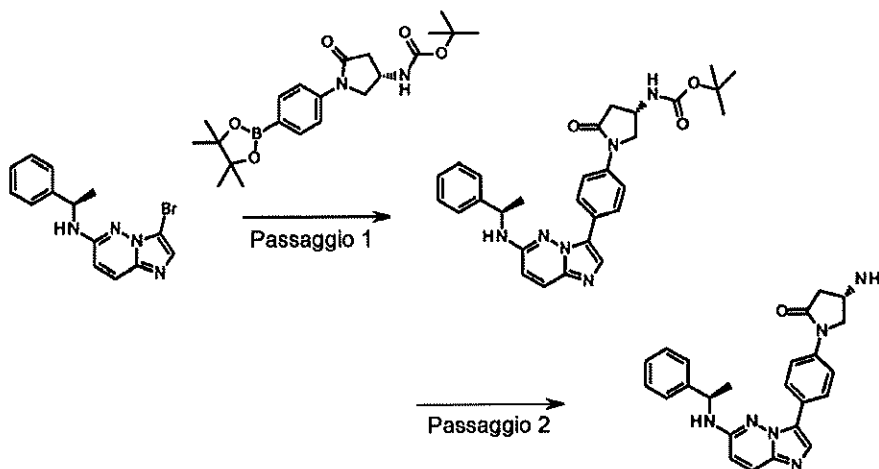
[Tabella 17-2]

86	78	 <p>4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,22 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,74 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-6,99 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 9,1 Hz).</p>
----	----	---	---

87	79	 <p>4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,22 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,74 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-6,99 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 9,1 Hz).
----	----	---	---

[Esempio 88]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[[1R]-1-fenilettil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]



terz.-Butil N-[(3S)-5-osso-1-[4-[6-[[[(1R)-1-feniletil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-3-il]carbammato

5 Il composto del titolo (0,42 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 con il composto (0,31 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 19 come materiale di partenza e usando il composto (0,47 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 17,4, 4,5 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 17,6, 7,8 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 10,6, 3,9 Hz), 4,14-4,23 (1H, m), 4,44 (1H, s largo), 4,66 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,85 (1H, s largo), 4,88-4,97 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,22-7,40 (5H, m), 7,57 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz).

10 [Passaggio 2]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[[[(1R)-1-feniletil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

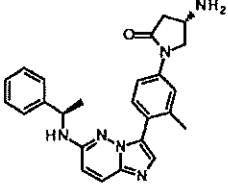
Il composto del titolo (0,17 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 72 con il composto (0,42 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 come materiale di partenza.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (2H, s largo), 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 17,0, 7,2 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,81-3,86 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,89-4,96 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Il seguente composto è stato ottenuto attraverso le stesse procedure dell'Esempio 88 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 19 come materiale di partenza e usando il composto ottenuto nell'Esempio di riferimento.

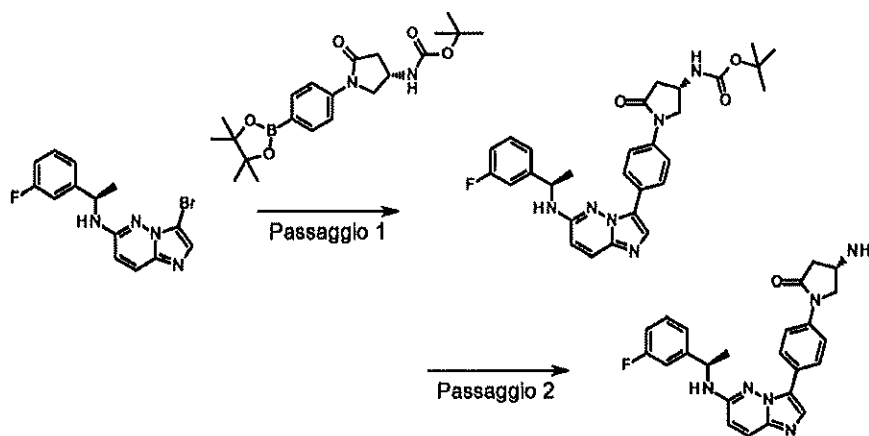
20

[Tabella 18]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
89	72	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[3-metil-4-[6-[[[(1R)-1-fenilettil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,65 (2H, s largo), 2,08 (3H, s), 2,61 (1H, dd, J = 16,9, 6,0 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 16,9, 8,5 Hz), 4,05-4,17 (2H, m), 4,29-4,39 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 6,7 Hz), 4,74-4,83 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,22-7,35 (6H, m), 7,43-7,50 (2H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,1 Hz).

[Esempio 90]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

5 Ad una miscela contenente il composto (0,31 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 21, il composto (0,31 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65, carbonato di potassio (0,43 g) e un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (89 mg) sono stati aggiunti 1,4-diossano (10 ml) e acqua (3 ml), e la miscela è stata riscaldata a refluxo per 1 ora sotto un'atmosfera di azoto. Dopo averla raffreddata, la soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con salamoia  
 10 satura e poi essiccato su solfato di magnesio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (etil acetato-metanolo), ottenendo il composto del titolo (0,31 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 1,58 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 17,3, 4,3 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,3, 8,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,6, 3,5 Hz), 4,20-4,25 (1H, m), 4,47 (1H, s largo), 4,71 (1H, s largo), 4,89-4,94 (1H, m), 6,50  
 15 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,68-7,74 (4H, m).

[Passaggio 2]

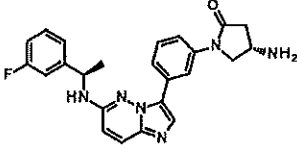
(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

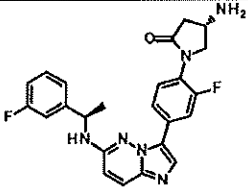
Ad una soluzione del composto (0,31 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 in metanolo (3 ml) è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 4N in 1,4-diossano (5 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato addizionato con una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1N, ed è stato poi estratto con cloroformio-metanolo. L'estratto è stato lavato con salamoia satura e poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, cloroformio-metanolo), ottenendo il composto del titolo (0,16 g).

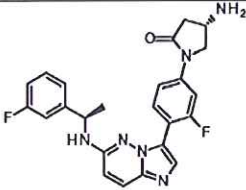
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 4,3 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,8, 7,2 Hz), 3,17 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 9,6, 3,9 Hz), 3,66-3,68 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J = 9,6, 6,1 Hz), 4,87 (1H, dq, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,36-7,42 (1H, m), 7,65 (2H, dd, J = 5,5, 3,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,81-7,86 (3H, m).

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 90 con il composto ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 21 come materiale di partenza e usando i composti ottenuti negli Esempi di riferimento.

[Tabella 19]

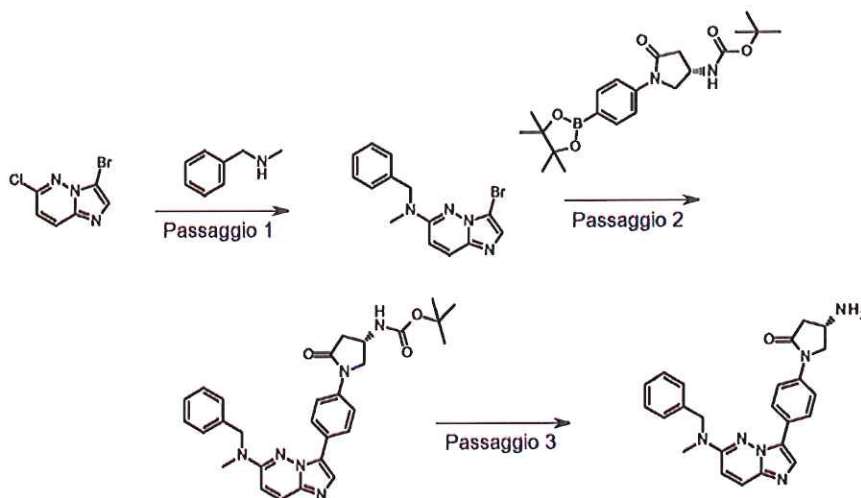
Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
91	66	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[3-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 4,9 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 17,2, 7,4 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 9,0, 4,6 Hz), 3,81-3,87 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,0, 7,0 Hz), 4,72 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,99-5,06 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,92-6,97 (1H, m), 7,11-7,14 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,38 (2H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,76 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 2,0 Hz).

92	67	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[2-fluoro-4-[6- [[[(1R)-1-(3- fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2- b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 16,8, 4,7 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 16,8, 7,2 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 9,8, 4,3 Hz), 3,88-3,93 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,87 (1H, s largo), 4,93-5,00 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,91-6,96 (1H, m), 7,11 (1H, dt, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,67-7,69 (1H, m), 7,74-7,77 (2H, m).
----	----	---	--

93	68	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[3-fluoro-4-[6- [[[(1R)-1-(3- fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2- b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,0, 7,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,0, 4,1 Hz), 3,87-3,91 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 10,0, 6,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,85-4,91 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,95-6,99 (1H, m), 7,09 (1H, dt, J = 9,8, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 6,0 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,9 Hz).
----	----	---	---

[Esempio 94]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[benzil(metil)ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

N-Benzil-3-bromo-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

5 Il composto del titolo (0,43 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 1 usando N-metil-1-fenil-metanammina al posto della fenilmetanamina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,20 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,27-7,36 (5H, m), 7,51 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 9,7 Hz).

[Passaggio 2]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[benzil(metil)ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

10 Il composto del titolo (0,36 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 con il composto (0,22 g) ottenuto nel precedente passaggio 1 e il composto (0,33 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65 come materiali di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,51 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 3,22 (3H, s), 3,76 (1H, dd, J = 10,3, 3,0 Hz), 4,13-4,23 (1H, m), 4,44 (1H, s largo), 4,76 (2H, s), 4,88 (1H, s largo), 6,77 (1H, d, J = 10,3

Hz), 7,22-7,30 (3H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, s), 8,05-8,09 (2H, m).

[Passaggio 3]

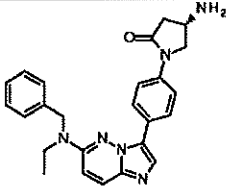
(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[benzil(metil)ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

5 Il composto del titolo (0,18 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 72 con il composto (0,36 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,43 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,22 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,76 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,25-7,31 (3H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, s), 8,07 (2H, d, J = 8,5 Hz).

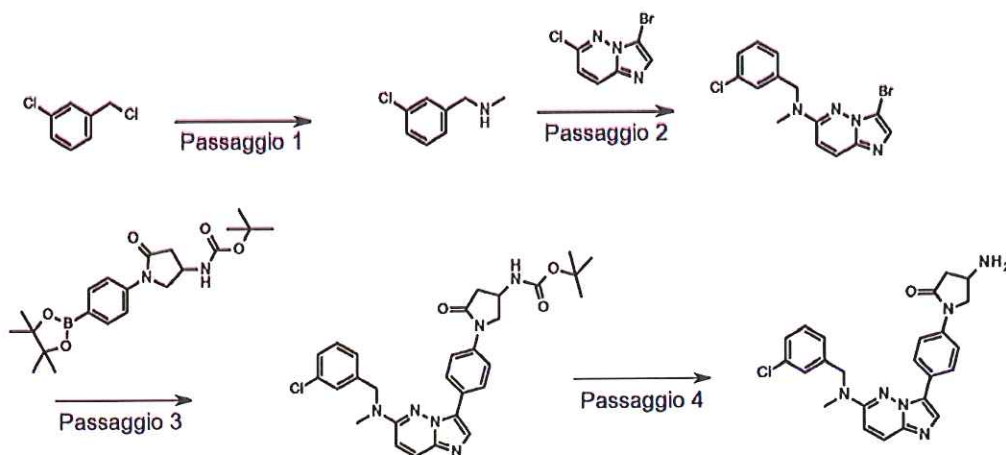
10 Il seguente composto è stato ottenuto attraverso le stesse procedure dell'Esempio 94.

[Tabella 20]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
95	65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[benzil(etil)ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 5,1 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,66 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,80 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Esempio 96]

4-Ammino-1-[4-[6-[(3-clorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

1-(3-Clorofenil)-N-metilmetanammia

5 Ad una soluzione di metilammina (soluzione 2,0 M in tetraidrofurano, 30 ml) in N,N-dimetilformammide (30 ml) è stato aggiunto 3-clorobenzil cloruro (2,5 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4,5 ore. La soluzione di reazione è stata addizionata con acqua e poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta, ottenendo un prodotto grezzo del composto del titolo che è stato usato nella reazione successiva senza purificarlo.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,42 (3H, s), 3,69 (2H, s), 7,14-7,36 (4H, m).

[Passaggio 2]

3-Bromo-N-[(3-clorofenil)metil]-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (1,7 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 1 usando il composto ottenuto nel precedente passaggio 1 al posto della fenilmetanammia.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,17 (3H, s), 4,71 (2H, s), 6,69 (1H, d,  $J = 9,8$  Hz), 7,16-7,32 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,63 (1H, d,  $J = 9,8$  Hz).

[Passaggio 3]

5    terz.-Butil            N-[1-[4-[6-[(3-clorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,26 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 con il composto (0,20 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 e il composto (0,30 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 61 come materiali di partenza.

10     $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (9H, s), 2,52 (1H, dd,  $J = 17,4, 4,5$  Hz), 3,01 (1H, dd,  $J = 17,4, 8,0$  Hz), 3,23 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 4,18-4,25 (1H, m), 4,45 (1H, s largo), 4,73 (2H, s), 4,95 (1H, s largo), 6,76 (1H, d,  $J = 9,8$  Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 7,26-7,33 (3H, m), 7,65 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 9,8$  Hz), 7,83 (1H, s), 8,00 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz).

[Passaggio 4]

4-Ammino-1-[4-[6-[(3-clorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

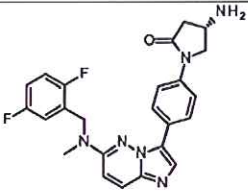
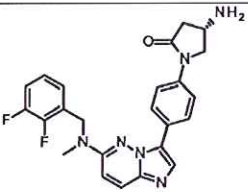
15    Il composto del titolo (0,16 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 72 con il composto (0,26 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 come materiale di partenza.

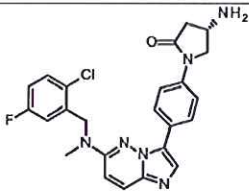
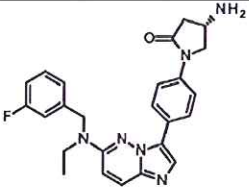
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,39 (1H, dd,  $J = 17,2, 5,1$  Hz), 2,89 (1H, dd,  $J = 17,2, 7,4$  Hz), 3,20 (3H, s), 3,56 (1H, dd,  $J = 9,8, 4,3$  Hz), 3,79-3,85 (1H, m), 4,05-4,09 (1H, m), 4,69 (2H, s), 6,72 (1H, d,  $J = 10,2$  Hz), 7,11-7,13 (1H, m), 7,20-7,27 (3H, m), 7,63 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,73 (1H, d,  $J = 9,8$  Hz), 7,79 (1H, s), 7,96 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz).

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 96.

20

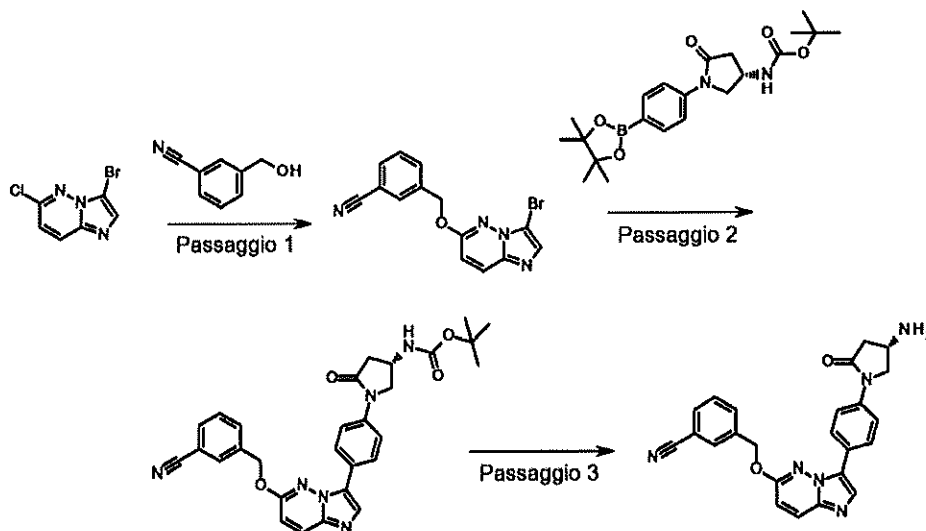
[Tabella 21]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
97	65	 <p data-bbox="496 860 858 1070">(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(2,5-difluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 5,1 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,77 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,97 (2H, m), 7,05-7,11 (1H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,83 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 9,1 Hz).
98	65	 <p data-bbox="496 1292 858 1503">(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(2,3-difluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,22 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,3, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,44-3,48 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,91 (2H, s), 7,03-7,07 (1H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,91-7,95 (2H, m), 8,02 (2H, d, J = 9,1 Hz).

99	65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(2-cloro-5-fluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,43 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,30 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 3,84-3,89 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,78 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,87-6,97 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 4,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,85 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 9,1 Hz).
100	65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[etil[(3-fluorofenil)metil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 16,8, 7,4 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,62 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,79-3,85 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 4,68 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,90-6,99 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,59 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[Esempio 101]

3-[[3-[4-[(4S)-4-Ammino-2-ossopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]ossimetil]benzotrile



[Passaggio 1]

3-[(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)ossimetil]benzonitrile

5 Il composto del titolo (1,75 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 11 usando 3-(idrossimetil)benzonitrile (1,50 g) al posto del 3-fluorobenzil alcool.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,45 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,75-7,79 (2H, m), 7,87 (1H, t, J = 1,4 Hz).

ESI-MS (m/z): 329, 331 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 2]

10 *terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-cianofenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato*

Il composto del titolo (286 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 usando il composto (250 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 e il composto (306 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65.



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (9H, s), 2,55 (1H, dd,  $J = 17,6, 4,3$  Hz), 3,02 (1H, dd,  $J = 17,6, 7,8$  Hz), 3,82 (1H, dd,  $J = 10,4, 3,3$  Hz), 4,26 (1H, dd,  $J = 10,4, 6,8$  Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 4,98-5,02 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 9,4$  Hz), 7,52 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,61-7,64 (1H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 7,75-7,78 (3H, m), 7,87 (1H, s), 7,88-7,93 (3H, m).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 525 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5 [Passaggio 3]

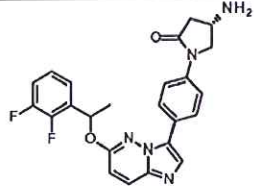
3-[[3-[4-[(4S)-4-Ammino-2-ossopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]ossimetil]benzotrile

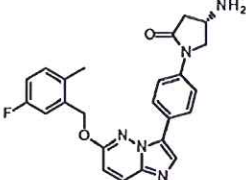
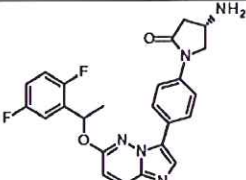
Il composto del titolo (194 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 79 usando il composto (286 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2.

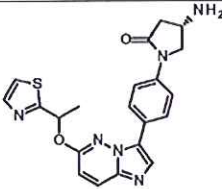
10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48-1,63 (2H, m), 2,45 (1H, dd,  $J = 16,8, 4,7$  Hz), 2,95 (1H, dd,  $J = 16,8, 7,4$  Hz), 3,65 (1H, dd,  $J = 9,8, 3,9$  Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,16 (1H, dd,  $J = 9,8, 6,7$  Hz), 5,43 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 9,8$  Hz), 7,53 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,64 (1H, dt,  $J = 7,8, 1,4$  Hz), 7,72 (1H, dt,  $J = 7,8, 1,4$  Hz), 7,75-7,79 (3H, m), 7,86-7,91 (4H, m).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 425 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 101.

[Tabella 22]

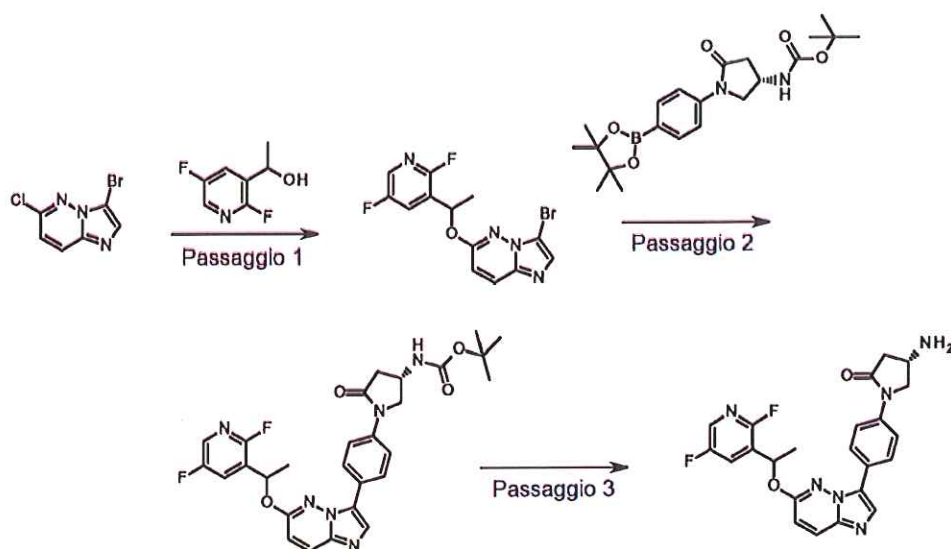
Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
102	65	<div style="text-align: center;">  <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[1-(2,3-difluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p> </div>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 17,2, 5,1 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,61-3,67 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 6,26 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9,7 Hz). ESI-MS (m/z): 450 (M+H) <sup>+</sup> .

<p>103</p>	<p>65</p>	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(5-fluoro-2-metilfenil)metossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,54 (2H, s largo), 2,36 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,0, 4,2 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 10,0, 6,7 Hz), 5,3 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,7, 3,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,72-7,75 (2H, m), 7,89 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,95-7,99 (2H, m). ESI-MS (m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>104</p>	<p>65</p>	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[1-(2,5-difluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 3,85-3,92 (1H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 6,25 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,79-7,88 (4H, m).</p>

105	65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-(1-tiazol-2-iletossi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,81 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,95-2,10 (2H, m largo), 2,20-2,27 (1H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,99-4,05 (1H, m), 6,42 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,74-7,78 (2H, m), 7,82-7,84 (1H, m), 8,00-8,04 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 9,7 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 421 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----	----	---	---

[Esempio 106]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1-(2,5-difluoro-3-piridil)etossi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

3-Bromo-6-[1-(2,5-difluoro-3-piridil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazina

5 Il composto del titolo (0,74 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 11 usando il composto (0,35 g) ottenuto nel passaggio 5 dell'Esempio di riferimento 54 al posto del 3-fluorobenzil alcool. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,76 (3H, d, J = 6,7 Hz), 6,23 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,65 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,96-7,98 (1H, m).

[Passaggio 2]

10 terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[1-(2,5-difluoro-3-piridil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

Il composto del titolo (154 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 con il composto (290 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 come materiale di partenza e usando il composto (329 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65.



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (9H, s), 1,72 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 2,58 (1H, dd,  $J = 17,5, 4,8$  Hz), 3,01 (1H, dd,  $J = 17,5, 8,5$  Hz), 3,81 (1H, dd,  $J = 10,3, 4,2$  Hz), 4,19-4,28 (1H, m), 4,43-4,53 (1H, m), 5,41 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 6,13 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 7,58 (1H, td,  $J = 7,3, 3,0$  Hz), 7,65-7,73 (4H, m), 7,84 (1H, s), 7,89 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 7,93-7,95 (1H, m).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 551 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[Passaggio 3]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[1-(2,5-difluoro-3-piridil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

Il composto del titolo (81 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 79 usando il composto (154 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2.

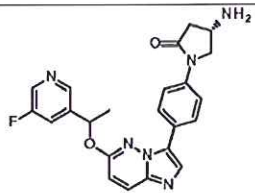
10  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,73 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 2,45 (1H, dd,  $J = 16,9, 5,1$  Hz), 2,95 (1H, dd,  $J = 16,9, 7,3$  Hz), 3,65 (1H, dd,  $J = 10,0, 3,9$  Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,16 (1H, dd,  $J = 10,0, 6,3$  Hz), 6,16 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 7,58 (1H, td,  $J = 7,3, 3,0$  Hz), 7,69-7,75 (4H, m), 7,86 (1H, s), 7,90 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 7,95-7,96 (1H, m).

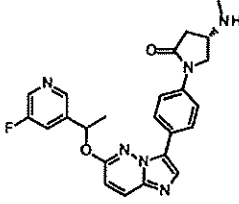
ESI-MS ( $m/z$ ): 451 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 106.

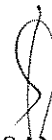
15

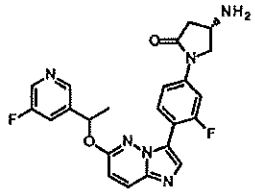
[Tabella 23-1]

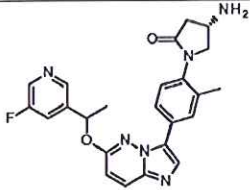
Esempio n°	Esempio di riferimento n°	Struttura e nome	Dati strumentali
107	56  65	 <p data-bbox="534 862 933 996">(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1-(5-fluoro-3-piridil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<p data-bbox="965 660 1316 1243"><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 1,74 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 17,2, 4,3 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 17,4, 8,0 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 10,0, 3,3 Hz), 4,23-4,28 (1H, m), 4,44-4,51 (1H, m), 4,92 (1H, s largo), 6,03 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,71-7,75 (4H, m), 7,83 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,53 (1H, t, J = 1,6 Hz).</p> <p data-bbox="965 1254 1316 1288">ESI-MS (m/z): 533 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

108	56          71	 <p>(4S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(5-Fluoro-3-piridil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-(metilammino)pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,74 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,50-2,56 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,91 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,53-3,59 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 6,03 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,48 (1H, dt, J = 9,1, 2,1 Hz), 7,70-7,75 (4H, m), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,53 (1H, s). ESI-MS (m/z): 447 (M+H) <sup>+</sup> .
-----	--	--	--



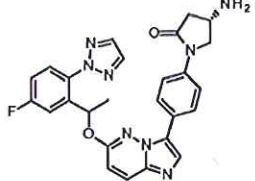


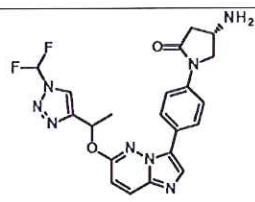
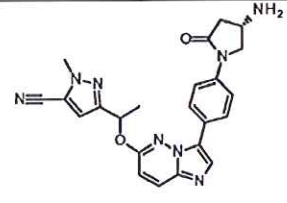
110	56          68	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[3-fluoro-4-[6- [(1R)-1-(5-fluoro-3- piridil)etossi]imidazo[1,2- b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 3,88-3,92 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 10,0, 7,0 Hz), 5,96 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,40-7,44 (2H, m), 7,66 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 12,7, 1,8 Hz), 7,87-7,90 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,47 (1H, s). ESI-MS (m/z): 451 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----	--	---	---

111	56	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1-(5-fluoro-3-piridil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilfenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,34 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,91-3,97 (1H, m), 4,02 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 6,05 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,46-7,53 (2H, m), 7,67 (1H, s largo), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, s largo). ESI-MS (m/z): 447 (M+H) <sup>+</sup> .
	74		



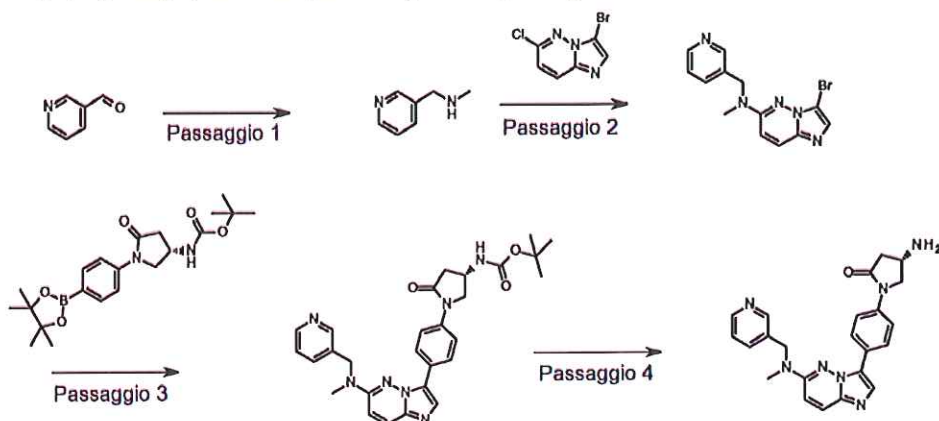


114	58          65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[1-[5-fluoro-2-(triazol-2-il)fenil]etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,62 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 17,1, 4,9 Hz), 2,96 (1H, ddd, J = 17,1, 7,5, 1,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,8, 3,7 Hz), 3,85-3,92 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 6,76-6,81 (2H, m), 7,08-7,13 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 9,8, 3,1 Hz), 7,60-7,64 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 9,2, 5,2 Hz), 7,85-7,89 (4H, m), 7,96-7,97 (2H, m).</p> <p>ESI-MS (m/z): 499 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----	--	--	---

115	59    65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[1-[1-(difluorometil)triazol-4-il]etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,90-2,02 (2H, m largo), 2,24 (1H, dd, J = 16,6, 4,1 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,47-3,52 (1H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 6,36 (1H, q, J = 6,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,76-7,81 (2H, m), 8,05-8,12 (4H, m), 8,23 (1H, t, J = 58,3 Hz), 8,83 (1H, s). ESI-MS (m/z): 455 (M+H) <sup>+</sup> .
116	60    65	 <p>5-[1-[3-[4-[(4S)-4-Ammino-2-ossopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]ossietil]-2-metilpirazol-3-carbonitrile</p>	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,71 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,89-1,97 (2H, m largo), 2,24 (1H, dd, J = 16,6, 4,1 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,49-3,53 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,01-4,05 (1H, m), 6,17 (1H, q, J = 6,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,78-7,82 (2H, m), 8,07-8,14 (4H, m). ESI-MS (m/z): 443 (M+H) <sup>+</sup> .

[Esempio 117]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[metil(3-piridilmetil)ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

5 N-Metil-1-(3-piridil)metanammina

Ad una soluzione di 3-piridin-carbossaldeide (0,24 g) in metanolo è stata aggiunta metilammina (soluzione 2,0 M in tetraidrofurano, 6 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 23 ore. Ad essa è stato poi aggiunto boroidruo di sodio (0,22 g), e la miscela è stata agitata per 1 ora. La soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato parzialmente purificato su una colonna di gel di silice in fase inversa. Il prodotto grezzo ottenuto per decantazione è stato direttamente usato nella reazione successiva.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,75 (3H, s), 4,87 (2H, s), 7,33-7,46 (1H, m), 7,78-7,89 (1H, m), 8,44-8,59 (2H, m).

[Passaggio 2]

3-Bromo-N-metil-N-(3-piridilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (0,07 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 1 usando il composto ottenuto nel precedente passaggio 1 al posto della fenilmetanammina.

ESI-MS (m/z): 318 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 3]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[metil(3-piridilmetil)ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

5 Il composto del titolo (0,06 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 con il composto (0,07 g) ottenuto nel precedente passaggio 2 e il composto (0,11 g) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65 come materiali di partenza.

ESI-MS (m/z): 514 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 4]

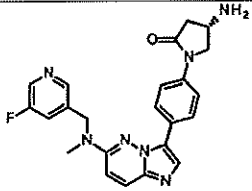
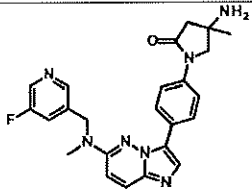
(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[metil(3-piridilmetil)ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

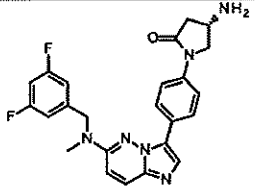
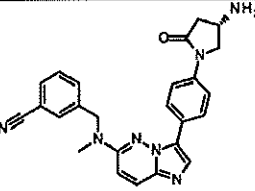
10 Il composto del titolo (0,037 g) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 72 con il composto (0,06 g) ottenuto nel precedente passaggio 3 come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,22 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,79 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,83 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,53-8,59 (2H, m).

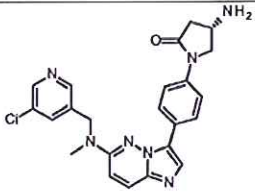
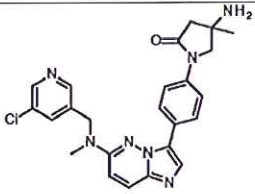
15 I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 117.

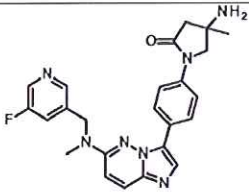
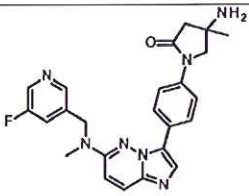
[Tabella 24-1]

Esempio	Esempio di riferimento	Struttura e nome	Dati strumentali
118	65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,83-3,89 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,80 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,78-7,86 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,39-8,42 (2H, m).
119	75	 <p>4-Ammino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,80 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,79-7,84 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,40-8,41 (2H, m).

<p>120</p>	<p>65</p>	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3,5-difluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,93 (2H, s largo), 2,22 (1H, dd, J = 16,3, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,3, 7,3 Hz), 3,26 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,62-3,69 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,82 (2H, s), 6,99-7,15 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,95 (1H, s), 8,02-8,07 (2H, m). ESI-MS (m/z): 449 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>121</p>	<p>65</p>	 <p>3-[[[3-[4-[(4S)-4-Ammino-2-ossopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-metilammino]metil]benzonnitrile</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,92-2,10 (2H, m largo), 2,22 (1H, dd, J = 16,6, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,6, 7,3 Hz), 3,26 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,86 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,61-7,80 (5H, m), 7,91 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,93 (1H, s), 8,01-8,05 (2H, m). ESI-MS (m/z): 438 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

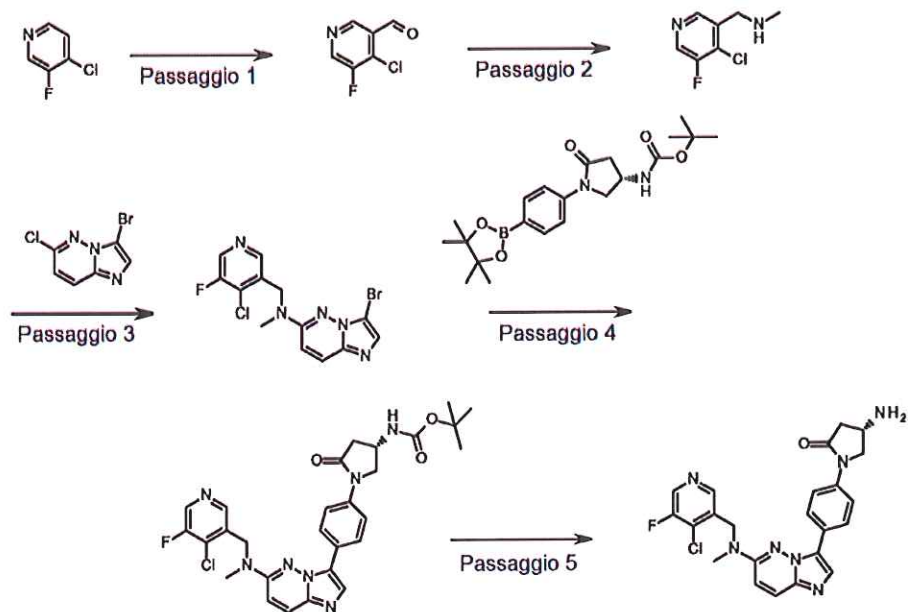
[Tabella 24-2]

122	65	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(5-cloro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,24 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,83-3,89 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,77 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,60-7,62 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,46-8,51 (2H, m).
123	75	 <p>4-Ammino-1-[4-[6-[(5-cloro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,47 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,24 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,77 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,60-7,61 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,45-8,51 (2H, m).

124	78	 <p>4-Ammino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,81 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,40-8,42 (2H, m).
125	79	 <p>4-Ammino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,81 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79-7,83 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,40-8,42 (2H, m).

[Esempio 126]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(4-cloro-5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

4-Cloro-5-fluoropiridin-3-carbossaldeide

- 5 Della 4-cloro-3-fluoropiridina (1 g) è stata dissolta in tetraidrofurano (15 ml), e la soluzione è stata poi raffreddata a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Ad essa è stata aggiunta a gocce litio diisopropilammide (soluzione 1,1 M in tetraidrofurano ed n-esano, 7,6 ml), e la miscela è stata agitata alla stessa temperatura di sopra per 5 ore. Ad essa è stata poi aggiunta N,N-dimetilformammide (1 ml), e la miscela è stata ulteriormente agitata per 30 minuti sotto riscaldamento a temperatura ambiente. La soluzione di reazione è stata addizionata con salamoia satura, ed è stata poi estratta con etil acetato. L'estratto è stato lavato con acqua e salamoia satura in questo ordine, ed è stato poi essiccato su solfato di sodio anidro.
- 10 Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia su gel di silice (n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (521 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,70 (1H, s), 8,88 (1H, s), 10,47 (1H, s).

[Passaggio 2]

1-(4-Cloro-5-fluoro-3-piridil)-N-metil-metanammina

Il composto del titolo (258 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 117 usando il composto (521 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1 al posto della 3-piridin-carbossaldeide.

5 ESI-MS (m/z): 175 (M+H)<sup>+</sup>.

[Passaggio 3]

3-Bromo-N-[(4-cloro-5-fluoro-3-piridil)metil]-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina

Il composto del titolo (140 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 1 usando il composto (258 mg) ottenuto nel precedente passaggio 2 al posto della fenilmetanammina.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,30 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,54 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, s).

[Passaggio 4]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[4-[6-[(4-cloro-5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

15 Il composto del titolo (187 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 1 dell'Esempio 72 con il composto (140 mg) ottenuto nel precedente passaggio 3 come materiale di partenza e usando il composto (210 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio di riferimento 65.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (9H, s), 2,51 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 3,30 (3H, s), 3,74-3,79 (1H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 4,44 (1H, s largo), 4,83-4,90 (3H, m), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81-7,84 (2H, m), 7,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,25 (1H, s), 8,44 (1H, s).

[Passaggio 5]

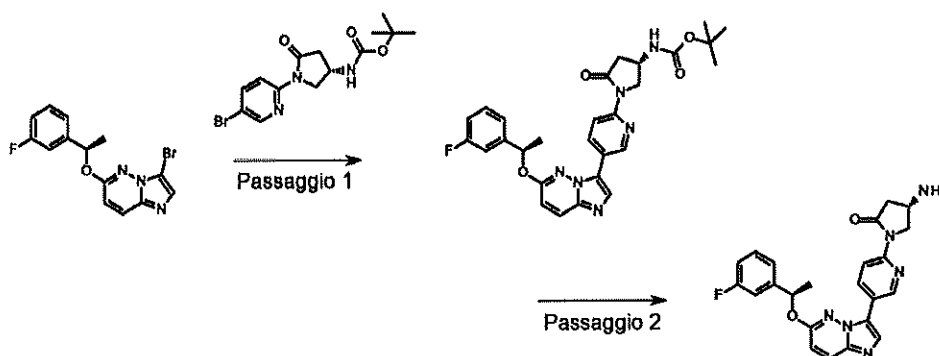
(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(4-cloro-5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

25 Il composto del titolo (73 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 72 con il composto (185 mg) ottenuto nel precedente passaggio 4 come materiale di partenza.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2,22 (1H, dd, J = 16,6, 4,5 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,32 (3H, s), 3,45 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,63-3,68 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,93 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,89-7,97 (4H, m), 8,26 (1H, s), 8,64 (1H, s).

[Esempio 127]

5 (4S)-4-Ammino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

terz.-Butil N-[(3S)-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]-5-ossopirrolidin-3-il]carbammato

10 Ad una miscela contenente il composto (1,12 g) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio di riferimento 70, bis(pinacolato)diborano (0,838 g), un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (0,257 g) e acetato di potassio (0,617 g) è stato aggiunto 1,4-diossano (15 ml), e la miscela è stata agitata prima a 90°C per 1 ora e poi a 100°C per 1,5 ore sotto un'atmosfera di azoto.

15 La soluzione di reazione è stata riportata a temperatura ambiente. Ad essa sono stati aggiunti il composto (1,06 g) ottenuto nel passaggio 1 dell'Esempio 15, trifosfato di potassio (1,33 g), un addotto di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)-diclorometano (0,257 g) e acqua (1,5 ml), e la miscela è stata riscaldata a 100°C per 1,5 ore sotto un'atmosfera di azoto prima di riscaldarla a riflusso per 1 ora. La soluzione di reazione è stata diluita con etil acetato e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad

estrazione con etil acetato. Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia satura, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, n-esano-etil acetato), ottenendo il composto del titolo (0,839 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (9H, s largo), 1,69 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 2,64 (1H, dd,  $J = 17,5, 3,6$  Hz), 3,08 (1H, dd,  $J = 17,5, 7,9$  Hz), 4,08-4,12 (1H, m), 4,40-4,48 (2H, m), 4,90 (1H, s largo), 5,92 (1H, q,  $J = 6,4$  Hz), 6,82 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 6,98 (1H, td,  $J = 8,5, 2,4$  Hz), 7,13 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,87 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 8,02 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz), 8,45 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,75 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 533 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[Passaggio 2]

10 (4S)-4-Ammino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one

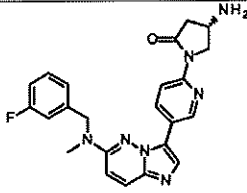
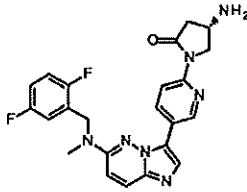
Il composto del titolo (430 mg) è stato ottenuto attraverso le stesse procedure del passaggio 2 dell'Esempio 79 usando il composto (804 mg) ottenuto nel precedente passaggio 1.

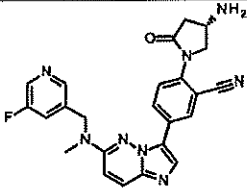
15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,69 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz), 2,50 (1H, dd,  $J = 17,0, 4,2$  Hz), 3,00 (1H, dd,  $J = 17,0, 7,0$  Hz), 3,85-3,90 (1H, m), 3,93 (1H, dd,  $J = 11,5, 4,2$  Hz), 4,35 (1H, dd,  $J = 11,5, 6,0$  Hz), 5,93 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 6,98 (1H, td,  $J = 8,3, 2,6$  Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,20 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,36 (1H, td,  $J = 8,0, 5,6$  Hz), 7,83 (1H, s), 7,86 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz), 8,03 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,4$  Hz), 8,49 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 8,74 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 433 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

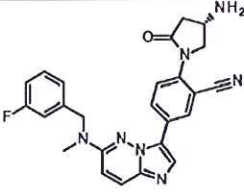
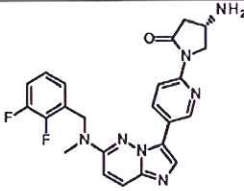
I seguenti composti sono stati ottenuti attraverso le stesse procedure dell'Esempio 127.

[Tabella 25-1]

Esempio n°	Esempio di riferimento n°	Struttura e nome	Dati strumentali
128	70	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[5-[6-[(3-fluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,47 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 7,0 Hz), 3,23 (3H, s), 3,82-3,96 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz), 4,74 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,91-7,09 (3H, m), 7,29-7,36 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,85 (1H, s), 8,28-8,37 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,91-8,99 (1H, m).
129	70	 <p>(4S)-4-Ammino-1-[5-[6-[(2,5-difluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,47 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,82-3,92 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz), 4,76 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,87-6,97 (2H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,85 (1H, s), 8,30-8,33 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,92-8,94 (1H, m).

130	76	 <p>2-[(4S)-4-Amino-2-ossopirrolidin-1-il]-5-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzonitrile</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,27 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,90-3,96 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,83 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,90 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 8,39-8,42 (2H, m), 8,47-8,48 (1H, m).
-----	----	---	--

[Tabella 25-2]

131	76	 <p>2-[(4S)-4-Amino-2-ossopirrolidin-1-il]-5-[6-[(3-fluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzonitrile</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,26 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,90-3,96 (1H, m), 4,20 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,77 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,89 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,54-8,55 (1H, m).
132	70	 <p>(4S)-4-Amino-1-[5-[6-[(2,3-difluorofenil)metilmetilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,47 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 7,0 Hz), 3,23 (3H, s), 3,82-3,92 (2H, m), 4,32 (1H, dd, J = 11,2, 6,3 Hz), 4,81 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93-7,04 (2H, m), 7,06-7,14 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,84 (1H, s), 8,34 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 1,8 Hz).

[Esempio 133]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one cloridrato

5 Il composto (15,65 g) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 79 è stato dissolto in un solvente misto di etanolo (400 ml) e metanolo (10 ml). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 1N in etanolo (74,4 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. Il solvente è stato poi rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo è stato aggiunto dietil etere, e il solido è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (17,16 g).

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 17,5, 3,0 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 17,5, 8,5 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11,5, 7,0 Hz), 6,07 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,12 (1H, td, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, td, J = 8,3, 6,0 Hz), 7,78-7,82 (2H, m), 7,93-7,97 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,34 (1H, s), 8,58-8,68 (3H, m).

ESI-MS(m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 134]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1-(2,5-difluoro-3-piridil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one cloridrato

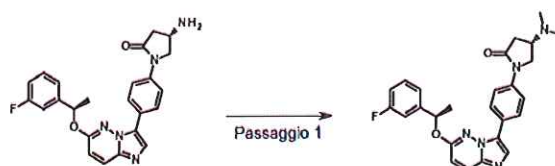
15 Il composto (567 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio 106 è stato dissolto in diclorometano. Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione di acido cloridrico 1N in etanolo (2,77 ml). Il solvente è stato rimosso per distillazione sotto pressione ridotta. Al residuo è stato aggiunto dietil etere, e il solido è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (643 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 17,5, 3,0 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 17,5, 8,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 10,9, 2,4 Hz), 4,06-4,13 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 10,9, 7,0 Hz), 6,16 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75-7,79 (2H, m), 7,89-7,92 (2H, m), 8,08 (1H, td, J = 7,6, 3,0 Hz), 8,20-8,22 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,32 (1H, s), 8,52 (3H, s largo).

ESI-MS(m/z): 451 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 135]

25 (4S)-4-(Dimetilammino)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one



[Passaggio 1]

(4S)-4-(Dimetilammino)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one

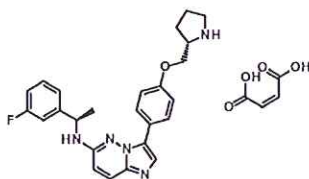
5 Il composto (127 mg) ottenuto nell'Esempio 79 è stato sospeso in diclorometano (5 ml). Alla sospensione sono stati aggiunti una soluzione acquosa di formaldeide al 35% (47  $\mu$ l), trietilammina (82  $\mu$ l) e triacetossiboroidruo di sodio (149 mg), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Ad essa sono stati aggiunti diclorometano e acqua per separare lo strato acquoso da quello organico. Lo strato acquoso è stato sottoposto ad estrazione con diclorometano. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su solfato di sodio anidro e poi concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (gel di silice basica, etil acetato). Dopo aver aggiunto n-esano, il solido è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (86 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,69 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,33 (6H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,8, 8,6 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 16,8, 7,8 Hz), 3,12-3,19 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 9,5, 6,8 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 9,5, 7,4 Hz), 5,93 (1H, q, J = 6,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,15 (1H, dt, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,68-7,75 (4H, m), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,4 Hz).

ESI-MS (m/z): 460 (M+H)<sup>+</sup>.

[Esempio 136]

N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[2S]-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina monomaleato

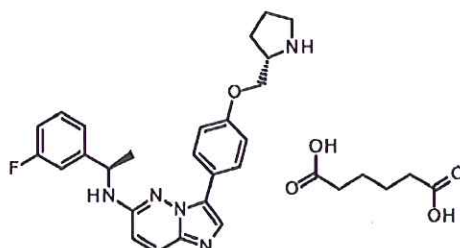


Alla N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina (105 mg) ottenuta nell'Esempio 24 sono state aggiunte acqua (1,8 ml) e una soluzione acquosa di acido maleico 1 mol/l (242 µl) a temperatura ambiente. La miscela è stata poi agitata a 40°C per 20 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato poi raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (112 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,71-1,81 (1H, m), 1,87-2,04 (2H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,89-3,98 (1H, m), 4,12 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 10,6, 3,3 Hz), 4,80-4,89 (1H, m), 6,02 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,04 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,75-7,84 (4H, m), 8,84 (1H, s largo).

Anal. calc. per C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 63,61; H, 5,52; F, 3,47; N, 12,79. Trovato: C, 62,26; H, 5,45; F, 4,25; N, 12,54. [Esempio 137]

N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina mono adipato monoidrato



Al composto (104 mg) ottenuto nell'Esempio 24 sono stati aggiunti acido adipico (38 mg) e acqua (2 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata poi agitata a 40°C per 20 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato poi raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (125 mg).

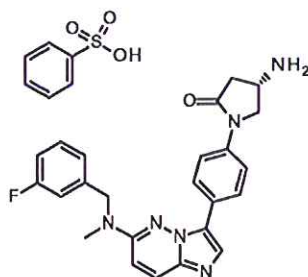
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,46-1,55 (5H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,63-1,81 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,16-2,21 (4H, m), 2,82-2,93 (2H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,89 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,80-4,88 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 6,0 Hz),

7,71-7,77 (4H, m).

Anal. calc. per  $C_{25}H_{26}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4 \cdot H_2O$ : C, 62,51; H, 6,43; F, 5,32; N, 11,76. Trovato: C, 61,01; H, 6,16; F, 5,32; N, 11,45.

[Esempio 138]

- 5 (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one monobenzenosolfonato



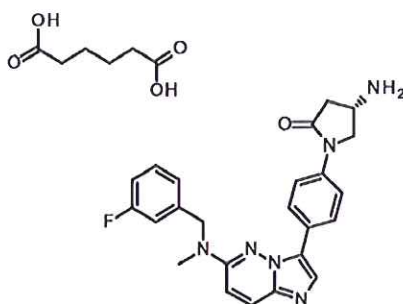
- 10 Al composto (102 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 81 sono stati aggiunti acetone (1,8 ml), acqua (146  $\mu$ l) e una soluzione acquosa di acido benzenosolfonico 4 mol/l (59  $\mu$ l) a temperatura ambiente. La miscela è stata poi agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il solido depositato è stato poi raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (121 mg).

- 15  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,54 (1H, dd, J = 17,5, 3,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 17,5, 8,5 Hz), 3,24 (3H, s), 3,79 (1H, dd, J = 11,2, 2,1 Hz), 4,04-4,10 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 4,84 (2H, s), 7,05-7,15 (4H, m), 7,27-7,41 (4H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (3H, s largo), 8,12 (2H, d, J = 9,1 Hz).

Anal. calc. per  $C_{24}H_{23}FN_6O \cdot C_6H_6O_3S$ : C, 61,21; H, 4,97; F, 3,23; N, 14,28; S, 5,45. Trovato: C, 60,84; H, 5,04; F, 3,40; N, 14,13; S, 5,40.

[Esempio 139]

- 20 (4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one monoadipato



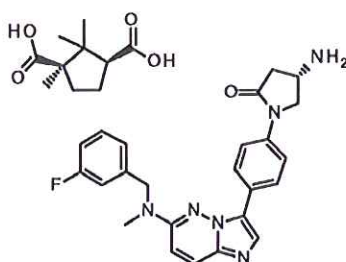
5 Al composto (105 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 81 sono stati aggiunti acido adipico (39 mg) e acetone (1 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 20 ore. Ad essa è stato poi aggiunto etil acetato (3,2 ml), e la miscela è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (124 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,46-1,53 (4H, m), 2,17-2,26 (5H, m), 2,75 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,24 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,63-3,70 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,83 (2H, s), 7,05-7,15 (4H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,08 (2H, d, J = 9,1 Hz).

10 Anal. calc. per C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O·C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>: C, 62,49; H, 5,77; F, 3,29; N, 14,57. Trovato: C, 62,08; H, 5,70; F, 3,76; N, 14,32.

[Esempio 140]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one monocanforato monoidrato



Al composto (100 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 81 sono stati aggiunti acido canforico (39 mg), acetone (1,8 ml) e acqua (200 µl) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 20 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (93 mg).

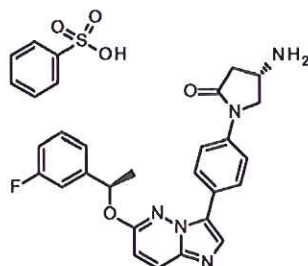
5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,77 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,33-1,40 (1H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,24 (1H, dd, J = 16,3, 4,2 Hz), 2,29-2,39 (1H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,64-3,70 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,83 (2H, s), 7,05-7,15 (4H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,95 (1H, s), 8,07 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Anal. calc. per C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O·C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 62,95; H, 6,37; F, 2,93; N, 12,95. Trovato: C, 62,44; H, 6,25; F, 3,37; N, 13,01.

10

[Esempio 141]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one monobenzenzsolfonato monoidrato



15

Al composto (101 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 79 sono stati aggiunti acetone (202 µl), acqua (574 µl) e una soluzione acquosa di acido benzenzsolfonico 1 mol/l (233 µl) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 20 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (131 mg).

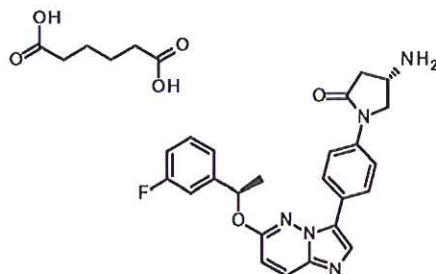
20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 17,8, 2,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 18,1, 8,5 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,2, 2,1 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11,2, 7,0 Hz), 6,05 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,03 (1H, d, J =

9,7 Hz), 7,10 (1H, td, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,29-7,44 (6H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 7,77 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,96 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,07 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 10,9 Hz), 8,16 (3H, s largo).

Anal. calc. per  $C_{24}H_{22}FN_5O_2 \cdot C_6H_7O_3S \cdot H_2O$ : C, 59,30; H, 4,98; F, 3,13; N, 11,53; S, 5,28. Trovato: C, 59,10; H, 5,01; F, 3,25; N, 11,37; S, 5,15.

5 [Esempio 142]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one monoacido



Al composto (101 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 79 sono stati aggiunti acido adipico (37 mg) e 1,2-metossietano (1 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 3 ore. Ad essa è stato poi aggiunto etil acetato (1 ml), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (126 mg).

10

$^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,46-1,52 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,17-2,22 (4H, m), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,0 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,66-3,73 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 6,04 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, td, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,46 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,7 Hz).

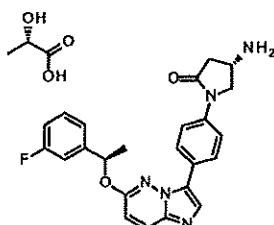
15

Anal. calc. per  $C_{24}H_{22}FN_5O_2 \cdot C_6H_{10}O_4$ : C, 62,38; H, 5,58; F, 3,29; N, 12,12. Trovato: C, 62,25; H, 5,57; F, 3,38; N, 12,05.

[Esempio 143]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one monolattato monoidrato

20



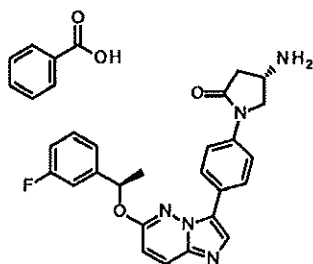
5 Al composto (103 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 79 sono stati aggiunti acetone (924  $\mu$ l), acqua (43  $\mu$ l) e una soluzione acquosa di acido lattico 4 mol/l (59  $\mu$ l) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 20 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (95 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,0, 3,3 Hz), 3,76-3,82 (1H, m), 3,91 (1H, q, J = 6,9 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 6,04 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, td, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,04 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 9,7 Hz).

10 Anal. calc. per C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 60,10; H, 5,60; F, 3,52; N, 12,98. Trovato: C, 59,71; H, 5,57; F, 3,81; N, 12,85.

[Esempio 144]

(4S)-4-Ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one monobenzoato monoidrato



15

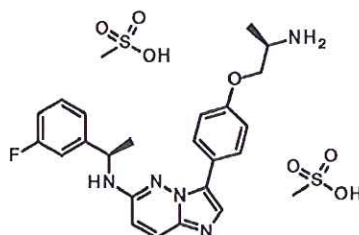
Al composto (101,01 mg) ottenuto nel passaggio 2 dell'Esempio 79 sono stati aggiunti acido benzoico (31 mg), acetone (916 µl) e acqua (102 µl) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 24 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (119 mg).

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,30 (1H, dd, J = 16,6, 3,9 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,71-3,77 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 6,04 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, td, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,47 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,58 (1H, tt, J = 7,3, 1,6 Hz), 7,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,7 Hz).

10 Anal. calc. per C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 65,14; H, 5,29; F, 3,32; N, 12,25. Trovato: C, 64,91; H, 5,29; F, 3,62; N, 12,16.

[Esempio 145]

3-[4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina dimetansolfonato



15 Al composto (503 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio 21 sono stati aggiunti acido metansolfonico (169 µl) e 1-propanolo (5 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 24 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (642 mg).

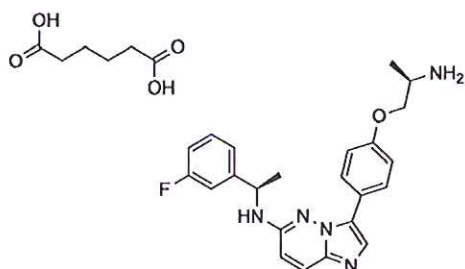
20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,51 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,32 (6H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 4,05 (1H, dd, J = 10,3, 7,3 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 4,81-4,89 (1H, m), 7,04-7,10 (3H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 7,38-

7,44 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (3H, s largo), 8,06 (1H, d, J = 10,3 Hz), 8,29 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 6,0 Hz).

Anal. calc. per  $C_{23}H_{24}FN_5O \cdot 2CH_4O_3S$ : C, 50,24; H, 5,40; N, 11,72. Trovato: C, 49,68; H, 5,30; N, 11,55.

[Esempio 146]

5 3-[4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina mono adipato



Al composto (500 mg) ottenuto nel passaggio 3 dell'Esempio 21 sono stati aggiunti acido adipico (181 mg) e 1-propanolo (5 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 40°C per 24 ore, ed è stata ulteriormente agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. Il solido depositato è stato raccolto per filtrazione, ottenendo il composto del titolo (622 mg).

$^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,11 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,46-1,51 (4H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,15-2,21 (4H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,77-3,86 (2H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,70-7,77 (4H, m).

Anal. calc. per  $C_{23}H_{24}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4$ : C, 63,14; H, 6,21; N, 12,70. Trovato: C, 62,97; H, 6,29; N, 12,59.

15 [Esempio di test 1]

Valutazione dell'attività di inibizione della chinasi ROS1

HEPES 100 mM (pH 7,4), Brij-35 0,003%, Tween-20 0,004%, DTT 1 mM, ROS1 (Carna Biosciences n° 08-163, concentrazione finale: 25 pg/ $\mu$ L) ed MgCl (concentrazione finale: 10 mM) sono stati miscelati per preparare una soluzione della chinasi ROS1.

20 Successivamente, è stata preparata una soluzione di substrato di reazione. La composizione è la seguente: HEPES 100

mM (pH 7,4), Brij-35 0,003%, Tween-20 0,004%, DTT 1 mM, FL-Peptide 22 (Caliper Life Sciences n° 760366, concentrazione finale: 1,5  $\mu$ M) e ATP (concentrazione finale:  $K_m = 55 \mu$ M o 1 mM).

È stata preparata una soluzione d'arresto della reazione. La composizione è la seguente: HEPES 100 mM (pH 7,4), Brij-35 0,015%, EDTA 40 mM e Coating Reagent 3 0,1% (Caliper Life Sciences n° 760050).

5 La soluzione di chinasi ROS1 è stata aggiunta ad una piastra a 96 pozzetti ad una concentrazione di 19  $\mu$ L/pozzetto. Ogni composto da valutare è stato dissolto in DMSO per ottenere ciascuna concentrazione finale, ed è stato aggiunto alla piastra, miscelato usando un miscelatore per piastre, e poi pre-incubato a temperatura ambiente per 20 minuti. La piastra è stata inoltre addizionata con la soluzione di substrato di reazione, ad una concentrazione di 5  $\mu$ L/pozzetto, in modo da causare la reazione enzimatica (28°C per 90 minuti alla condizione ATP =  $K_m$  o per 45 minuti  
10 alla condizione ATP 1 mM). La piastra è stata poi addizionata con la soluzione d'arresto della reazione ad una concentrazione di 40  $\mu$ L/pozzetto. L'intensità di fosforilazione del substrato è stata misurata usando un EZ Reader II (Caliper Life Sciences). I valori di  $IC_{50}$  sono stati calcolati mediante adattamento alla curva usando Microsoft Excel 2010 sulla base dei dati ottenuti da tre misurazioni separate.

I composti degli Esempi 16, 18, da 21 a 24, 26, da 28 a 30, da 32 a 50, da 52 a 56, 59, da 62 a 63, da 69 a 70,  
15 72, da 76 a 77, da 79 a 82, 88, 90, da 92 a 93, 104, da 106 a 107, 114, 120, da 127 a 128 e 133 mostravano un'attività di inibizione della chinasi ROS1 a  $IC_{50}$  minori di 1 nM. I composti degli Esempi da 1 a 15, 17, da 19 a 20, 25, 27, 31, 51, da 57 a 58, da 60 a 61, da 64 a 68, 71, da 73 a 75, 78, da 83 a 87, 91, da 94 a 103, 108, da 110 a 113, da 117 a 119, da 121 a 122, da 124 a 126, 129, da 131 a 132 e da 134 a 135 mostravano un'attività di inibizione della chinasi ROS1 a  $IC_{50}$  di 1 nM o più e minori di 10 nM. I composti degli Esempi 89, 105, 109, da 115 a 116, 123 e 130 mostravano  
20 un'attività di inibizione della chinasi ROS1 a  $IC_{50}$  di 10 nM o più e minori di 60 nM. Ciò suggeriva che, inibendo la via di ROS1, i composti della presente invenzione erano in grado di sopprimere la crescita delle cellule aventi la via di ROS1 attivata.

[Esempio di test 2]

Valutazione dell'attività di inibizione dell'autofosforilazione di ROS1

HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Brij-58 0,01% e DTT 2,5 mM sono stati miscelati per preparare una soluzione di reazione enzimatica. Ogni composto da valutare, disciolto in DMSO per ottenere ciascuna concentrazione finale, è stato aggiunto alla soluzione di reazione enzimatica contenente ROS1 inattiva a 200 nM, e la miscela è stata aggiunta ad una piastra a 384 pozzetti (nera di piccolo volume, Grainer n° 784900) ad una concentrazione di 2,5
   
 5 μL/pozzetto. La piastra è stata inoltre addizionata con ATP (concentrazione finale: 1 mM) ad una concentrazione di 2,5 μL/pozzetto. La piastra risultante è stata lasciata indisturbata a 25°C per 1,5 ore in modo da causare la reazione enzimatica. Una volta completata la reazione enzimatica, la piastra è stata addizionata con ADP-Glo Reagent-1 (Promega, V9103) ad una concentrazione di 2,5 μL/pozzetto, e la piastra è stata lasciata indisturbata a temperatura ambiente per 60 minuti. La piastra è stata poi addizionata con ADP-Glo Reagent-2 (Promega) ad una concentrazione di
   
 10 5 μL/pozzetto, e la piastra è stata lasciata indisturbata a temperatura ambiente per 60 minuti. La quantità di ADP generata dall'autofosforilazione di ROS1 è stata misurata usando EnVision (PerkinElmer Giappone). L'intensità di autofosforilazione di ROS1 è stata definita come la quantità di ADP generata in quattro misurazioni separate. I valori di IC<sub>50</sub> sono stati calcolati mediante adattamento alla curva usando GraphPad Prism versione 4 (GraphPad Software).

I composti degli Esempi 19, da 21 a 36, da 38 a 56, da 58 a 61, 63, da 65 a 73, 76, da 78 a 82, da 85 a 86, 88,
   
 15 da 90 a 93, 98, 100, 102, 104, da 106 a 107, 110, da 112 a 114, da 118 a 120, 124, da 127 a 128, 131 e da 133 a 134 mostravano un'attività di inibizione dell'autofosforilazione di ROS1 a IC<sub>50</sub> minori di 20 nM. I composti degli Esempi da 1 a 3, da 5 a 6, 8, da 10 a 12, da 14 a 15, da 17 a 18, 20, 37, 57, 62, 75, 77, da 83 a 84, 87, 89, da 94 a 97, 99, 101, 103, 105, 108, 111, 117, da 121 a 122, da 125 a 126, da 129 a 130, 132 e 135 mostravano un'attività di inibizione dell'autofosforilazione di ROS1 a IC<sub>50</sub> di 20 nM o più e minori di 100 nM. I composti degli Esempi 4, 7, 9, 13, 64, 74,
   
 20 109, da 115 a 116 e 123 mostravano un'attività di inibizione dell'autofosforilazione di ROS1 a IC<sub>50</sub> di 100 nM o più e minori di 150 nM. Ciò suggeriva che, inibendo la via di ROS1, i composti della presente invenzione erano in grado di sopprimere la crescita delle cellule aventi la via di ROS1 attivata.

[Esempio di test 3]

Valutazione dell'attività di inibizione enzimatica delle chinasi NTRK

Sono state separatamente preparate delle soluzioni delle chinasi NTRK1, NTRK2 ed NTRK3. La composizione è la seguente: HEPES 100 mM (pH 7,4), Brij-35 0,003%, Tween-20 0,004%, DTT 1 mM, NTRK (per NTRK1, Carna Biosciences n° 08-186, concentrazione finale: 140 ng/mL; per NTRK2, Carna Biosciences n° 08-187, concentrazione finale: 100 ng/mL; e per NTRK3, Carna Biosciences n° 08-197, concentrazione finale: 50 ng/mL) ed MgCl (concentrazione finale: 10 mM).

Successivamente, è stata preparata una soluzione di substrato di reazione. La composizione è la seguente: HEPES 100 mM (pH 7,4), Brij-35 0,003%, Tween-20 0,004%, DTT 1 mM, FL-Peptide 27 (Caliper Life Sciences n° 760424, concentrazione finale: 1,5  $\mu$ M) e ATP (per NTRK1, concentrazione finale: Km = 33  $\mu$ M; per NTRK2, concentrazione finale: Km = 63  $\mu$ M; e per NTRK3, concentrazione finale: Km = 32  $\mu$ M).

Successivamente, è stata preparata una soluzione d'arresto della reazione. La composizione è la seguente: HEPES 100 mM (pH 7,4), Brij-35 0,015%, EDTA 40 mM e Coating Reagent 3 0,1% (Caliper Life Sciences n° 760050).

Ciascuna delle soluzioni delle chinasi NTRK1, NTRK2 ed NTRK3 è stata aggiunta ad una piastra a 96 pozzetti ad una concentrazione di 19  $\mu$ L/pozzetto. Ogni composto da valutare è stato dissolto in DMSO per ottenere ciascuna concentrazione finale, ed è stato aggiunto alla piastra, miscelato usando un miscelatore per piastre, e poi pre-incubato a temperatura ambiente per 20 minuti. La piastra è stata inoltre addizionata con la soluzione di substrato di reazione, ad una concentrazione di 5  $\mu$ L/pozzetto, in modo da causare la reazione enzimatica (28°C per 90 minuti alla condizione ATP = Km o per 45 minuti alla condizione ATP 1 mM). La piastra è stata poi addizionata con la soluzione d'arresto della reazione ad una concentrazione di 40  $\mu$ L/pozzetto. L'intensità di fosforilazione del substrato è stata misurata usando un EZ Reader II (Caliper Life Sciences). I valori di IC<sub>50</sub> sono stati calcolati mediante adattamento alla curva usando Microsoft Excel 2010 sulla base dei dati ottenuti da tre misurazioni separate.

I composti degli Esempi 21, 24, 29, 30, 41, 79, 81, 85 e 90 mostravano un'attività di inibizione di NTRK1 a IC<sub>50</sub> minori di 5 nM. Il composto dell'Esempio 127 mostrava un'attività di inibizione di NTRK1 a IC<sub>50</sub> di 10 nM o più e minori di 15 nM. I composti degli Esempi 21, 24, 29, 30, 41, 79, 81, 85 e 90 mostravano un'attività di inibizione di NTRK2 a IC<sub>50</sub> minori di 10 nM. Il composto dell'Esempio 127 mostrava un'attività di inibizione di NTRK2 a IC<sub>50</sub> di 20

nM o più e minori di 25 nM. I composti degli Esempi 21, 24, 29, 30, 41, 79, 81, 85 e 90 mostravano un'attività di inibizione di NTRK3 a IC<sub>50</sub> minori di 5 nM. Il composto dell'Esempio 127 mostrava un'attività di inibizione di NTRK3 a IC<sub>50</sub> di 5 nM o più e minori di 10 nM. Ciò suggeriva che i composti della presente invenzione erano in grado di sopprimere la crescita delle cellule con una NTRK attivata inibendo NTRK.

5 [Esempio di test 4]

Saggio della crescita delle cellule HCC78

L'effetto di inibizione della crescita cellulare di ogni composto della presente invenzione è stato saggiato usando cellule HCC78 aventi un gene di fusione a ROS1.

10 Le cellule HCC78 (ATCC) sono state sospese in RPMI 1640 (Invitrogen, n° cat. 11875-093) contenente FBS 2% (HyClone, n° cat. ANC18297) (da qui in poi identificato come terreno) in modo da regolare la loro concentrazione a 3×10<sup>4</sup>cellule/mL. La sospensione è stata distribuita in una piastra di coltura a 96 pozzetti per colture cellulari (SUMITOMO BAKELITE, n° cat. MS-0096S) (da qui in poi identificata come piastra di saggio) ad una concentrazione di 100 µL/pozzetto. Nella piastra di saggio è stato distribuito, ad una concentrazione di 25 µL/pozzetto, un terreno  
15 contenente ogni composto da valutare ad una concentrazione finale di 0, 0,15, 0,61, 2,4, 10, 39, 156, 625 o 2.500 nM. In questo contesto, la concentrazione finale di DMSO era fissata a 0,4%. Le cellule sono state poi coltivate per 72 ore in un incubatore a CO<sub>2</sub>.

20 Nella piastra di saggio è stato distribuito il reagente CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega, n° cat. G7571) ad una concentrazione di 100 µL/pozzetto. Il contenuto di ogni pozzetto è stato fatto reagire a temperatura ambiente per 10 minuti sotto agitazione con l'uso di un miscelatore per piastre. Un'aliquota da 100 µL di ogni soluzione di reazione è stata distribuita ad ogni pozzetto di una piastra di saggio nera a 96 pozzetti (CORNING, n° cat. 3650). L'intensità di luminescenza di ogni pozzetto è stata misurata usando EnVision. Il numero di cellule è stato definito come l'intensità di luminescenza ottenuta per ogni pozzetto in quattro misurazioni separate. I valori di IC<sub>50</sub> sono stati calcolati mediante adattamento alla curva usando GraphPad Prism versione 4.

25 I composti degli Esempi 21, 26, da 29 a 30, 35, 38, da 40 a 49, da 53 a 56, 59, 63, 69, da 71 a 72, 79, 81, 88, 90, da 92 a 93, 97, da 106 a 107, 113, da 118 a 120, da 124 a 125 e da 133 a 134 mostravano un effetto di inibizione

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

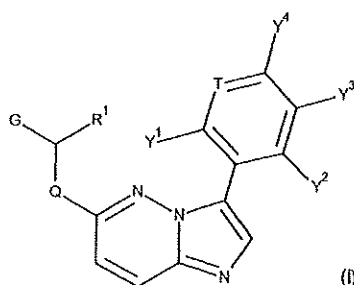
5 della crescita sulle cellule HCC78 aventi un gene di fusione a ROS1 a  $IC_{50}$  minori di 20 nM. I composti degli Esempi 1, 3, da 5 a 8, 16, 18, 22, da 24 a 25, 28, da 31 a 33, 37, 39, da 50 a 52, da 57 a 58, da 60 a 62, da 65 a 68, 70, 73, da 76 a 78, 80, da 82 a 87, 91, da 98 a 100, da 103 a 104, da 108 a 112, 114, 117, da 121 a 123, da 126 a 129 e da 131 a 132 mostravano un effetto di inibizione della crescita sulle cellule HCC78 aventi un gene di fusione a ROS1 a  $IC_{50}$  di 20 nM o più e minori di 100 nM. I composti degli Esempi 2, 4, da 9 a 15, 17, da 19 a 20, 23, 27, 34, 36, 64, da 74 a 75, 89, da 94 a 96, da 101 a 102, 105, da 115 a 116, 130 e 135 mostravano un effetto di inibizione della crescita sulle cellule HCC78 aventi un gene di fusione a ROS1 a  $IC_{50}$  di 100 nM o più e minori di 600 nM. Ciò suggeriva che i composti della presente invenzione erano efficaci su un tumore avente un gene di fusione a ROS1.

#### Applicabilità industriale

10 Il composto rappresentato dalla formula generale (I) della presente invenzione, o un suo sale farmacologicamente accettabile, ha un eccellente effetto di inibizione della chinasi ROS1 e un eccellente effetto di inibizione degli enzimi chinasi NTRK e, pertanto, è utile come farmaco terapeutico per un tumore con la via di ROS1 attivata e per un tumore con la via di NTRK attivata.

RIVENDICAZIONI

1. Composto rappresentato dalla formula generale (I) o suo sale farmacologicamente accettabile:



- 5 in cui
- R<sup>1</sup> rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo fluoro-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- Q rappresenta un atomo di ossigeno o R<sup>a</sup>N, in cui
- R<sup>a</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 10 G rappresenta un gruppo fenile o un gruppo eteroarile di 5 o 6 componenti avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo, in cui il gruppo eteroarile di 5 componenti ha opzionalmente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo dialo-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo trialo-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, e
- 15 ciascuno del gruppo fenile e del gruppo eteroarile di 6 componenti ha opzionalmente da 1 a 3 sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un gruppo eteroarile di 5 o 6 componenti avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo, un atomo di alogeno, un gruppo ciano, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo trialo-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

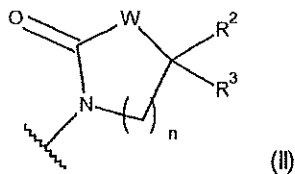
T rappresenta un atomo di azoto o CR<sup>b</sup>, in cui

R<sup>b</sup> rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un gruppo ciano;

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un gruppo ciano; e

Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo selezionato da un gruppo A descritto sotto, o

un gruppo rappresentato dalla seguente formula (II):



10 in cui

W rappresenta un atomo di ossigeno o CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, in cui

R<sup>c</sup> ed R<sup>d</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un gruppo ammino, o

R<sup>c</sup> ed R<sup>d</sup> formano opzionalmente un gruppo cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> insieme all'atomo di carbonio legato a R<sup>c</sup> ed R<sup>d</sup>;

15 n rappresenta 0, 1 o 2;

R<sup>2</sup> ed R<sup>3</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo ammino, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo ammino-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino o un gruppo di-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, posto che uno qualsiasi di Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> rappresenta inevitabilmente un atomo di idrogeno e l'altro gruppo rappresenta un gruppo diverso da un atomo di idrogeno,

20 gruppo A: -O-M, -S-M ed -NH-M,

dove M rappresenta un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> avente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo B descritto sotto, un gruppo ammino-cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6

componenti avente un atomo di azoto nell'anello, o un gruppo eterociclico alifatico di 5 o 6 componenti avente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo D descritto sotto e avente un atomo di azoto nell'anello,

5 gruppo B: un gruppo ammino, un gruppo idrossi, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo di-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo ammino-cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello, e un gruppo eterociclico alifatico di 6 componenti avente un atomo di azoto e un atomo di ossigeno nell'anello,

10 ciascuno del gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello e del gruppo eterociclico alifatico di 6 componenti avente un atomo di azoto e un atomo di ossigeno nell'anello avendo opzionalmente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo C descritto sotto,

gruppo C: un atomo di alogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, e

gruppo D: un gruppo ammino e un atomo di alogeno.

15 2. Composto secondo la rivendicazione 1 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Q rappresenta un atomo di ossigeno.

3. Composto secondo la rivendicazione 1 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Q rappresenta R<sup>a</sup>N, in cui

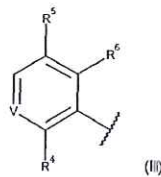
20 R<sup>a</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

4. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Y<sup>3</sup> rappresenta un atomo di idrogeno.

5. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

G è rappresentato dalla seguente formula (III):



5 in cui

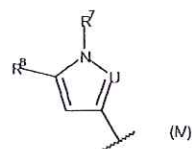
V rappresenta CR<sup>e</sup> o un atomo di azoto; e

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ed R<sup>e</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo ciano, o un gruppo eteroarile di 5 o 6 componenti avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno e un atomo di zolfo,

10 posto che, quando V rappresenta CR<sup>e</sup>, almeno uno di R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ed R<sup>e</sup> rappresenta un atomo di idrogeno.

6. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

G è rappresentato dalla seguente formula (IV):



15 in cui

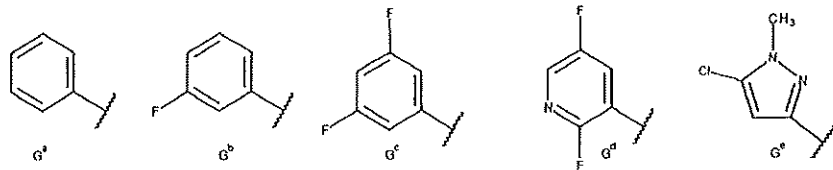
U rappresenta un atomo di azoto o CH;

R<sup>7</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; e

R<sup>8</sup> rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un atomo di alogeno.

7. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

G è uno qualsiasi dei seguenti G<sup>a</sup> - G<sup>e</sup>:



8. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Y<sup>4</sup> rappresenta un gruppo selezionato da un gruppo A<sup>1</sup>:

gruppo A<sup>1</sup>: -O-M<sup>1</sup>, -S-M<sup>1</sup> ed -NH-M<sup>1</sup>,

dove M<sup>1</sup> rappresenta un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> avente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo B<sup>1</sup> descritto sotto, un gruppo ammino-cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello, o un gruppo eterociclico alifatico di 5 o 6 componenti sostituito con 1 o 2 atomi di alogeno e avente un atomo di azoto nell'anello,

gruppo B<sup>1</sup>: un gruppo ammino, un gruppo idrossi, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo di-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, un gruppo ammino-cicloalchile C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino, e un gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello,

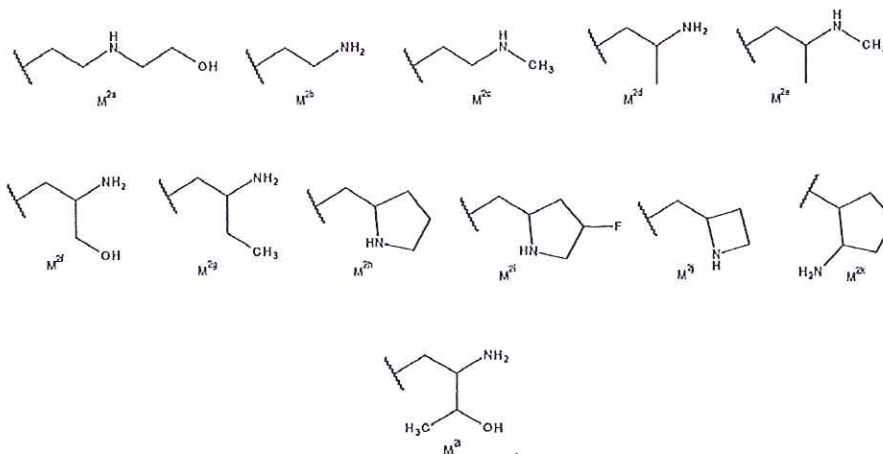
il gruppo eterociclico alifatico di 4 - 6 componenti avente un atomo di azoto nell'anello avendo opzionalmente 1 o 2 sostituenti indipendentemente selezionati da un gruppo C<sup>1</sup> descritto sotto, e

gruppo C<sup>1</sup>: un atomo di alogeno, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e un gruppo idrossi-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

9. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

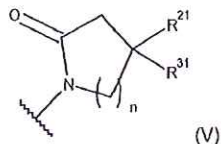
Y<sup>4</sup> rappresenta -O-M<sup>2</sup>, in cui

M<sup>2</sup> è uno qualsiasi dei seguenti M<sup>2a</sup> - M<sup>2i</sup>:



10. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Y<sup>4</sup> è rappresentato dalla seguente formula (V):



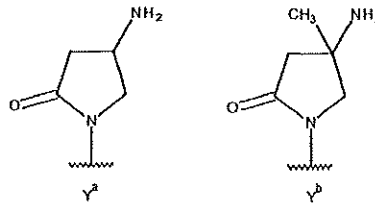
in cui

n rappresenta 1 o 2; e

R<sup>21</sup> ed R<sup>31</sup> rappresentano, ciascuno indipendentemente, un atomo di idrogeno, un gruppo ammino, un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un gruppo ammino-alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ammino.

11. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui, nella formula (I),

Y<sup>d</sup> è il seguente Y<sup>a</sup> o Y<sup>b</sup>:



- 5 12. Composto qualsiasi selezionato dal seguente gruppo, o suo sale farmacologicamente accettabile:
- N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilammino)etossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 3-[4-[[[(2S)-azetidina-2-il]metossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 3-[4-[(2R)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 10 3-[4-[(2S)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,  
 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]ammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,  
 (4S)-4-ammino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-one,  
 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one, e  
 15 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metossifenil]pirrolidin-2-one.

13. Composto selezionato dal gruppo costituito da
- N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 3-[4-[(2R)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina,  
 20 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,  
 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one,

- N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina maleato,  
N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metossi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina adipato,  
3-[4-[(2R)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina metansolfonato,  
3-[4-[(2R)-2-amminopropossi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina adipato,  
5 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one  
benzensolfonato,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one cloridrato,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one adipato,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one lattato,  
10 (4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etossi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one benzoato,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one  
benzensolfonato,  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one adipato, e  
(4S)-4-ammino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilammino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-one  
15 canforato.
14. Composizione farmaceutica comprendente un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13 o un suo sale farmacologicamente accettabile come ingrediente attivo.
15. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, o suo sale farmacologicamente accettabile, per l'uso in medicina.
- 20 16. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, o suo sale farmacologicamente accettabile, per l'uso nel trattamento di un tumore.
- 25 17. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 16, in cui il tumore è un tumore maligno ematologico (leucemia, linfoma o mieloma multiplo), un tumore del cervello, un cancro di testa e collo, un cancro dell'esofago, un cancro gastrico, un cancro dell'appendice, un cancro del colon, un cancro dell'ano, un cancro della cistifellea, un cancro dei dotti biliari, un cancro del pancreas, un tumore stromale gastrointestinale, un cancro del polmone, un cancro del

