



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2350075 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.07.21
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.05
(86)	Europeisk søknadsnr	09792796.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.09.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.03
(30)	Prioritet	2008.09.22, US, 99030 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Oppfinner	ANDREWS, Steven, W., c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA HAAS, Julia, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA JIANG, Yutong, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA ZHANG, Gan, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	SUBSTITUERTE IMIDAZO[1,2B]PYRIDAZINFORBINDELSER SOM TRKKINASEINHIBITORER
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2006/087538 WO-A1-2006/115452 WO-A1-2009/060197 WANG T. ET AL: "Trk kinase inhibitors as new treatments for cancer and pain" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 19, no. 13, 1 March 2009 (2009-03-01) , pages 305-319, XP002557234 cited in the application

SUBSTITUERTE IMIDAZO[1,2B]PYRIDAZINFORBINDELSER SOM TRK-KINASEINHIBITORER

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører nye forbindelser, farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene, en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene og anvendelse av forbindelsene i terapi. Mer spesifikt vedrører den visse substituerte imidazo[1,2-b]pyridazinforbindelser som fremviser Trk-familie protein tyrosinkinase inhibering, og som er anvendelig i behandling av smerte, inflammasjon, kreft og visse infeksjonssykdommer.

10

De eksisterende behandlingsregimer for smertetilstander anvender flere klasser av forbindelser. Opioidene (slik som morfin) har flere ulemper inkludert brekningsfremkallende, konstipasjons- og negative respirasjonseffekter, så vel som eventuell avhengighet. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs, 15 slik som COX-1 eller COX-2 typer) har også ulemper inkludert utilstrekkelig effektivitet i å behandle alvorlig smerte. I tillegg kan COX-1 inhibitorer forårsake åpne sår i slimhinner. Følgelig er det et kontinuerlig behov for nye og mer effektive behandlinger for å lindre smerte, særlig kronisk smerte.

20

Trk'er er høyaffinitets-reseptor tyrosinkinasene aktivert av en gruppe av oppløselige vekstfaktorer kalt nevrotrofiner (NT). Trk-reseptorfamilien har tre medlemmer --TrkA, TrkB og TrkC. Blant nevrotrofinene er (i) nervevekstfaktor (NGF) som aktiverer TrkA, (ii) hjerneavledet nevrotropisk faktor (BDNF) og NT-4/5 som aktiverer TrkB og (iii) NT3 som aktiverer TrkC. Trk'er er utstrakt uttrykt 25 i nervevev og er involvert i vedlikehold, signalisering og overlevelse av nerveceller (Patapoutian, A. et al., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

30

Inhibitorer av Trk/nevrotrofinbanen har blitt vist å være effektive i en rekke prekliniske dyremodeller for smerte. For eksempel har antagonistiske TrkA/NGF-bane antistoffer (for eksempel RN-624) blitt vist å være effektive i dyremodeller for inflammatorisk og nevropatisk smerte og i humane kliniske forsøk (Woolf, C.J. et al. (1994) Neuroscience 62,327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) J. Pain 5, 157-163; McMahon, S. B. et al., (1995) Nat. Med. 1, 774-780; Ma, Q. P. og 35 Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) Pain 116, 8-16; Delafoy, L. et al.

(2003) Pain 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) Br. J. Anaesth. 83, 442-448). Dessuten indikerer ny litteratur at BDNF-nivåer og TrkB-signalisering er øket i den dorsale rotganglion etter betennelse (Cho, L. et al. Brain Research 1997, 749, 358) og flere studier har vist antistoffer som reduserer signalisering gjennom BDNF/TrkB-banen, inhiberer nerve-hypersensibilisering og den forbundede smerten (Chang-Qi, L et al. Molecular Pain 2008, 4:27).

I tillegg ble det vist at tumorceller og tumorinvaderende makrofager skiller ut NGF som direkte stimulerer TrkA lokalisert på perifere smertefibre. Ved å anvende forskjellige tumormodeller i både mus og rotter ble det vist at det å nøytralisere NGF med et monoklonalt antistoff inhiberer kreftrelatert smerte til en grad lik eller bedre enn den høyeste tolererte dosen med morfin. Derfor kan en TrkA-inhibitor anvendes i behandling av smerte, inkludert smerte forbundet med kreft.

Det er også nylig vist i litteraturen at overekspresjon, aktivering, amplifikasjon, og/eller mutasjon av Trk'er er forbundet med mange kreftformer inkludert nevroblastom (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), eggstokkreft (Davidson. B., et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), brystkreft (Kruettgen et al, Brain Pathology 2006, 16: 304-310), prostatakreft (Dionne et al, Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898), bukspyttkjertelkreft (Dang et al, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850-858), multippel myelom (Hu et al, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), astrocytom og medulloblastom (Kruettgen et al, Brain Pathology 2006, 16: 304-310) gliom (Hansen et al, Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275), melanom (Truzzi et al, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031-2040, skjoldbruskkjertelcarcinom (Brzezianska et al, Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229.), lunge-adenokarsinom (Perez-Pinera et al, Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1&2), 19-26), storcellet nevroendokrine tumorer (Marchetti et al, Human Mutation 2008, 29(5), 609-616), og kolorektal kreft (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). I prekliniske kreftmodeller var ikke-selektive småmolekyl-inhibitorer av Trk A, B og C og Trk/Fc kimærer effektive i både å inhibere tumorvekst og stoppe tumormetastase (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M.A. og Greco A., (2006) Cancer Letters

232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351)
(Truzzi et al, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031-2040.

I tillegg har inhibering av nevrotrofin/Trk-banen blitt vist å være effektiv i
5 behandling av prekliniske modeller av inflammatorisk sykdom. For eksempel har
inhibering av nevrotrofin/Trk-banen vært impliserte prekliniske modeller av
inflammatorisk lungesykdom inkludert astma (Freund-Michel, V; Frossard, N.;
Pharmacology & Therapeutics (2008), 117(1), 52-76), interstitiell cystitt (Hu
Vivian Y; et. al. The Journal of Urology (2005), 173(3), 1016-21), inflammatorisk
10 tarmsykdom inkludert ulcerativ kolitt og Crohns sykdom (Di Mola, F. F, et. al.,
Gut (2000), 46(5), 670-678) og inflammatoriske hudsykdommer slik som
atopisk dermatitt (Dou, Y.-C.; et. al. Archives of Dermatological Research
(2006), 298(1), 31-37), eksem og psoriasis (Raychaudhuri, S. P.; et. al. Journal
of Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

15 Nevrotrofin/Trk-banen, særlig BDNF/TrkB har også vært delaktig i de etiologiske
nevrodegenerative syndommene inkludert multippel skleroser, Parkinsons sykdom
og Alzheimers sykdom (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. Frontiers in
Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414). Modulering av nevrotrofin/Trk-
20 banen kan være anvendelig i behandling av disse og relaterte sykdommer.

TrkA-reseptoren er også tenkt å være kritisk for sykdomsprosessen i infeksjonen
av den parasittiske infeksjonen av *Typanosoma cruzi* (Chagas sykdom) i
menneskeverter (de Melo-Jorge, M. et al. Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-
25 261). Således kan TrkA-inhibering ha anvendelighet i behandling av Chagas
sykdom og relaterte protozoaninfeksjoner.

Trk-inhibitorer kan også finne anvendelse i å behandle sykdom relatert til en
ubalanse i reguleringen av benjenoppbygging, slik som osteoporose, revmatoid
30 artritt og benmetastaser. Benmetastaser er en hyppig komplikasjon av kreft, og
inntreffer i opp til 70 prosent av pasientene med fremskreden bryst- eller
prostatakreft (1) og i omtrent 15 til 30 prosent av pasienter med karsinom i
lunge, kolon, mage, blære, livmor, rektum, skjoldbruskkjertel eller nyre.
Osteolytiske metastaser kan forårsake alvorlig smerte, patologiske frakturer,
35 livstruende hyperkalsemi, ryggmargskompresjon og andre
nervekompresjonssyndromer. Av disse grunner er benmetastase en alvorlig og
kostbar komplikasjon av kreft. Derfor ville midler som kan indusere apoptose av

prolifererende osteoblaster være meget fordelaktig. Ekspresjon av TrkA og TrkC reseptorer har blitt observert i bendanningsområdet i musemodeller av benfraktur (K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). I tillegg ble lokalisering av NGF observert i nesten alle bendanningsceller (K. Asaumi, et al.).

5 Nylig ble det vist at en pan-Trk inhibitor inhiberer tyrosinsignaliseringen aktivert av nevrotrofiner som binder til alle tre av Trk-reseptorene i humane hFOB-osteoblastser (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Disse dataene støtter begrunnelsen for anvendelsen av Trk-inhibitorer for behandling av bengjenopbyggingssykdommer, slik som benmetastaser i kreftpasienter.

10 Flere klasser av småmolekyl-inhibitorer av Trk-kinaser angitt som anvendelige for å behandle smerte eller kreft er kjent (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)). Internasjonale patentsøknadspublikasjoner WO 2006/115452 og WO 2006/087538 beskriver flere klasser av små molekyler angitt å være

15 inhibitorer eller Trk-kinaser som kan være anvendelige for å behandle smerte eller kreft.

U.S. patentpublikasjonsnummer 2007/025540 beskriver visse substituerte imidazo[1,2b]pyridaziner som har en sekundær aminogruppe eller en BOC-

20 beskyttet piperazinygruppe i 6-posisjonen. Disse forbindelsene er beskrevet som å være inhibitorer av proteinkinasen C (PKC).

Internasjonal publikasjon nr. WO 2008/052734 beskriver (R)-4-(6-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzonitril, det vil si en

25 imidazo[1,2b]pyridazinforbindelse som har en aryl-substituert heterosyklisk gruppe i 6-posisjonen og en benzonitrilgruppe i 3-posisjonen. Denne forbindelsen faller ikke innunder de generelle formlene beskrevet deri som representerer 3-arylsubstituerte imidazo[1,2-b]pyridaziner. Denne forbindelsen hevdes å være egnet for å behandle sykdommer mediert av PI3K-reseptoren, JAK-2-reseptoren og Trk-reseptoren.

30

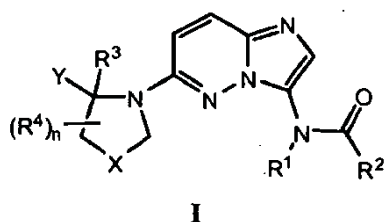
Internasjonal publikasjon nr. WO 2007/013673 beskriver 1-fenyl-3-(6-(1-fenyletylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea og N-(6-(4-hydroksy-sykloheksylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamid, det vil si imidazo-

35 [1,2b]pyridazinforbindelser som har en aminogruppe i 6-posisjonen og en amid- eller ureaenhet i 3-posisjonen. Disse forbindelsene er angitt å være Lck-inhibitorer.

Det er et kontinuerlig behov for nye og mer effektive behandlinger for smertelindring, særligh kronisk smerte. Fordi TrkA og andre Trk-kinaser kan tjene som en mediator av NGF-drevne biologiske responser, kan TrkA-inhibitorer og andre Trk-kinaser tilveiebringe en effektiv behandling av kroniske smertetilstander.

Det er nå funnet at visse imidazo[1,2b]pyridazinforbindelser som har en aryl- eller heteroaryl-substituert heterosyklisk gruppe i 6-posisjonen og en gruppe som har formelen $NR^1C(=O)R^2$ i 3-posisjonen, hvori R^1 og R^2 er som definert heri, er inhibitorer av Trk-kinaser, særlig inhibitorer av TrkA og/eller TrkB, som er anvendelige for å behandle forstyrrelser og sykdommer som kan behandles ved å inhibere Trk-A- og/eller TrkB-kinaser, slik som smerte, inkludert kronisk smerte og akutt smerte, eller kreft. Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen som er inhibitorer av TrkA og/eller TrkB kan være anvendelige i behandlingen av flere typer smerte (inkludert akutt og kronisk smerte) inkludert inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte og smerte forbundet med kreft, kirurgi og benfraktur. I tillegg kan forbindelser ifølge oppfinnelsen være anvendelige for å behandle kreft, inflammasjon, nevrodegenerative sykdommer og visse infeksjonssykdommer.

Følgelig tilveiebringer én utførelsesform av foreliggende oppfinnelse en forbindelse med den generelle Formel **I**:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er NR^bR^c , (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl, -(1-4C alkyl)hetAr¹, -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl), hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenyl som eventuelt er substituert med $NHSO_2$ (1-4C alkyl), eller (3-6C)sykloalkyl som eventuelt er substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , CO_2 (1-4C alkyl) eller CO_2H ;

R^b er H eller (1-6C alkyl);

R^c er H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, $hetAr^3$ eller fenyl, hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og $-O(1-4C\text{ alkyl})$,
 eller NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom
 5 hvori nevnte heterosykliske ring eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $-OC(=O)(1-4C\text{ alkyl})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C\text{ alkyl})$ og (1-4C)hydroksyalkyl,
 eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra
 10 N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $CO_2(1-4C\text{ alkyl})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C\text{ alkyl})$ og okso,
 eller NR^bR^c danner en 7-8-leddet broforbundet heterosyklisk ring som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt er substituert med $CO_2(1-4C\text{ alkyl})$;
 15 $hetAr^1$ er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;
 $hetAr^2$ er 5-6-leddet heteroarylring som har minst ett nitrogenringatom og eventuelt har et andre ringheteroatom uavhengig valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, $-(1-4\text{ C})alkoksy$, og $NH(1-4C\text{ alkyl})$;
 20 $hetCyc^1$ er en karbon-forbundet 4-6-leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), CO_2H og $CO_2(1-4C\text{ alkyl})$;
 $hetCyc^2$ er en pyridinon- eller pyridazinonring substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl;
 25 $hetAr^3$ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O og eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C)alkyl;
 Y er en fenyling eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 , eller en 5-6-leddet heteroarylring
 30 som har et ringheteroatom valgt fra N og S;
 X er null, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, eller $-CH_2NR^d-$;
 R^d er H eller (1-4C alkyl);
 R^3 er H eller (1-4C alkyl);
 hvert R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH_2 ,
 35 $NH(1-4C\text{ alkyl})$ og CH_2OH ; og
 n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

I visse utførelsesformer av Formel **I** er R^1 hydrogen.

I visse utførelsesformer av Formel **I** er R^1 (1-6C)alkyl. Et spesielt eksempel er metyl.

5

I visse utførelsesformer av Formel **I** er R^2 en gruppe som har formelen NR^bR^c , slik at gruppen i 3-posisjonen av imidazo[1,2b]pyridazinkjernen i Formel **I** har formelen $NR^1C(=O)NR^bR^c$.

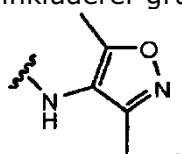
10 I visse utførelsesformer er R^b H. I visse utførelsesformer er R^b (1-6C alkyl), for eksempel Me. I visse utførelsesformer er R^c H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, $hetAr^3$ eller fenyl, hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og -O(1-4C alkyl).

15 I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er hydrogen. I særlige utførelsesformer er gruppen representert ved $NR^bR^c NH_2$.

I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er (1-4C)alkyl. Eksempler inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og lignende. I særlige
20 utførelsesformer inkluderer gruppen representert ved $NR^bR^c NHMe$, NMe_2 og $NH(t-butyl)$.

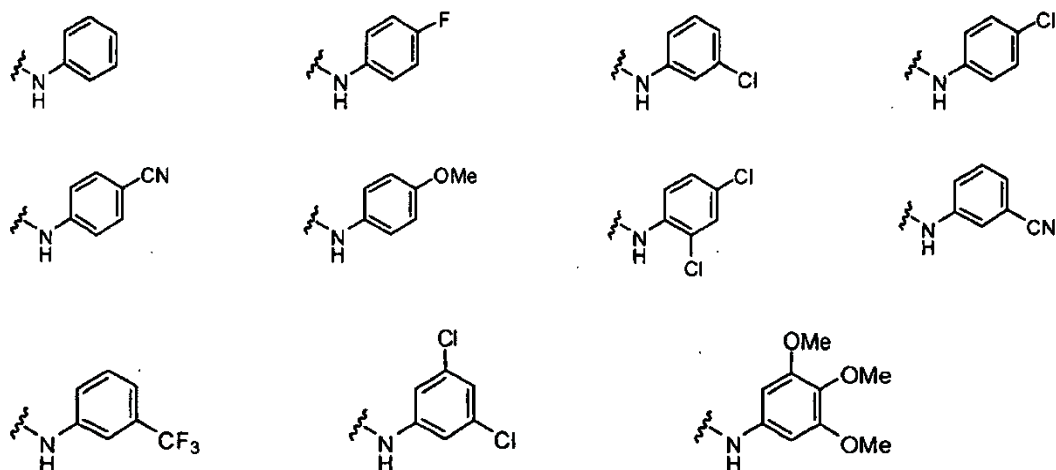
I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er (1-4C)hydroksyalkyl. Eksempler inkluderer CH_2CH_2OH og $CH_2CH_2CH_2OH$. I særlige utførelsesformer inkluderer
25 gruppen representert ved $NR^bR^c NMe(CH_2CH_2OH)$.

I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er $hetAr^3$ og $hetAr^3$ er en eventuelt substituert 5-6-leddet heteroarylring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O. Et eksempel på $hetAr^3$ inkluderer en isoksazolyllring. I visse
30 utførelsesformer er $hetAr^3$ usubstituert. I andre utførelsesformer er $hetAr^3$ substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C)alkyl, for eksempel én eller flere substituenten uavhengig valgt fra metyl og etyl. Eksempler på $hetAr^3$ inkluderer dimetylisoksazolyll. I særlige utførelsesformer inkluderer gruppen representert ved NR^bR^c gruppen som har strukturen:



35

I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er en fenylgruppe eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og O-(1-4C alkyl). Eksempler på R^c inkluderer fenyl, fluorfenyl, klorfenyl, cyanofenyl, metoksyfenyl, trifluormetylphenyl, diklorfenyl, og trimetoksyfenyl. Mer spesifikke eksempler inkluderer 4-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 4-metoksyfenyl, 2-4-diklorfenyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 3,5-diklorfenyl, og 3,4,5-trimetoksyfenyl. I særlige utførelsesformer inkluderer gruppen representert ved NR^bR^c grupper som har strukturene:



I visse utførelsesformer er R^2 $-NR^bR^c$, hvori:

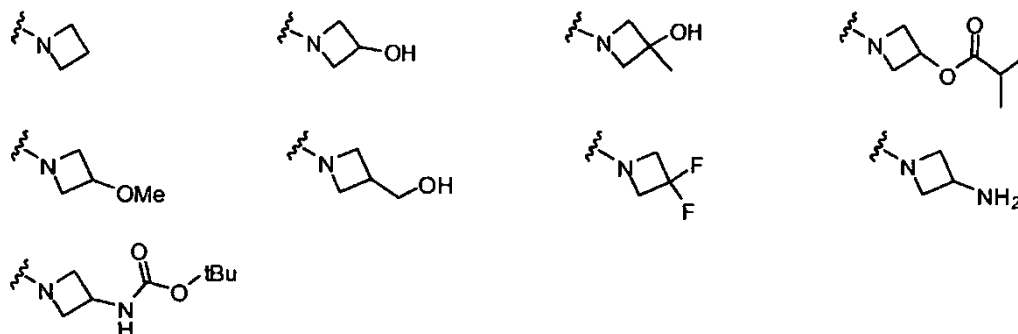
(i) NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $-OC(=O)(1-4C$ alkyl), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ alkyl), og (1-4C)hydroksyalkyl, eller

(ii) NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ring heteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $CO_2(1-4C$ alkyl), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C$ alkyl) og okso, eller

(iii) NR^bR^c danner en 7-8-leddet broforbundet heterosyklisk ring som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt er substituert med $CO_2(1-4C$ alkyl).

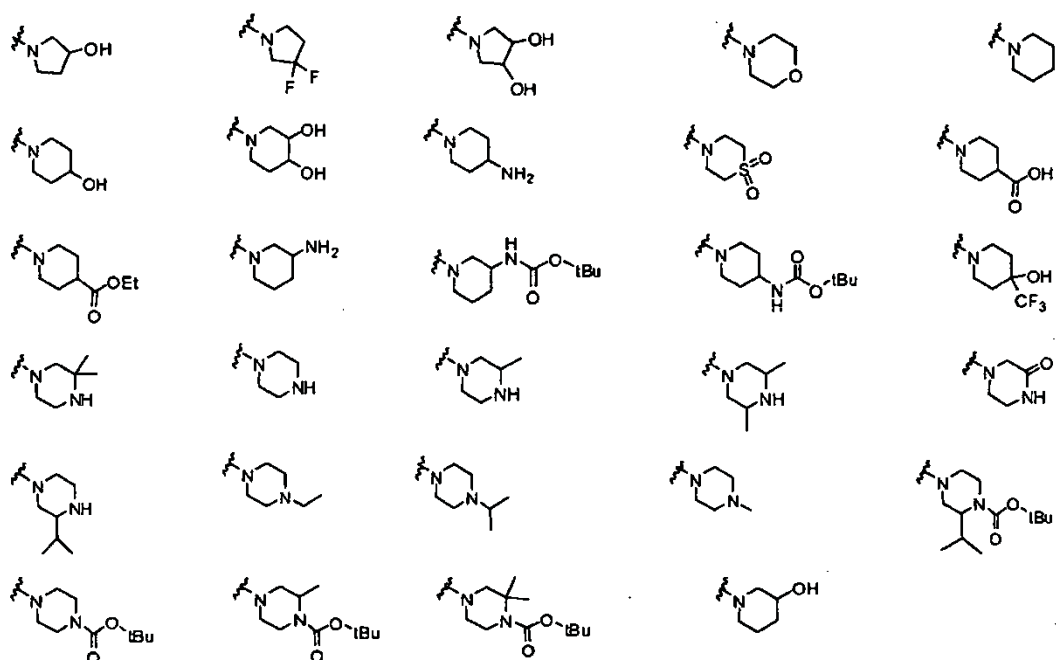
I visse utførelsesformer er R^2 $-NR^bR^c$, hvori $-NR^bR^c$ danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom og som eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra F, OH, (1-4C alkyl), $-O(1-4C$ alkyl), $-OC(=O)(1-4C$ alkyl), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ alkyl) og (1-

4C)hydroksyalkyl. Eksempler inkluderer azetidinyringer eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra OH, metyl, OMe, $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ og CH_2OH . Særlige eksempler på R^2 når representert ved $-\text{NR}^b\text{R}^c$, hvori $-\text{NR}^b\text{R}^c$ danner en 4-leddet heterosyklisk ring, inkluderer strukturene:



I visse utførelsesformer er R^2 $-\text{NR}^b\text{R}^c$, hvori $-\text{NR}^b\text{R}^c$ danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, CO_2 (1-4C alkyl), CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (1-4C alkyl) og okso. Eksempler inkluderer eventuelt substituert pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll og piperidinsulforinger. Eksempler på substituenten på den 5-6-leddede heterosykliske ringen inkluderer OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metyl, etyl, isopropyl, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ og okso. I én utførelsesform er den heterosykliske ringen eventuelt substituert med én eller to av nevnte substituenten. Særlige eksempler på R^2 når representert ved $-\text{NR}^b\text{R}^c$, hvori $-\text{NR}^b\text{R}^c$ danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring, inkluderer strukturene:

10



I visse utførelsesformer er R^2 -NR^bR^c, hvori NR^bR^c danner en 7-8-leddet broforbundet heterosyklisk ring som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt er substituert med CO₂(1-4C alkyl). Eksempler på broforbundede heterosykliske ringer inkluderer diazabisyklooktanringer slik som 3,8-diazabisyklo[3.2.1]oktanringer, som eventuelt er substituert med CO₂(1-4C alkyl), slik som CO₂C(CH₃)₃. Særlige eksempler på R^2 når representert ved -NR^bR^c, hvori -NR^bR^c danner en 7-8 leddet broforbundet heterosyklisk ring, inkluderer strukturene:



I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl; CF₃, -(1-4C alkyl)hetAr¹, og -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl). I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF₃, -(1-4C)hydroksyalkyl, (1-4C alkyl)hetAr¹, og -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl).

I visse utførelsesformer er R^2 (1-4C)alkyl. Særlige eksempler inkluderer metyl, isopropyl og tert-butyl.

I visse utførelsesformer er R^2 (1-4C)fluoralkyl. Et særlig eksempel inkluderer CF(CH₃)₂.

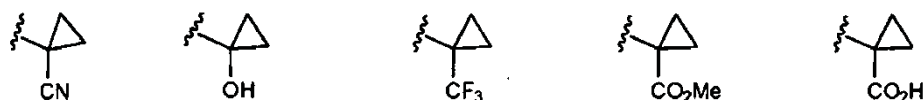
I visse utførelsesformer er R^2 CF_3 .

I visse utførelsesformer er R^2 (1-4C)hydroksyalkyl. Særlige eksempler inkluderer $C(CH_3)_2OH$ og $C(CH_3)_2CH_2OH$.

5

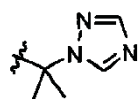
I visse utførelsesformer er R^2 (3-6C sykloalkyl) som eventuelt er substituert med (1-4C)alkyl, CN, OH, CF_3 , CO_2 (1-4C alkyl) eller CO_2H . I visse utførelsesformer er R^2 en eventuelt substituert syklopropylring. Særlige eksempler på R^2 inkluderer strukturene:

10



I visse utførelsesformer er R^2 -(1-4C alkyl)hetAr¹, hvor hetAr¹ er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer. Et eksempel på hetAr¹ er en triazolyllring, slik som 1,2,4-triazolyl. Eksempler på (1-4C)alkyldelen inkluderer metylen, etylen, dimetylmetylen og lignende. En særlig verdi for R^2 når representert ved -(1-4C alkyl)hetAr¹ er strukturen:

15



20

I visse utførelsesformer er R^2 -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl). Eksempler inkluderer grupper som har formelen (1-4C alkyl)NHCH₃. En særlig verdi inkluderer - $C(CH_3)_2NHCH_3$.

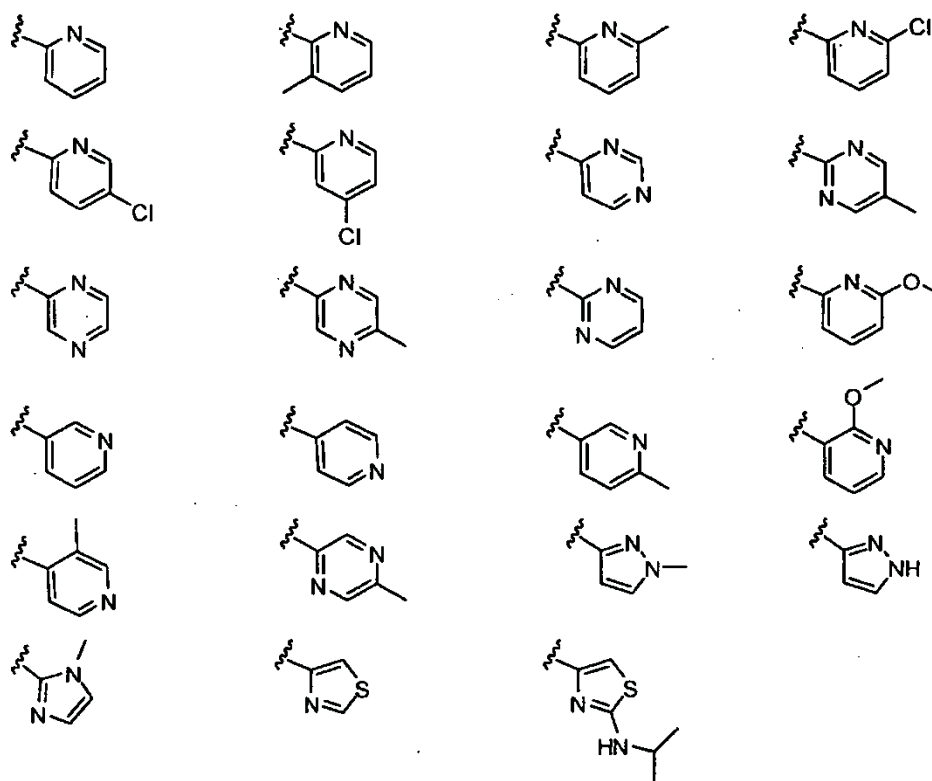
25

I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra hetAr², hetCyc¹, hetCyc² og hetAr³. I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra hetAr², hetCyc¹ og hetCyc².

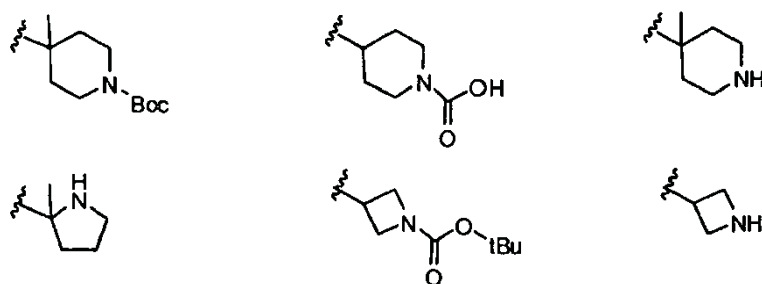
30

I visse utførelsesformer er R^2 hetAr². Eksempler på hetAr² inkluderer pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, imidazolyl og tiazolylringer eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, -O(1-4C alkyl), og NH(1-4C alkyl). Eksempler på substituenten for hetAr² inkluderer metyl, etyl, klor, OMe og NHCH(CH₃)₂. Særlige verdier for R^2 inkluderer strukturene:

12



I visse utførelsesformer er R^2 hetCyc¹. Eksempler på hetCyc¹ inkluderer karbon-
 forbundede azetidinyll-, pyrrolidinyll- og piperidinyllringer eventuelt substituert
 med én eller flere substituent uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), CO₂H og
 CO₂(1-4C alkyl). Eksempler på substituent inkluderer metyl, etyl, propyl,
 CO₂H, CO₂Me, CO₂Et og CO₂C(CH₃)₃. I én utførelsesform er hetCyc¹ eventuelt
 substituert med én eller to av de nevnte substituent. Særlige verdier for R^2
 representert ved hetCyc¹ inkluderer strukturene:



I visse utførelsesformer er R^2 hetCyc². Eksempler inkluderer pyridinon- eller
 pyridazinonring substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl slik som en
 metyl- eller etylgruppe. Særlige verdier for R^2 når representert ved hetCyc²
 inkluderer strukturene:

13



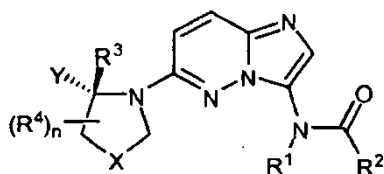
I visse utførelsesformer er R^2 fenyl som eventuelt er substituert med en $\text{NHSO}_2(1\text{-}4\text{C alkyl})$ -gruppe slik som en metansulfoamid- eller en etansulfoamid-gruppe. Særlige verdier for R^2 inkluderer strukturene:



Med henvisning nå til substituentene på ringen i 6-posisjonen av Formel **I** er Y i én utførelsesform fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 . I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra F, Cl, OMe, CF_3 og CHF_2 . I visse utførelsesformer er Y fenyl eventuelt substituert med én eller to av de nevnte substituent. Særlige verdier for Y inkluderer fenyl, 3-fluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2-klor-5-fluorfenyl, 2-metoksyfenyl, 2-metoksy-5-fluorfenyl, 2-trifluormetyl-5-fluorfenyl, 2-difluormetyl-5-fluorfenyl og 3-klor-5-fluorfenyl.

I én utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S. Eksempler inkluderer pyridyl og tienylgrupper. Særlige verdier for Y inkluderer 2-pyridyl, 3-pyridyl og 2-tienyl.

I én utførelsesform har Y-gruppen den absolutte konfigurasjonen vist i Figur **Ia**:

**Ia**

Med henvisning til R^3 -substituenten er R^3 i én utførelsesform H. I én utførelsesform er R^3 (1-4C)alkyl, for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl, eller butyl. Særlige verdier for R^3 inkluderer hydrogen og metyl.

Med henvisning til R^4 -substituenten er R^4 i én utførelsesform halogen. Særlige eksempler er fluor og klor.

I én utførelsesform er R^4 (1-4C)alkyl, slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl eller butyl. Et særlig eksempel er metyl.

I én utførelsesform er R^4 OH.

I én utførelsesform er R^4 (1-4 C)alkoksy, for eksempel OMe og OEt.

I én utførelsesform er R^4 NH_2 .

I én utførelsesform er R^4 $NH(1-4C \text{ alkyl})$, for eksempel NHMe, NHEt, NHPr, NHiPr og NHBu. Et særlig eksempel er NHMe.

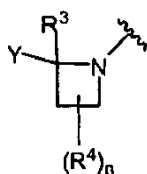
I én utførelsesform er R^4 CH_2OH .

I én utførelsesform er hvert R^4 uavhengig valgt fra F, Cl, OH, OMe, NH_2 , Me, CH_2OH og NHMe.

I én utførelsesform er n 0, 1, 2, 3 eller 4. I én utførelsesform er n 0, 1, 2 eller 3. I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2.

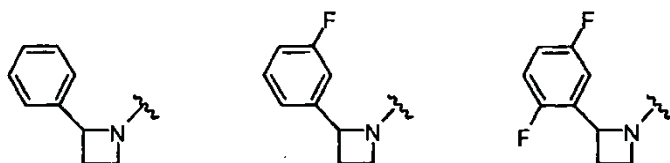
Med fortsatt referanse til ringen i 6-posisjonen av Formel **I** er i visse utførelsesformer X null, $-CH_2-$ eller $-CH_2CH_2-$.

I én utførelsesform er X null, slik at den heterosykliske ringen i 6-posisjonen av Formel **I** har strukturen:



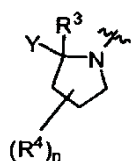
hvor R^3 , R^4 , Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller to F. I én utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring. I én utførelsesform er R^3 hydrogen. I en annen utførelsesform er

R³ metyl. Et særlig eksempel på ringen i 6-posisjonen av Formel **I** når X er null inkluderer strukturene:



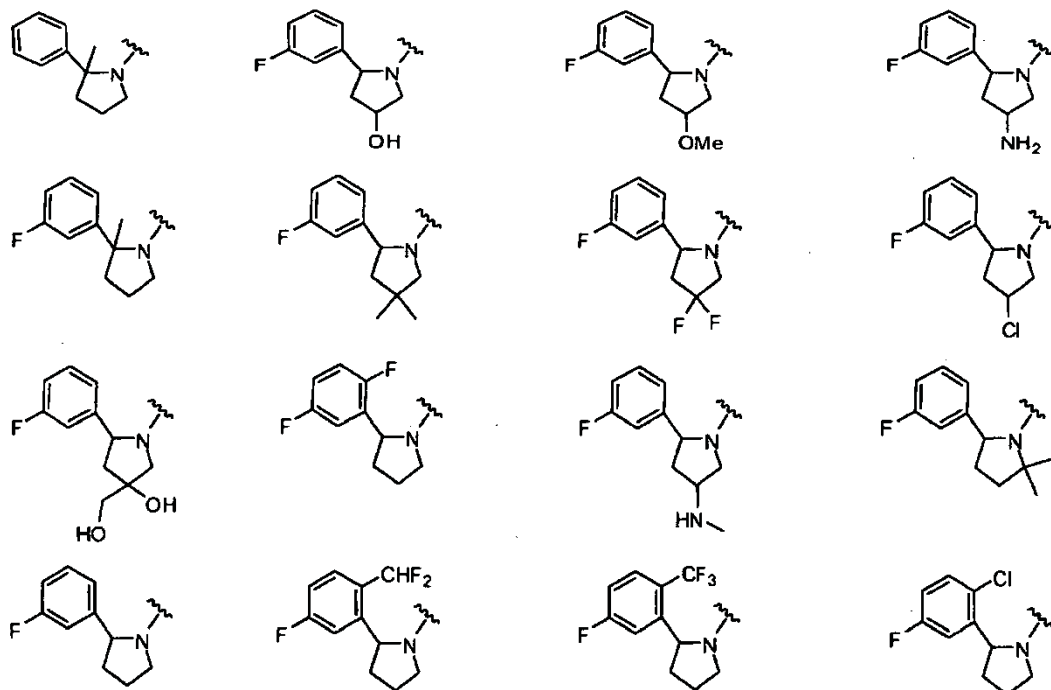
5

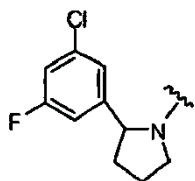
I én utførelsesform er X CH₂, slik at den heterosykliske ringen i 6-posisjonen av Formel **I** har strukturen:



10

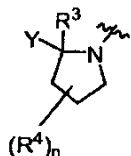
hvor R^3 , R^4 , Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er Y fenyl substituert med ett eller to fluoratomer. I én utførelsesform er R^3 hydrogen. I en annen utførelsesform er R^3 metyl. I én utførelsesform er hvert R^4 uavhengig valgt fra F, Cl, Me, OH, OMe, NH_2 , NMe, CH_2OH , CHF_2 og CF_3 . I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2. Særlige eksempler på ringen i 6-posisjonen av Formel I når X er CH_2 inkluderer strukturene:





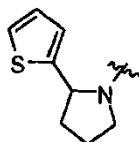
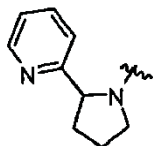
I én utførelsesform er X CH₂, slik at den heterosykliske ringen i 6-posisjonen av Formel **I** har strukturen:

5



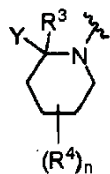
hvor R³, R⁴, Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S. Eksempler på 5-6-leddede heteroarylringer inkluderer pyridyl og tienyl. I én utførelsesform er R³ hydrogen. I en annen utførelsesform er R³ metyl. I én utførelsesform er hvert R⁴ uavhengig valgt fra F, Cl, Me, OH, OMe, NH₂, NHMe og CH₂OH. I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2. I én utførelsesform er n 0. Særlige eksempler på ringen i 6-posisjonen av Formel **I** når X er CH₂ inkluderer strukturene:

15



I én utførelsesform er X CH₂CH₂, slik at den heterosykliske ringen i 6-posisjonen av Formel **I** har strukturen:

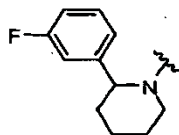
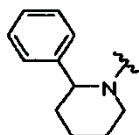
20



hvor R³, R⁴, Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller to fluoratomer. I én utførelsesform er Y er en pyridylring. I én utførelsesform er R³ hydrogen. I en annen utførelsesform er R³ metyl. I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2. I én utførelsesform er n 0. Særlige eksempler på ringen i 6-posisjonen av Formel **I** når X er CH₂CH₂ inkluderer strukturene:

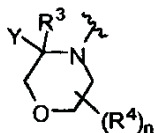
25

17



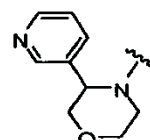
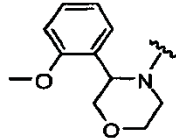
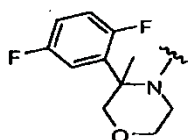
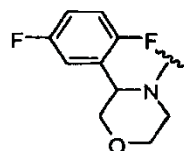
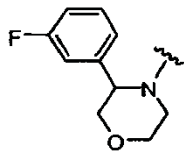
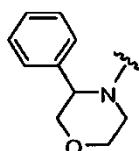
I én utførelsesform er X $-\text{CH}_2\text{O}-$, slik at den heterosykliske ringen i 6-posisjonen av Formel **I** har strukturen:

5



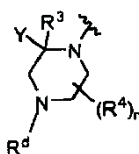
hvor R^3 , R^4 , Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra F og (1-4C)alkoksy, for eksempel én eller to substituenten uavhengig valgt fra F og OMe. I én utførelsesform er Y fluorfenyl, difluorfenyl eller metoksyfenyl. I én utførelsesform er Y er pyridyl. I én utførelsesform er R^3 hydrogen. I en annen utførelsesform er R^3 metyl. I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2. Særlige eksempler på ringen i 6-posisjonen av Formel **I** når X er $-\text{CH}_2\text{O}-$ inkluderer

15



I én utførelsesform er X $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$, slik at den heterosykliske ringen i 6-posisjonen av Formel **I** har strukturen:

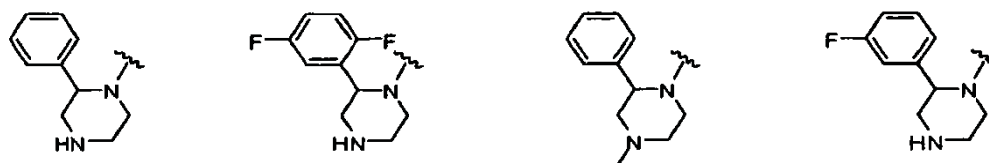
20



hvor R^3 , R^4 , Y, R^d og n er som definert heri. I én utførelsesform er R^d H. I én utførelsesform er R^d (1-4C alkyl), for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl, eller butyl. Et særlig eksempel er metyl. I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt

25

substituert med én eller to F. I én utførelsesform er n 0. Særlige eksempler på ringen i 6-posisjonen av Formel **I** når X er $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ inkluderer strukturene:



5

Forbindelser med Formel **I** inkluderer forbindelse med Formel **Ib**, hvori:

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er NR^bR^c ;

10 NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C alkyl})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og (1-4C)hydroksyalkyl, eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra

15

N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og okso;

Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 ;

20

X er null, $-\text{CH}_2-$, eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hvert R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$ og CH_2OH ; og

n er 0, 1, eller 2.

25

I én utførelsesform av Formel **Ib** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform av Formel **Ib** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller to fluoratomer.

30

I én utførelsesform av Formel **Ib** danner (i) NR^bR^c en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte ring eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C alkyl})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og (1-4C)hydroksyalkyl eller (ii) NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom

35

eller gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso.

5 I én utførelsesform av Formel **Ib** er n null eller én.

I én utførelsesform av Formel **Ib** er R³ hydrogen.

Forbindelser med Formel **Ib** inkluderer forbindelser med Formel **Ic** hvori:

10 R¹ er H eller (1-6C alkyl);

R² er NR^bR^c;

NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, -

15 OC(=O)(1-4C alkyl), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl;

Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF₃ og CHF₂;

X er -CH₂-;

R³ er H eller (1-4C alkyl);

20 hvert R⁴ er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH₂, NH(1-4C alkyl) og CH₂OH; og

n er 0, 1, eller 2.

25 I én utførelsesform av Formel **Ic** er den heterosykliske ringen dannet av NR^bR^c eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra F, OH, metyl, OMe, OC(=O)C(CH₃)₂, NH₂, -NHC(=O)OC(CH₃)₃ og CH₂OH.

30 I én utførelsesform av Formel **Ic** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform av Formel **Ic** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller to fluoratomer.

Forbindelser av Formel **Ib** inkluderer også forbindelser av Formel **Id** hvori:

R¹ er H eller (1-6C alkyl);

R² er NR^bR^c;

35 NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere

substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso;

Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF₃ og CHF₂;

5 X er -CH₂-;

R³ er H eller (1-4C alkyl);

hvert R⁴ er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH₂, NH(1-4C alkyl) og CH₂OH; og

n er 0, 1, eller 2.

10

I én utførelsesform av Formel **Id** er den heterosykliske ringen dannet av NR^bR^c eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metyl, etyl, isopropyl, CO₂C(CH₃)₃ og okso.

15

I én utførelsesform av Formel **Id** er den heterosykliske ringen dannet av NR^bR^c en 5-6-leddet azasyklisk ring.

20

I én utførelsesform med Formel **Id** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform med Formel **Id** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller to fluoratomer.

I én utførelsesform med Formel **Ic** eller **Id** er n null eller én.

25

I én utførelsesform med Formel **Ic** eller **Id** er R³ hydrogen.

I én utførelsesform med Formel **Ic** eller **Id** er R¹ hydrogen.

30

Det skal forstås at visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan inneholde ett eller flere asymmetrisentre og kan derfor fremstilles og isoleres i en blanding av isomerer slik som en rasemisk blanding eller i en enantiomerisk ren form. Det er ment at alle stereoisomere former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inkludert, men ikke begrenset til, diastereomerer, enantiomerer og atropisomerer, så vel som blandinger derav slik som rasemiske blandinger, er del av foreliggende oppfinnelse.

35

I strukturene vist heri, hvor stereokjemien av hvilket som helst kiralt atom ikke er spesifisert, er alle stereoisomerer regnet med og inkludert som forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Der stereokjemi er spesifisert ved en sammenhengende trekant eller stiplet linje som representerer en spesiell konfigurasjon, så er den stereoisomeren således spesifisert og definert.

Det skal også forstås at visse forbindelser med Formel **I** kan anvendes som mellomprodukter for ytterligere forbindelser med Formel **I**.

Forbindelsene med Formel **I** inkluderer farmasøytisk akseptable salter derav. I tillegg inkluderer også forbindelsene med Formel **I** andre salter av slike forbindelser som ikke nødvendigvis er farmasøytisk akseptable salter, og som kan være anvendelige som mellomprodukter for å fremstille og/eller rense forbindelser med Formel **I** og/eller for å separere enantiomerer av forbindelser med Formel **I**. Særlige eksempler inkluderer hydroklorid- og trifluoracetatsalter av forbindelser med Formel **I**.

Det skal videre forstås at forbindelsene med Formel **I** eller deres salter kan være isolert i form av solvater, og følgelig at hvilket som helst slik solvat er inkludert innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Uttrykket "(1-4C) alkyl" som anvendt heri viser til mettede lineære eller forgrenede monovalente hydrokarbonradikaler med henholdsvis ett til fire karbonatomer. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-metyl-1-propyl, 2-butyl og 2-metyl-2-propyl.

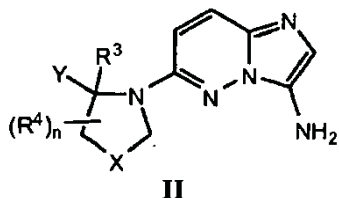
Uttrykket "(1-4C) alkoksy" som anvendt heri viser til mettede lineære eller forgrenede monovalente radikaler med henholdsvis ett til fire karbonatomer, hvori radialet er på oksygenatomet.

Uttrykket "(1-4C)hydroksyalkyl" som anvendt heri viser til mettede lineære eller forgrenede monovalente hydrokarbonradikaler med henholdsvis ett til fire karbonatomer, hvori ett av hydrogenatomene er ersattet med en OH-gruppe.

Uttrykket "halogen" inkluderer fluor, klor, brom og jod.

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som definert heri som omfatter:

(a) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er NR^bR^c , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II**



med en forbindelse som har formelen HNR^bR^c i nærvær av en koblingsreagens; eller

(b) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er NR^bR^c og R^b er H, å omsette en tilsvarende forbindelse med Formel **II** med en forbindelse som har formelen $O=C=N-R^c$; eller

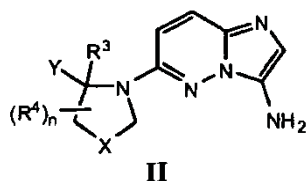
(c) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er $hetAr^2$ eller en fenyling som eventuelt er substituert med $NHSO_2(1-4C \text{ alkyl})$, å omsette en tilsvarende forbindelse med Formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $HOC(=O)R^2$ i nærvær av en koblingsreagens og en base; eller

(d) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl, eller (3-6C)sykloalkyl som eventuelt er substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ alkyl})$ eller CO_2H , å omsette en tilsvarende forbindelse med Formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $(R^2CO)_2O$ i nærvær av en base; og

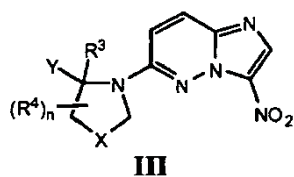
(e) å fjerne eller tilsette hvilke som helst beskyttende grupper hvis ønskelig og danne et salt hvis ønskelig.

Med henvisning til fremgangsmåte (a), inkluderer eksempler på koblingsreagenser hvilken som helst kjente koblingsreagens, for eksempel peptid-koblingsreagenser slik som CDI (karbonyldiimidazol), DCC (N,N'-disykloheksylkarbodiimid) og EDCI (1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarboiimid). Reaksjonen utføres eventuelt i nærvær av en aminbase, slik som DIEA (diisopropyletylamin). Egnede løsningsmidler inkluderer diklormetan, diklorethan, THF og DMF. Reaksjonen utføres passende ved romtemperatur.

Forbindelser med Formel **II**



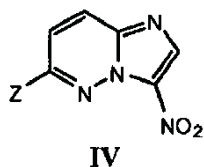
5 kan fremstilles ved å redusere en tilsvarende forbindelse med Formel **III**



10 under standard reduksjonsbetingelser, for eksempel omsette en forbindelse med Formel **II** med sinkstøv under sure betingelser, slik som i nærvær av en syre slik som NH_4Cl .

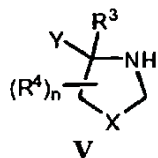
Forbindelser med Formel **III** kan fremstilles ved å koble en tilsvarende forbindelse som har formelen **IV**

15



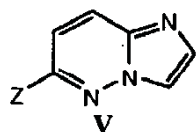
20 hvor Z er et utgående atom eller gruppe slik som et halogen (for eksempel Cl), med en tilsvarende forbindelse som har formelen **V**

20



25 hvor R^3 , R^4 , n, X og Y er som definert heri, i et egnet løsningsmiddel slik som en alkohol (for eksempel n-butanol eller isopropanol), ved høye temperaturer, for eksempel ved temperaturer mellom 100 og 180 °C, for eksempel ved en temperatur på omtrent 140 °C.

Forbindelser med formelen **IV** kan fremstilles fra en tilsvarende forbindelse med Formel **V**



5

ved å anvende standard nitreringsbetingelser anvendt innen teknikken, for eksempel ved å omsette en tilsvarende forbindelse med Formel **V** med salpetersyre i nærvær av et aktiveringsmiddel slik som TFA eller konsentrert svovelsyre. Forbindelser med Formel **V** er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved standard fremgangsmåter kjent innen teknikken.

10

Forbindelser med Formel **II** og **III** er også antatt å være nye og tilveiebringe ytterligere en ytterligere utførelsesform av foreliggende oppfinnelse.

15

Med henvisning til fremgangsmåte (b) inkluderer egnede løsningsmidler diklormetan, dikloreten, THF og DMF. Reaksjonen utføres passende ved romtemperatur.

20

Med henvisning til fremgangsmåte (c) inkluderer egnede koblingsreagenser HATU, HBTU og andre koblingsreagenser velkjente for fagmannen innen teknikken. Egnede baser inkluderer aminbaser slik som diisopropyletylamin (DIEA) og trietylamin. Egnede løsningsmidler inkluderer DMF og CH₃CN. Reaksjonen utføres passende ved temperaturer mellom 0 °C og romtemperatur.

25

Med henvisning til fremgangsmåte (d) inkluderer egnede baser aminbaser slik som pyridin eller trietylamin. Egnede løsningsmidler inkluderer diklormetan og dikloreten. Reaksjonen utføres passende ved temperaturer mellom 0 °C og romtemperatur.

30

Med henvisning til fremgangsmåte (e) inkluderer egnede baser aminbaser (for eksempel DIEA eller trietylamin) og alkalimetallkarbonatbaser (for eksempel kaliumkarbonat eller natriumkarbonat).

35

I visse utførelsesformer behandles forbindelser med Formel **II** med en aminbase, og deretter tilsettes klorformiatforbindelsen fulgt av tilsetningen av alkalimetallkarbonatbasen. Egnede løsningsmidler inkluderer DCM, DCE og THF. Reaksjonen utføres passende ved romtemperatur.

Forbindelsenes evne til å virke som Trk-A inhibitorer kan vises ved analysene beskrevet i Eksempelene A og B. Forbindelsenes evne til å virke som Trk-A inhibitorer kan vises ved analysen beskrevet i Eksempel B.

5 Forbindelser med Formel **I** er anvendelige for å behandle kronisk og akutt smerte, inkludert smerte forbundet med kreft. Visse forbindelser som er inhibitorer av TrkA og/eller TrkB kan være anvendelige i behandling av flere typer smerte inkludert inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte og smerte forbundet med kreft, kirurgi og benfraktur.

10

Forbindelser med Formel **I** er også anvendelige for å behandle kreftformer inkludert nevroblastom, eggstokk-, bukspyttkjertel og kolorektal kreft.

15

Forbindelser med Formel **I** er også anvendelige for å behandle inflammasjon og visse infeksjonssykdommer.

20

I tillegg kan også forbindelser med Formel **I** anvendes for å behandle interstitiell cystitt (IC), smertefullt blæresyndrom (PBS), urininkontinens, astma, anorexi, atopisk dermatitt og psoriasis.

25

Forbindelser med Formel **I** kan også anvendes for å behandle demyelinering og dysmyelinering, nveronal overlevelse og oligodendrocytt-differensiering ved å blokkere Sp35-TrkA interaksjon.

30

Forbindelser med Formel **I** kan være av nyttig terapeutisk verdi for anvendelse i behandling av benrelaterte sykdommer (slik som de som involverer benresorpsjon). Eksempler på benrelaterte sykdommer inkluderer metastatisk bensykdom, behandlingsfremkalt bentap, osteoporose, revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom, Pagets sykdom og periodontal sykdom. Osteoporose kan skyldes (1) menopause hos kvinner, (2) aldring hos menn eller kvinner, (3) ikke-optimal benvekst under barndom og ungdomtid som resulterte i at maksimal benmasse ikke ble nådd og/eller (4) bentap sekundært til andre sykdomstilstander, spiseforstyrrelser, medisiner og/eller medisinske behandlinger.

35

Andre osteolytiske sykdommer som kan behandles ifølge foreliggende oppfinnelse er mer lokalisert. Et særlig eksempel er metastatisk tumorfremkalt

osteolyse. I denne tilstanden fremkaller benkreftformer eller benmetastaser lokalisert osteolyse som forårsaker smerte, bensvakhet og frakturer. Slik lokalisert osteolyse tillater også at tumorer blir større ved å skape mer plass for dem i benet og ved å frigjøre vekstfaktorer fra benmatriksen. Kreftformer som

5 nå er kjent for å forårsake tumorfremkalt osteolyse inkluderer hematologiske ondartede svulster (f.eks. myelom og lymfon) og solide tumorer (f.eks. bryst, prostata, lunge, nyre og skjoldbruskkjertel), alle disse forventes foreliggende oppfinnelse å behandle.

10 Som anvendt heri inkluderer uttrykket behandling profylakse så vel som behandling av en eksisterende tilstand.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i kombinasjon med ett eller flere ytterligere medikamenter som virker ved den samme eller en

15 forskjellig virkningsmekanisme. Eksempler inkluderer antiinflammatoriske forbindelser, steroider (f.eks. deksametason, kortison og flutikason), analgetika slik som NSAIDs (f.eks. aspirin, ibuprofen, indometacin og ketoprofen) og opioider (slik som morfin) og kjemoterapeutiske midler.

20 Uttrykket "effektiv mengde" betyr en mengde av forbindelse som, når administrert til et pattedyr som har behov for slik behandling, er tilstrekkelig til å (i) behandle eller forebygge en spesiell sykdom, tilstand eller forstyrrelse som kan behandles med en inhibitor eller Trk-A og/eller Trk-B, (ii) redusere, forbedre eller eliminere ett eller flere symptomer av en spesiell sykdom, tilstand eller

25 forstyrrelse eller (iii) forebygge eller utsette begynnelsen av ett eller flere symptomer av en spesiell sykdom, tilstand eller forstyrrelse beskrevet heri.

Mengden av en forbindelse med Formel I som vil tilsvare en slik mengde vil variere avhengig av faktorer slik som den spesielle forbindelsen,

30 sykdomstilstanden og dens alvorlighet, identiteten (f.eks. vekt) til pattedyret som har behov for behandling, men kan uansett rutinemessig bestemmes av en fagmann innen teknikken.

Som anvendt heri viser uttrykket "pattedyr" til et varmblodig dyr som har eller

35 har risiko for å utvikle en sykdom beskrevet heri og inkluderer, men er ikke begrenset til, marsvin, hunder, katter, rotter, mus, hamstere og primater, inkludert mennesker.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan administreres på en hvilken som helst egnet måte, f.eks. i mage-tarmkanalen (f.eks. rekalt eller oralt), nesen, lungene, muskulært eller vaskulært eller transdermalt eller dermalt. Forbindelser kan administreres på en hvilken som helst egnet administrativ form, f.eks. tabletter, pulvere, kapsler, løsninger, dispersjoner, suspensjoner, siruper, sprayer, stikkpiller, geler, emulsjoner, plastere etc. Slike sammensetninger kan inneholde komponenter som er vanlige i farmasøytiske preparater, f.eks. fortynningsmidler, bærere, pH-modifikatorer, søtningsmidler, svellingsmidler og ytterligere aktive midler. Hvis parenteral administrering er ønskelig vil sammensetningen være sterile og i en løsnings- eller suspensjonsform egnet for injisering eller infusjon. Slike sammensetninger danner et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen.

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning, som omfatter en forbindelse med Formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert over. I én utførelsesform inkluderer den farmasøytiske sammensetningen forbindelsen med Formel **I** sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med Formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i terapi, slik som behandling av en tilstand som kan behandles med en inhibitor eller Trk-A og/eller Trk-B, slik som én eller flere betingelser beskrevet heri.

Ifølge et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse med Formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i behandling av en tilstand som kan behandles med en inhibitor eller Trk-A og/eller Trk-B, slik som en tilstand som definert over. I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med Formel **I**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av smerte, kreft, inflammasjon, nevrodegenerativ sykdom eller Typanosoma cruzi-infeksjon.

I én utførelsesform er en forbindelse ifølge oppfinnelsen valgt fra hvilken som helst av:

(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-fenylurea;

- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)acetamid;
- 5 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-(metylsulfoamid)benzamid;
- (R)-1-(3-cyanofenyl)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea;
- (R)-1-(4-cyanofenyl)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea;
- 10 (R)-1-(2,4-diklorfenyl)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(3-(trifluorometyl)fenyl)urea;
- 15 (R)-1-(3,5-diklorfenyl)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea;
- (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hidroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hidroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 20 (R)-tert-butyl 1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-4-ylkarbamat;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- 25 (R)-tert-butyl 1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)azetidin-3-ylkarbamat;
- (R)-tert-butyl 4-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperazin-1-karboksylat;
- (R)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,1-dimetylurea;
- 30 tert-butyl 1-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-3-ylkarbamat;
- (R)-4-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid;
- 35 (R)-3-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)azetidin-1-karboksamid;

- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperazin-1-karboksamid;
 3-amino-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid;
- 5 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(4-fluorfenyl)urea;
 tert-butyl 3-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-3,8-diazabisyklo[3.2.1]oktan-8-karboksylat;
 N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,8-
- 10 diazabisyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid;
- 15 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea;
 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-metylurea;
 (R)-1-tert-butyl-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea;
- 20 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(4-metoksyfenyl)urea;
 (R)-etyl 1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-4-karboksylat;
 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-
- 25 (3,4,5-trimetoksyfenyl)urea;
 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)urea;
 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-4-karboksylsyre;
- 30 N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,5-dimetylpiperazin-1-karboksamid;
 (R)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat;
 (S)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat;
- 35 (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamid;

- (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamid;
- (3R,4R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,4-dihidroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 5 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-4-sulfon;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-okso-piperazin-1-karboksamid;
- N-(6-(2-(3-fluorfenyl)piperidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-
- 10 hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,3-difluoroazetidin-1-karboksamid;
- 15 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)azetidin-1-karboksamid;
- (R)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-(2-hidroksyetyl)-1-metylurea;
- (R)-tert-butyl 4-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-
- 20 3-ylkarbamoyl)-2,2-dimetylpiperazin-1-karboksylat;
- (S)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-isopropylpiperazin-1-karboksylat;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,3-dimetylpiperazin-1-karboksamid;
- 25 (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-isopropylpiperazin-1-karboksamid;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(hidroksymetyl)azetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-
- 30 metoksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hidroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)azetidin-3-yl isobutytrat;
- 35 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihidropyridin-3-karboksamid;

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksamid;

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-karboksamid;

5 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-hydroksy-4-(trifluormetyl)piperidin-1-karboksamid;

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamid;

10 og salter derav. Særlige eksempler på salts inkluderer hydroklorid- og trifluoracetatsalter.

Eksempler

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. I eksemplene beskrevet under, hvis ikke annet er indikert, er alle temperaturer angitt i grader Celcius.
15 Reagenser ble innkjøpt fra kommersielle leverandører slik som Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI eller Maybridge, og ble anvendt uten ytterligere rensing hvis ikke annet er indikert. Tetrahydrofuran (THF), diklormetan (DCM, metylenklorid), toluen og dioksan ble kjøpt fra Aldrich i sikkert forseglede flasker og anvendt som mottatt.

20 Reaksjonene som er angitt under ble generelt utført under et positivt trykk av nitrogen eller argon eller med et tørkerør (hvis ikke annet er angitt) i vannfrie løsningsmidler, og reaksjonsflaskene ble typisk utstyrt med gummisepta for innføring av substrater og reagenser via sprøyte. Glassutstyr ble ovnstørket
25 og/eller varmetørket.

Kolonnekromatografi ble utført med et Biotagesystem (Tilvirker: Dyax Corporation) med en slikagelkolonne eller på en silika SepPak-patron (Waters).

30 Forkortelser anvendt i eksemplene har de følgende betydninger:

CDI: karbonyldiimidazol

HATU: 2(1H-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl-uranheksafluorofosfate-metanaminium

DIEA: diisopropyletylamin

35 DMF: dimetylformamid

MTBE: metyl t-butyl eter

TFA: trifluoreddiksyre

ACN: acetonitril

IPA: isopropylalkohol

Eksempel A

5

TrkA ELISA Assay

En enzymkoblet immunsorbent assay (ELISA) ble anvendt for å vurdere TrkA kinaseaktivitet i nærvær av inhibitorer. Immulon 4HBX 384-brønn mikrotiter plater (Thermo part #8755) ble belagt med en 0,025 mg/mL løsning av poly (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Forskjellige konsentrasjoner av testforbindelse, 2,5 nM TrkA (Invitrogen Corp., histidinmerket rekombinant human TrkA, cytoplasmisk domene), og 500 µM ATP ble inkubert i 25 minutter ved romtemperatur i de belagte platene under risting. Assaybufferen besto av 25 mM MOPS pH 7,5, 0,005 % (volum/volum) Triton X-100 og 5 mM MgCl₂. Reaksjonsblandingen ble fjernet fra platen ved vasking med PBS inneholdende 0,1 % (volum/volum) Tween 20. Det fosforylerte reaksjonsproduktet ble detektert ved anvendelse av 0,2 µg/mL av et fosfotyrosinspesifikt monoklonalt antistoff (klone PY20) forent til pepperrotperoksidase i samsvar med TMB Peroksidase Substrat System (KPL). Etter tilsetning av 1 M fosforsyre ble den kromogene substrat-fargeintensiteten kvantifisert via absorbans ved 450 nm. IC₅₀ verdier ble beregnet ved å anvende enten en 4 eller 5-parameter logistisk kurvetilpasning.

I denne analysen hadde forbindelser ifølge oppfinnelsen en gjennomsnittlig IC₅₀ under 1000 nM. Visse forbindelser hadde en gjennomsnittlig IC₅₀ under 100 nM.

Tabell 1 gir IC₅₀-verdier for forbindelser ifølge oppfinnelsen når testet i denne analysen.

30

Tabell 1

Eksempel #	TrkA Elisa Enzym IC₅₀ (nM)
1	8,3
2	23,7
3	5,4
4	2,1

Eksempel #	TrkA Elisa Enzym IC₅₀ (nM)
5	74,2
6	10,7
7	39,4
8	507,8
9	716,7
10	3,8
11	15,5
12	17,2
13	9,4
14	23,2
15	33,6
16	18
17	13,8
18	52,9
19	126,3
20	94,7
21	42
22	10
23	75,5
24	107,1
25	13,8
26	7,1
27	77,1
28	65,7
29	9,8
30	5,5
31	20,1

Eksempel #	TrkA Elisa Enzym IC₅₀ (nM)
32	175,6
33	901
34	64,4
35	49,6
36	13
37	40,6
38	47,9
39	29,9
40	2,2
41	884,4
42	26,2
43	215,6
44	22,7
45	92
46	17,9
47	10,3
48	8,3
49	857
50	60,6
51	27,7
52	14
53	16,4
54	8,9
55	19,4
56	10,2
57	2,3
58	53,2

Eksempel #	TrkA Elisa Enzym IC ₅₀ (nM)
59	16,5
60	22

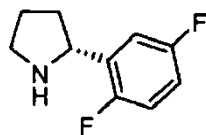
Eksempel B

TrkA og TrkB Omnia Assay

- 5 Trk enzymatisk selektivitet ble vurdert ved å anvende Omnia™ Kinase Assay reagenser fra Invitrogen Corp. Enzym (enten TrkA eller TrkB fra Invitrogen Corp.) og testforbindelse (forskjellige konsentrasjoner) ble inkubert i 10 minutter ved romtemperatur i en 384-brønns hvit polypropylenplate (Nunc katalog # 267462). Omnia Tyr Peptid #4 (for TrkA) eller #5 (for TrkB), så vel som ATP, ble
- 10 deretter tilsatt til platen. Sluttkonsentrasjoner var som følger: 20 nM enzym, 500 µM av ATP for TrkA assay eller 1 mM ATP for TrkB assay, 10 µM peptidsubstrat. Assaybufferen besto av 25 mM MOPS pH 7,5, 0,005 % (volum/volum) Triton X-100 og 5 mM MgCl₂. Fremstillingen av fosforylert peptid ble kontinuerlig overvåket i 70 minutter ved anvendelse av en Molekylær-
- 15 anordnings FlexStation II³⁸⁴ mikroplate-avleser (eksitasjon = 360 nm; emisjon = 485 nm). Utgangsverdier ble beregnet fra progresjonskurvene. IC₅₀-verdier ble deretter beregnet fra disse verdiene ved anvendelse av enten en 4 eller 5-parameter logistisk kurvetilpasning.
- 20 I denne analysen hadde forbindelser ifølge oppfinnelsen en gjennomsnittlig IC₅₀ under 1000 nM. Visse forbindelser hadde en gjennomsnittlig IC₅₀ under 100 nM.

Preparat A

25



Fremstilling av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin

- Trinn A: Fremstilling av (R)-tert-butyl 2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-
- 30 karboksylat: En løsning av tert-butyl pyrrolidin-1-karboksylat (20 g, 116,8 mmol) og (-)-spartein (32,9, 140 mmol) i MTBE (360 mL) ble avkjølt til -

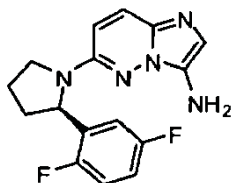
78 °C, og sek-BuLi (100 mL, 140 mmol, 1,4 M i sykloheksan) ble innført dråpevis via kanyle, den indre temperaturen ble holdt under -70 °C. Den resulterende løsningen ble omrørt i 3 timer ved -78 °C, fulgt av tilsetning av en løsning av ZnCl₂ (93,4 mL, 93,4 mmol, 1 M i Et₂O) dråpevis med rask omrøring, den indre temperaturen ble holdt under -65 °C. Den resulterende lyse suspensjonen ble omrørt ved -78 °C i 30 minutter og deretter oppvarmet til romtemperatur. Den resulterende blandingen ble fylt opp med 2-brom-1,4-difluorbenzen (14,5 mL, 128 mmol), fulgt av Pd(OAc)₂ (1,31 g, 5,8 mmol) og *t*-Bu₃P-HBF₄ (2,03 g, 7,0 mmol) i én porsjon. Etter omrøring over natten ved romtemperatur ble 10,5 mL av NH₄O-løsning tilsatt og reaksjonen ble omrørt i enda en time. Den resulterende oppslemmingen ble filtrert gjennom CELITE og vasket med Et₂O (1 L). Filtratet ble vasket med HCl (0,5 L, 1 M aq.) og saltløsning. Det organiske sjiktet ble filtrert og konsentrert, og råproduktet ble rensert ved silikakolonnekromatografi, eluert med 5-10 % EtOAc/heksaner for å gi produkt (R)-tert-butyl 2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat som gul olje (23,9 g, 72 % utbytte).

Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin: Til (R)-tert-butyl 2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat (23,9 g, 84,4 mmol) ble det tilsatt 56,2 mL 4 N HCl (diokan). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble 200 mL eter tilsatt og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Den resulterende oppslemmingen ble filtrert, og ga hydrokloridsaltet av produktet som et hvitt faststoff (17,2 g). For å oppnå den frie basen ble HCl-saltproduktet dispergert i en blanding av EtOAc (200 mL) og NaOH-løsning (100 mL, 2 N aq.) Sjiktene ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble filtrert og konsentrert for å gi det ønskede produktet som en væske (13,2 g, 85 % utbytte).

Det enantiomeriske overskuddet (Enantiomeric Excess) (ee %) av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin ble bestemt som følger: Til en etanolløsning av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin ble det tilsatt overskudd N-(2,4-dinitro-5-fluorfenyl)-L-alaninamid (FDAA, Marfeys reagens). Blandingene ble oppvarmet til tilbakesløp i omtrent to minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med acetonitril og injisert på HPLC (YMC ODS-AQ 4,6 × 50 mm 3 µm 120A kolonne; mobil fase: 5-95 % løsningsmiddel B i A; løsningsmiddel A: H₂O/ 1 % IPA/ 10 mM ammoniumacetat, og løsningsmiddel B: ACN/ 1 % IPA/ 10 mM ammoniumacetat; strømningshastighet: 2 mL/min) for å bestemme det

enantiomeriske overskuddet av produktet ved å beregne toppområdene for de to diastereomere derivatene som ble dannet. En 1:1 rasemisk prøve ble fremstilt ifølge samme prosedyre som beskrevet heri, ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin med (rac)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin. ee % av produktet oppnådd som beskrevet over ble bestemt til å være > 93 %.

Preparat B



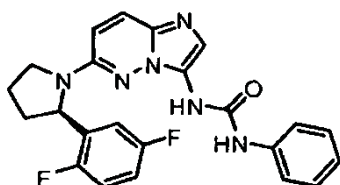
Fremstilling av (R)-6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin

Trinn 1: Fremstilling av 6-klor-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin: 6-klorimidazo[1,2-b]pyridazin (4,95 g, 31,6 mmol) [kjøpt fra Combi-Blocks] ble oppløst i 60 mL konsentrert svovelsyre, avkjølt i et isbad og salpetersyre (9,9 mL, 158 mmol) ble tilsatt dråpevis under omrøring. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter, deretter ved romtemperatur i 4,5 timer for å nå fullføring. Reaksjonen ble tømt på is, og den resulterende vandige blandingen ble nøytralisert med 50 % NaOH vandig løsning og deretter ekstrahert med EtOAc (3 x 400 mL). De organiske sjiktene ble kombinert og vasket med vann (2 x 400 mL) og saltløsning (400 mL), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert for å gi produktet som et gulaktig pulver (5,7 g, 91 % utbytte).

Trinn 2: Fremstilling av (R)-6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin: En suspensjon av 6-klor-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin (1,0 g, 5,0 mmol) og (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin (fremstilt som beskrevet i fremstilling A; 1,9 g, 11 mmol) i n-butanol (4,6 mL, 50 mmol) ble forseglet i et trykkreaksjonsrør og omrørt i et 140 °C oljebad over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (250 mL), deretter vasket med vann (2 x 150 mL) og saltløsning (150 mL), filtrert gjennom et Biotage Faseseparator filterpapir og konsentrert. Råmaterialet ble rensert med silikagelkromatografi, eluert med 2:1 EtOAc/heksaner for å gi produktet som et skumaktig gult pulver (1,3 g, 75 % utbytte).

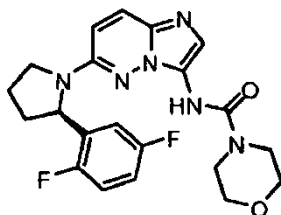
Trinn 3: Fremstilling av (R)-6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin: Til en blanding av (R)-6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin (4,17 g, 12,1 mmol) og SnCl₂-dihydrat (10,9 g, 48,4 mmol) i en flaske ble det tilsatt 200 mL EtOH for å danne en suspensjon. Reaksjonen ble oppvarmet ved 70 °C i 1 time for å nå fullføring. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonen konsentrert. Vann (200 mL) ble tilsatt til den resulterende råfaststoffresten, og blandingen ble kort sonikert og deretter vakuumfiltrert. Filtrat-pH-en ble nøytralisert med 6 N NaOH-løsning og ekstrahert med DCM (3 × 250 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning (200 mL), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert for å gi råproduktet som et gulaktig skumaktig faststoff. Råmaterialet ble rensert med C-18 revers-fase kolonnekromatografi (eluent = 5 til 60 % acetonitril/vann) for å gi det rene produktet som et lyst gulaktig pulver (3 g, 78 % utbytte).

Eksempel 1



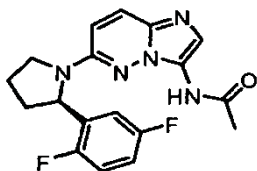
Fremstilling av (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-fenylurea

Til en DCM (0,1 mL) løsning av (R)-6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (Preparat B; 6 mg, 0,019 mmol) avkjølt i et isbad ble det tilsatt isocyanatbenzen (2,5 mg, 0,021 mmol) i DCM (0,1 mL) dråpevis. Reaksjonen ble sakte varmet opp til romtemperatur og omrørt i 1 time. Reaksjonen ble fortynnet med DCM (2 mL), vasket med vann og konsentrert. Råproduktet ble rensert med silikagel-kromatografi (eluent = 50 % EtOAc/heksaner først, deretter 5 % MeOH i DCM) for å gi det rene sluttproduktet som et faststoff (5 mg, 60 %). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

Eksempel 2

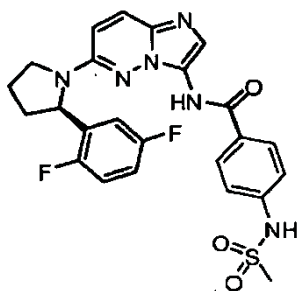
5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)morpholin-4-karboksamid**

Til en DCM (1,9 mL) løsning av (R)-6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (Preparat B; 72 mg, 0,19 mmol) ble det tilsatt 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) (47 mg, 0,29 mmol) ved romtemperatur i én porsjon. Etter omrøring i 2 timer ble morfolin (34 mg, 0,39 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i nok en time før den ble konsentrert, deretter direkte renses med revers-fase kolonnekromatografi, eluert med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)morpholin-4-karboksamid som et faststoff (64 mg, 77 % utbytte). MS (apci) m/z = 429,1 (M+H).

Eksempel 3

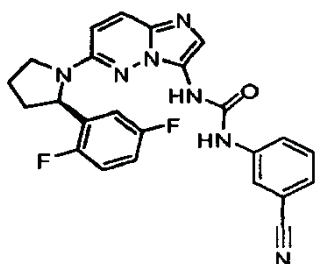
20 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)acetamid**

Til en DCM (0,1 mL) løsning av (R)-6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (Preparat B; 6 mg, 0,019 mmol) avkjølt i et isbad ble det tilsatt eddiksyreanhydrid (2,1 mg, 0,021 mmol), fulgt av pyridin (2 mg, 0,025 mmol). Reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1 time før den ble konsentrert og direkte renses med revers-fase kolonnekromatografi, eluert med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)acetamid som et off-white faststoff (6 mg, 81 % utbytte). MS (apci) m/z = 358,2 (M+H).

Eksempel 4

5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-(methylsulfoamid)benzamid**

En liten reaksjonsflaske ble fylt med (R)-6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (Preparat B; 30 mg, 0,095 mmol), 4-(methylsulfoamid)benzosyre (41 mg, 0,19 mmol), og 2(1H-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluranheksafluorofosfatmetanaminium (HATU; 72 mg, 0,19 mmol). DMF (0,8 mL) ble tilsatt til blandingen for å lage en løsning. Reaksjonsblanding ble avkjølt i et isbad i 10 minutter før DIEA (0,05 mL, 0,29 mmol) ble tilsatt dråpevis. Etter tilsetning ble reaksjonen oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Reaksjonsblanding ble fortynnet med EtOAc (20 mL), vasket med vann og saltløsning (10 mL hver) og konsentrert. Råmaterialet ble rensert med revers-fase kolonnekromatografi, eluert med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-(methylsulfoamid)benzamid som et gulaktig faststoff (13 mg, 27 % utbytte). MS (apci negativ) m/z = 511,4 (M-H).

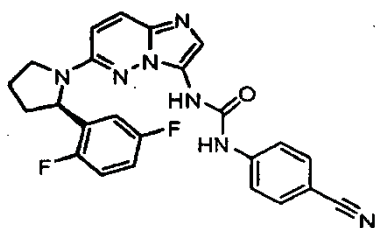
Eksempel 5

25 **(R)-1-(3-cyanofenyl)-3-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea**

Til en DCM (0,1 mL) løsning av (R)-6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (Preparat B; 6 mg, 0,019 mmol) avkjølt i et

isbad ble det tilsatt 3-cyanofenylisocyanat (14 mg, 0,095 mmol) i DCM (0,1 mL) dråpevis. Reaksjonen ble sakte oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1 time. Reaksjonen ble fortynnet med DCM (2 mL), vasket med vann og konsentrert. Råmaterialet ble renset med revers-fase kolonnekromatografi, eluert med 5 til 85 % acetonitril/vann for å gi det rene sluttproduktet som et faststoff (3,2 mg, 37 % utbytte). MS (apci) $m/z = 460,2$ ($M+H$).

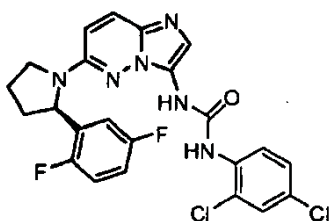
Eksempel 6



(R)-1-(4-cyanofenyl)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea

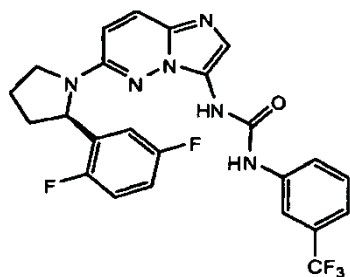
Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 4-cyanofenylisocyanat for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 460,2$ ($M+H$).

Eksempel 7



(R)-1-(2,4-diklorfenyl)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea

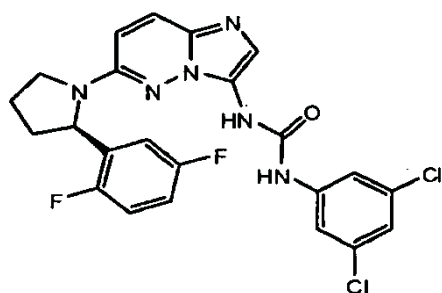
Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 2,4-diklorfenylisocyanat for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 503,1, 505,1$ ($M+H, M+3H$).

Eksempel 8

5 **(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(3-(trifluorometyl)fenyl)urea**

Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 3-trifluorometylfenylisocyanat for å gi sluttproduktet som et faststoff (6,5 mg, 68 % utbytte). MS (apci) $m/z = 503,2$ (M+H).

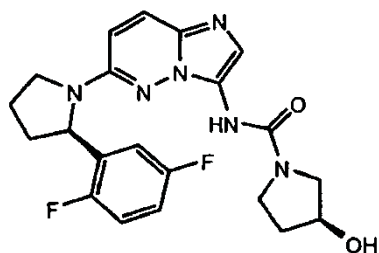
10

Eksempel 9

15 **(R)-1-3,5-diklorfenyl-3-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea**

Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 3,5-diklorfenylisocyanat for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 503,1$ (M+H), $505,1$ (M+3H).

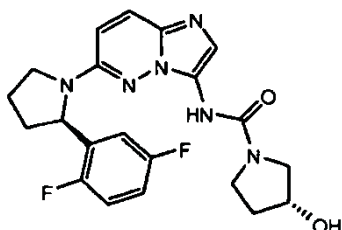
20

Eksempel 10

(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med (S)-pyrrolidin-3-ol [kjøpt fra SUVEN Life Sciences] for å gi sluttproduktet som et faststoff (79 mg, 68 % utbytte). MS (apci) $m/z = 429,2$ (M+H).

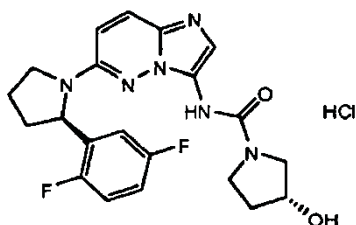
Eksempel 11



(R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

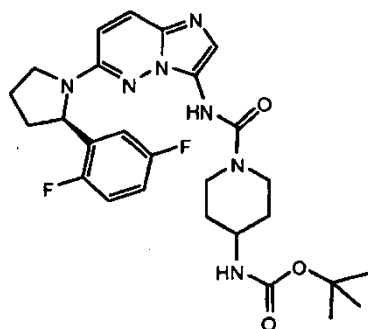
Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med (R)-pyrrolidin-3-ol for å gi sluttproduktet som et faststoff (8 mg, 77 % utbytte). MS (apci) $m/z = 429,2$ (M+H).

Eksempel 11A



(R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid hydroklorid

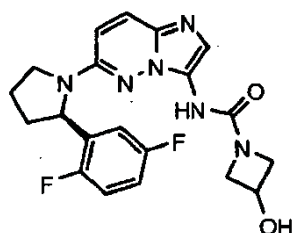
Til en metanol (1 mL) løsning av (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid (10,1 mg, 0,0236 mmol) ble det tilsatt HCl som en løsning er diokan (30 μ L). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å gi (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid-hydroklorid som et gult faststoff.

Eksempel 12

5 **(R)-tert-butyl 1-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)carbamat**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med tert-butyl piperidin-4-ylkarbamat for å gi sluttproduktet som et faststoff (10 mg, 76 % utbytte). MS (apci) $m/z = 542,2$ (M+H).

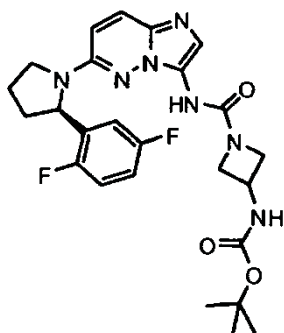
10

Eksempel 13

15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid**

Til en DCM (1 mL) løsning av (R)-6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (Preparat B; 50 mg, 0,16 mmol) ble det tilsatt CDI (39 mg, 0,24 mmol) ved romtemperatur i én porsjon under omrøring. Etter 1 time omrøring ble azetidin-3-ol-hydroklorid (35 mg, 0,32 mmol) [kjøpt fra Oakwood] tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (83 μ L, 0,48 mmol). Reaksjonsblandingen ble kort sonikert for å hjelpe til å bryte opp faststoffpartiklene fra azetidinmateriale. Etter 30 minutter omrøring ved romtemperatur ble reaksjonen konsentrert og direkte rensset med revers-fase kolonnekromatografi, eluert med 5 til 50 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et blekgult faststoff (65 mg, 99 % utbytte). MS (apci) $m/z = 415,2$ (M+H).

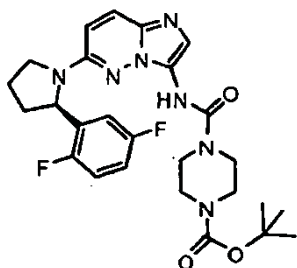
25

Eksempel 14

5 **(R)-tert-butyl 1-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)azetidin-3-ylkarbamate**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med tert-butyl azetidin-3-ylkarbamate for å gi sluttproduktet som et faststoff (10 mg, 80 % utbytte). MS (apci) $m/z = 514,2$ (M+H).

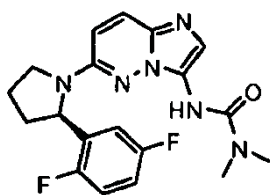
10

Eksempel 15

15 **(R)-tert-butyl 4-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperazin-1-karboxylat**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med tert-butyl piperazin-1-karboxylat for å gi sluttproduktet som et faststoff (10 mg, 78 % utbytte). MS (apci) $m/z = 528,2$ (M+H).

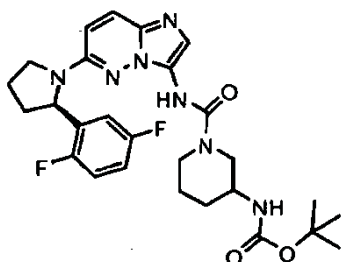
20

Eksempel 16

(R)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1,1-dimetylurea

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med dimetylamin for å gi sluttproduktet som et faststoff (8 mg, 85 % utbytte). MS (apci) $m/z = 387,2$ (M+H).

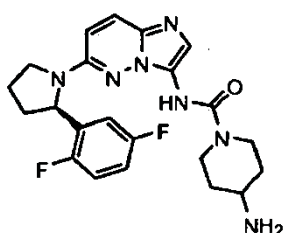
Eksempel 17



tert-butyl 1-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)karbamoyl)piperidin-3-ylkarbammat

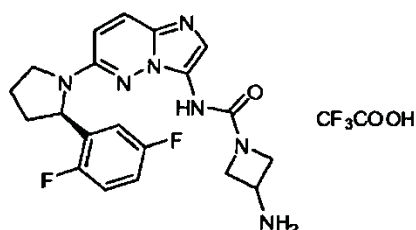
Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med tert-butyl piperidin-3-ylkarbammat for å gi sluttproduktet som et faststoff (10 mg, 76 % utbytte). MS (apci) $m/z = 542,3$ (M+H).

Eksempel 18



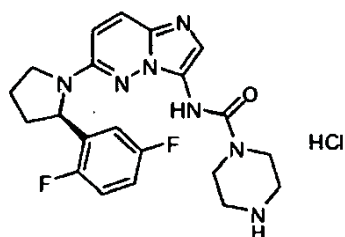
(R)-4-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid

(Eksempel 12, 10 mg, 0,018 mmol) ble oppløst i 0,2 mL DCM, fulgt av tilsetning av 0,5 mL 4 N HCl (dioksan) løsning i én porsjon. Etter omrøring ved romtemperatur over natten ble reaksjonen konsentrert for å gi sluttprodukt-saltformen som et lyst gulaktig faststoff. MS (apci) $m/z = 442,1$ (M+H).

Eksempel 19

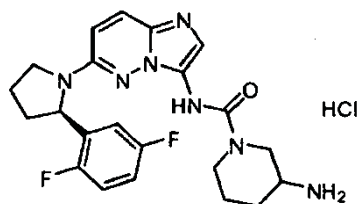
5 **(R)-3-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)azetidin-1-karboksamid-trifluoroacetat**

(R)-tert-butyl 1-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)azetidin-3-ylkarbamat (Eksempel 14; 10 mg, 0,019 mmol) ble oppløst i 0,5 mL 50 % TFA i DCM og omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen konsentreres, behandles med eter, og konsentreres igjen for å gi sluttprodukt-saltformen som et hvitt faststoff. MS (apci) m/z = 414,2 (M+H).

Eksempel 20

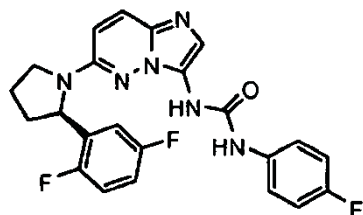
15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperazin-1-karboksamid-hydroklorid**

(R)-tert-butyl 4-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperazin-1-karboksylat (Eksempel 15; 10 mg, 0,019 mmol) ble oppløst i 0,2 mL DCM, fulgt av tilsetning av 0,5 mL 4 N HCl (dioksan) løsning i én porsjon. Etter omrøring ved romtemperatur over natten, ble reaksjonen konsentrert for å gi sluttprodukt-saltformen som et lyst gulaktig faststoff. MS (apci) m/z = 428,2 (M+H).

Eksempel 21

5 **3-amino-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid-hydroklorid**

tert-butyl 1-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-3-ylkarbamat (Eksempel 17; 10 mg, 0,018 mmol) ble oppløst i 0,1 mL DCM, fulgt av tilsetning av 0,5 mL 4 N HCl (dioksan) løsning i
 10 én porsjon. Etter omrøring ved romtemperatur over natten, ble reaksjonen konsentrert for å gi sluttprodukt-saltformen som et lyst gulaktig faststoff. MS (apci) m/z = 442,1 (M+H).

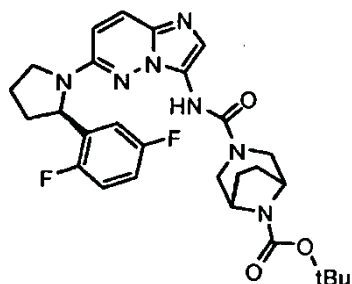
Eksempel 22

15 **(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea**

20 Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 1-fluor-4-isocyanatbenzen for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

25

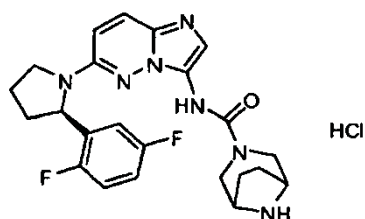
30

Eksempel 23

5 **tert-Butyl 3-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oktan-8-karboxylat**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med tert-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oktan-8-karboxylat for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 554,2$ (M+H).

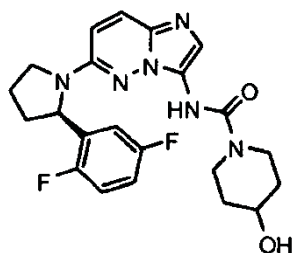
10

Eksempel 24

15 **N-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oktan-3-karboxamid-hydroklorid**

tert-butyl 3-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oktan-8-karboxylat (Eksempel 23, 10 mg, 0,018 mmol) ble oppløst i 0,1 mL DCM, fulgt av tilsetning av 0,5 mL 4 N HCl (dioksan) løsning i én porsjon. Etter omrøring ved romtemperatur over natten, ble reaksjonen konsentrert for å gi sluttprodukt-saltformen som et lyst gulaktig faststoff. MS (apci) $m/z = 454,1$ (M+H).

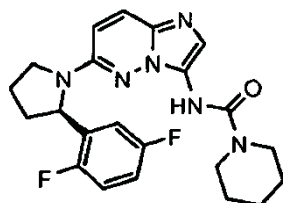
25

Eksempel 25

5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-hydroxypiperidin-1-karboksamid**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med piperidin-4-ol for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 443,2$ ($M+H$).

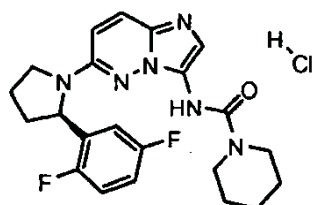
10

Eksempel 26

15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med piperidin, for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 427,2$ ($M+H$).

20

Eksempel 26A

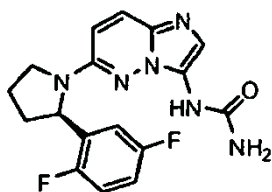
25

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid-hydroklorid

Til en metanol (1 mL) løsning av (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid (4,9 mg, 0,011 mmol)

ble det tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 µL). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å gi (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)piperidin-1-karboksamid-hydroklorid (4,2 mg, 0,0091 mmol, 79 % utbytte) som et gult faststoff. MS (apci) $m/z = 427,4$ (M+H).

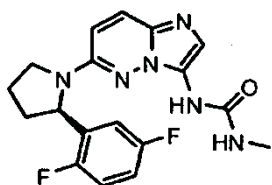
Eksempel 27



(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med ammoniakk, for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 359,2$ (M+H).

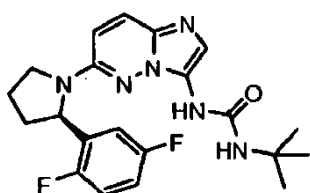
Eksempel 28



(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-metylurea

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med metylamin, for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 373,2$ (M+H).

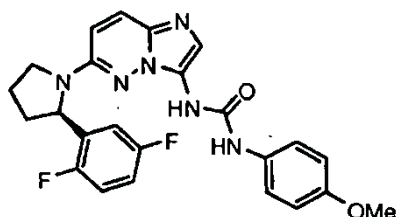
Eksempel 29



(R)-1-tert-butyl-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)urea

Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 2-isocyanat-2-metylpropan, for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 415,2$ (M+H).

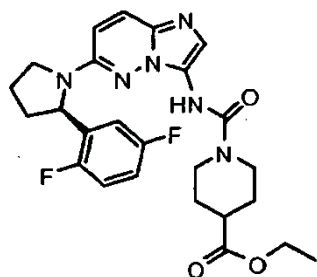
Eksempel 30



(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(4-metoksyfenyl)urea

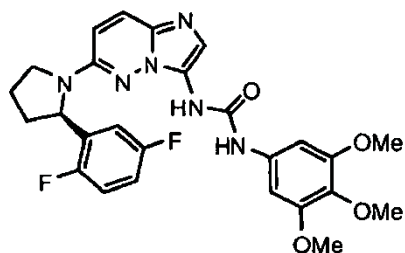
Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 1-isocyanat-4-metoksybenzen for å gi sluttproduktet som et faststoff (7,5 mg, 85 % utbytte). MS (apci) $m/z = 465,2$ (M+H).

Eksempel 31



(R)-etyl 1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-4-karboksylat

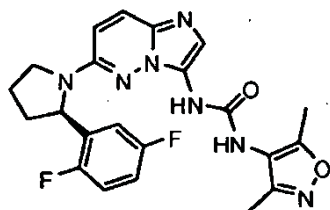
Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med etylpiperidin-4-karboksylat, for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 499,2$ (M+H).

Eksempel 32

5 **(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(3,4,5-trimetoksyfenyl)urea**

Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 5-isocyanat-1,2,3-trimetoksybenzen for å gi sluttproduktet som et faststoff (3,2 mg, 32 % utbytte). MS (apci) $m/z = 525,2$ (M+H).

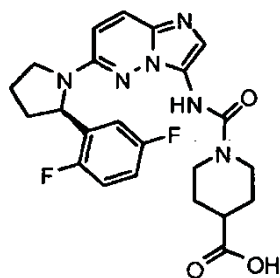
10

Eksempel 33

15 **(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(3,5-dimetylisoksazol-4-yl)urea**

Fremstilt ifølge Eksempel 5, ved å erstatte 3-cyanofenylisocyanat med 4-isocyanat-3,5-dimetylisoksazol for å gi sluttproduktet som et faststoff (8,1 mg, 94 % utbytte). MS (apci) $m/z = 454,2$ (M+H).

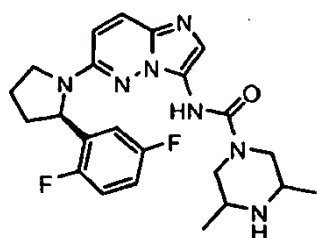
20

Eksempel 34

(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-4-karboksylsyre

(R)-etyl 1-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)piperidin-4-karboksylat (Eksempel 31, 9,2 mg, 0,018 mmol) ble oppløst i en løsningsmiddelblanding av THF:MeOH:vann (2:2:1 volum/volum; 0,2 mL), fulgt av tilsetning av litiumhydroksidmonohydrat (2,3 mg, 0,055 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur over natten ble reaksjonen fortynnet med vann (1 mL), surgjort med 10 % sitronsyre, og ekstrahert med EtOAc (3 × 1 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble konsentrert og råmaterialet ble rensset med revers-fase kolonnekromatografi, eluert med 5 til 55 % MeOH/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 471,2$ (M+H).

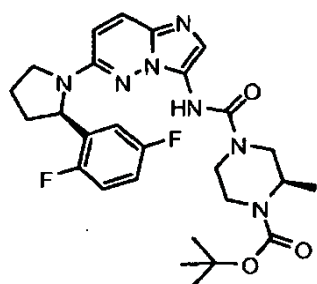
Eksempel 35



N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,5-dimetylperazin-1-karboksamid

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med 2,6-dimetylperazin for å gi sluttprodukt som et gulaktig skumaktig pulver (7,5 mg, 61 % utbytte). MS (apci) $m/z = 456,2$ (M+H).

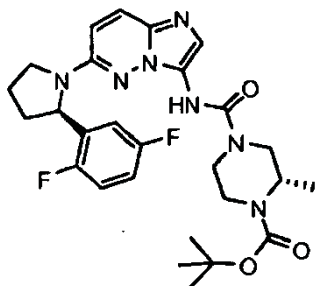
Eksempel 36



(R)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med (R)-tert-butyl 2-metylpiperazin-1-karboksylat, for å gi sluttproduktet as et off-white skumaktig pulver (12 mg, 82 % utbytte). MS (apci) $m/z = 542,2$ (M+H).

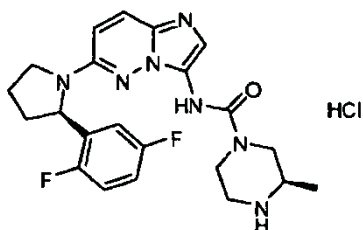
Eksempel 37



(S)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med (S)-tert-butyl 2-metylpiperazin-1-karboksylat for å gi det ønskede produktet som et off-white skumaktg pulver (10 mg, 69 % utbytte). MS (apci) $m/z = 542,2$ (M+H).

Eksempel 38



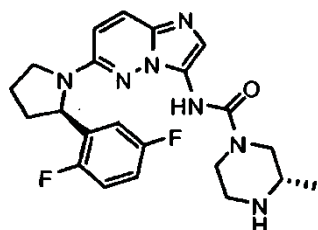
(R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamid-hydroklorid

Til en liten reaksjonsflaske inneholdende (R)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat (Eksempel 36; 12 mg, 0,022 mmol) ble det tilsatt 0,5 mL 4 N HCl (dioksan) løsning i én porsjon. Etter omrøring ved romtemperatur i 4 timer ble reaksjonen konsentrert. Den resulterende

faststoffresten ble behandlet med eter og konsentrert igjen for å gi sluttprodukt-saltformen som et blek-gulaktig pulver. MS (apci) $m/z = 442,2$ ($M+H$).

Eksempel 39

5

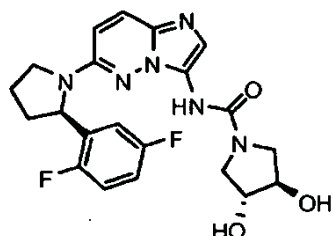


(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-karboksamid

10 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 38, ved å erstatte (R)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-methylpiperazin-1-karboksylat med (S)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-methylpiperazin-1-karboksylat (Eksempel 37). Sluttproduktet var et fint blek-

15 gulaktig pulver. MS (apci) $m/z = 442.2$ ($M+H$).

Eksempel 40

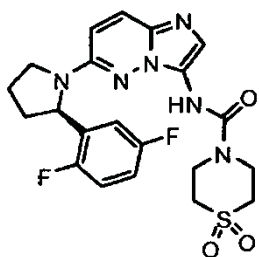


(3R,4R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,4-dihydropyrrolidin-1-karboksamid

20 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med (3R,4R)-pyrrolidin-3,4-diol [oppnådd fra benzyl-avbeskyttelse av kommersielt tilgjengelig (3R,4R)-1-benzylpyrrolidin-3,4-diol] for å gi sluttproduktet som et

25 faststoff (11 mg, 92 % utbytte). MS (apci) $m/z = 445,2$ ($M+H$).

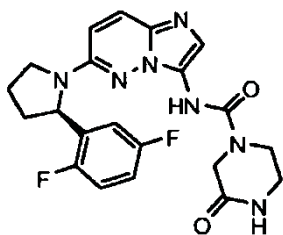
30

Eksempel 41

5 **(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)karbamoylpiperidin-4-sulfone**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med piperidin-4-sulfon for å gi sluttproduktet som et faststoff (10 mg, 78 % utbytte). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

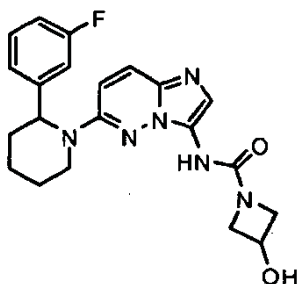
10

Eksempel 42

15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-okso-1-piperazin-1-karboksamid**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med piperazin-2-on for å gi sluttproduktet som et faststoff (10 mg, 84 % utbytte). MS (apci) m/z = 442,1 (M+H).

20

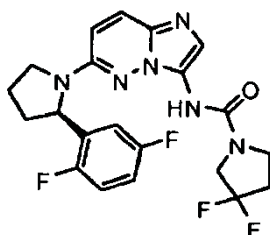
Eksempel 43

N-(6-(2-(3-fluorfenyl)piperidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

Trinn 1: Fremstilling av 6-(2-(3-fluorfenyl)piperidin-1-yl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin: I et trykkreaksjonsrør ble det fylt 6-klor-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin (450 mg, 2,27 mmol), 2-(3-fluorfenyl)piperidin (609 mg, 3,40 mmol, kjøpt fra ChemBridge), og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,51 mL, 2,95 mmol), fulgt av tilsetning av 1,0 mL n-butanol. Reaksjonsblandingen ble deretter forseglet og omrørt ved 180 °C i 24 timer. Etter fullføring ble reaksjonen avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc to ganger. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensert med silika-kolonnekromatografi, eluert med 20 til 50 % EtOAc i heksaner for å gi det ønskede produktet for det neste trinnet.

Trinn 2: Fremstilling av 6-(2-(3-fluorfenyl)piperidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin: En blanding av 6-(2-(3-fluorfenyl)piperidin-1-yl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin (50 mg, 0,146 mmol) og SnCl₂-dihydrat (165 mg, 0,732 mmol) i 5 mL EtOH ble først omrørt ved 70 °C i 30 minutter, deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert. EtOAc og vann (10 mL hver) ble tilsatt til faststoffresten, fulgt av Na₂CO₃ vandig løsning (2 mL × 2 N) for å oppnå et fasebrudd. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc (3 × 10 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert for å tilveiebringe produktet for det neste trinnet.

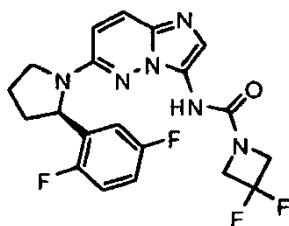
Trinn 3: Fremstilling av N-(6-(2-(3-fluorfenyl)piperidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid: Til en DCM (2 mL) løsning av 6-(2-(3-fluorfenyl)piperidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (45 mg, 0,14 mmol) ble det tilsatt CDI (35 mg, 0,22 mmol) ved romtemperatur i én porsjon. Etter omrøring i fem timer ble azetidin-3-ol-hydroklorid (54 mg, 0,33 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av DIEA (0,05 mL, 0,29 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble fortynnet med DCM, vasket med vann, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensert med reversert fase kolonne, eluert med 0 til 55 % CH₃CN/vann for å oppnå det ønskede produktet som et faststoff (30 mg, 51 % utbytte). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Eksempel 44

5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-karboksamid**

Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med 3,3-difluoropyrrolidin-hydroklorid for å gi sluttproduktet som et hvitt faststoff. MS (apci) $m/z = 449,2$ (M+H).

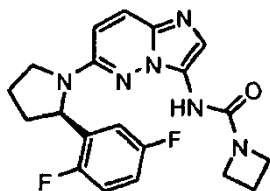
10

Eksempel 45

15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,3-difluoroazetidin-1-karboksamid**

Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med 3,3-difluoroazetidin-hydroklorid for å gi sluttproduktet som et faststoff (20 mg, 77 % utbytte). MS (apci) $m/z = 435,2$ (M+H).

20

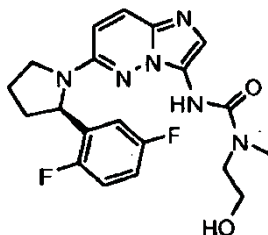
Eksempel 46

25

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)azetidin-1-karboksamid

Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med azetidin for å gi sluttproduktet som et faststoff (20 mg, 77 % utbytte). MS (apci) $m/z = 399,2$ (M+H).

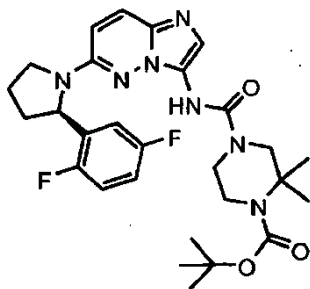
Eksempel 47



(R)-3-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-(2-hydroksyetyl)-1-metylurea

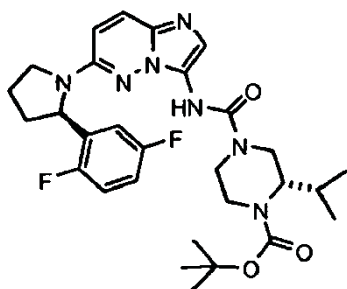
Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med 2-(metylamino)etanol for å gi sluttproduktet som et faststoff (20 mg, 81 % utbytte). MS (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

Eksempel 48



(R)-tert-butyl 4-(6-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2,2-dimetyl piperazin-1-karboksylat

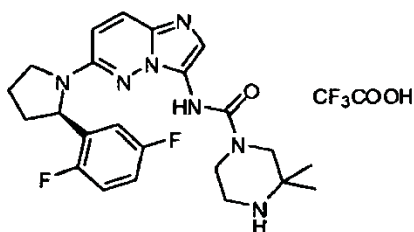
Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med tert-butyl 2,2-dimetyl piperazin-1-karboksylat for å gi sluttproduktet som et faststoff (40 mg, 91 % utbytte). MS (apci) $m/z = 556,3$ (M+H).

Eksempel 49

5 **(S)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)carbamoyl-2-isopropylpiperazin-1-carboxylat**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med (S)-tert-butyl 2-isopropylpiperazin-1-karboksylat for å gi sluttproduktet som et hvitt skumaktig faststoff (42 mg, 93 % utbytte). MS (apci) $m/z = 570,3$ (M+H).

10

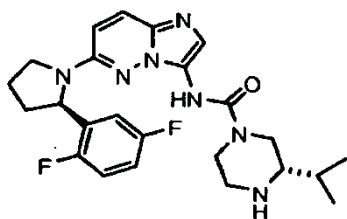
Eksempel 50

15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3,3-dimethylpiperazin-1-karboksamid-trifluoracetat**

Til en liten reaksjonsflaske inneholdende (R)-tert-butyl 4-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)carbamoyl-2,2-dimethylpiperazin-1-karboksylat (Eksempel 48, 33,5 mg, 0,06 mmol) ble det tilsatt 1 mL TFA/DCM (1:1 volum/volum) og holdt i romtemperatur i 1 time. Etter fjerning av løsningsmiddel ble råoljen behandlet med eter og ga produkt-TFA-saltet som et hvitt faststoff. MS (apci) $m/z = 456,2$ (M+H).

20

25

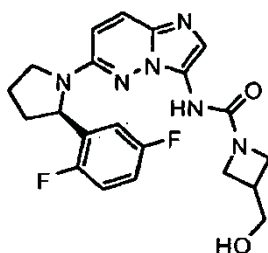
Eksempel 51

5 **(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-isopropylpiperazin-1-karboksamid**

10 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 50, ved å erstatte (R)-tert-butyl 4-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2,2-dimethylpiperazin-1-karboksylat med (S)-tert-butyl 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylkarbamoyl)-2-isopropylpiperazin-1-karboksylat (Eksempel 49). Sluttproduktet var et fint hvitt faststoff. MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

Eksempel 52

15

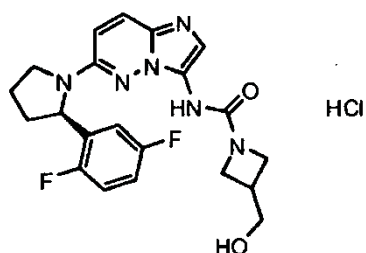


20 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(hydroxymetyl)azetidin-1-karboksamid**

25 Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med azetidin-3-ylmetanol-hydroklorid for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (18 mg, 53 % utbytte). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

25

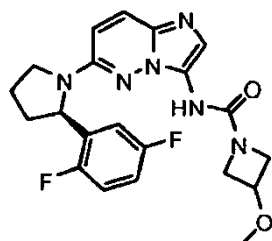
30

Eksempel 52A

5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(hydroxymetyl)azetidin-1-karboksamid-hydroklorid**

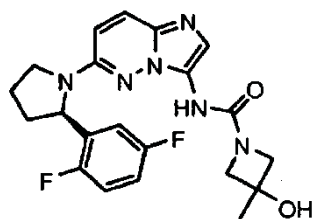
Til en metanol (1 mL) løsning av (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(hydroxymetyl)azetidin-1-karboksamid (9,9 mg, 0,0231 mmol) ble det tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 µL). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å gi (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-(hydroxymetyl)-azetidin-1-karboksamid-hydroklorid (10,2 mg, 0,0219 mmol, 94,9 % utbytte) som et gult faststoff. MS (apci) m/z = 429,4 (M+H).

15 **Eksempel 53**



20 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid**

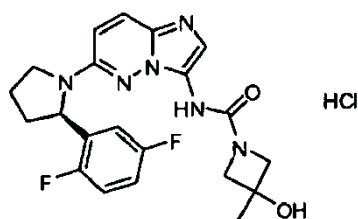
Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med 3-metoksyazetidin-hydroklorid for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (60 mg, 88 % utbytte). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Eksempel 54

5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroxy-3-methylazetidin-1-karboksamid**

Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med 3-metylazetidin-3-ol hydroklorid for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (63 mg, 93 % utbytte). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

10

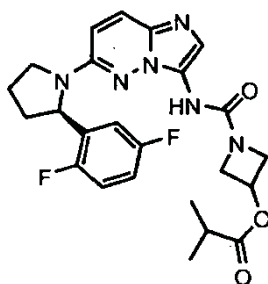
Eksempel 54A

15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroxy-3-metylazetidin-1-karboksamid-hydroklorid**

Til en metanol (1 mL) løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid (10,2 mg, 0,0238 mmol) ble det tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 µL). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å gi (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid-hydroklorid (8,3 mg, 0,0179 mmol, 75,0 % utbytte) som et gult faststoff.

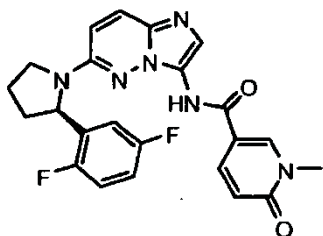
25

30

Eksempel 55

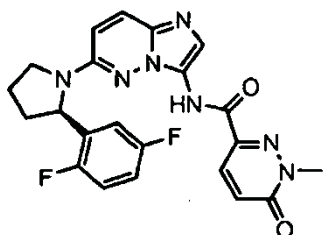
5 **(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)karbamoyl)azetidin-3-yl-isobutytrat**

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid (Eksempel 13; 21,5 mg, 0,05 mmol) ble først oppløst i 0,5 mL DMF, fulgt av tilsetning av isosmørsyreanhydrid (24 mg, 0,15 mmol) og noen få dråper av DIEA. Etter omrøring over natten ved romtemperatur ble råmaterialet konsentrert og direkte rensset med silikakromatografi, eluert med 3 to 8 % MeOH i DCM for å gi sluttproduktet som et beige skumaktig faststoff (12 mg, 50 % utbytte). MS (apci) $m/z = 485,2$ (M+H).

Eksempel 56

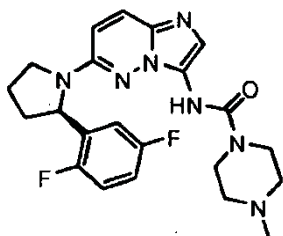
20 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-3-karboksamid**

Fremstilt ifølge Eksempel 4, ved å erstatte 4-(metylsulfoamid)benzosyre med 1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-3-karboksylsyre for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (16 mg, 37 % utbytte). MS (apci) $m/z = 451,2$ (M+H).

Eksempel 57

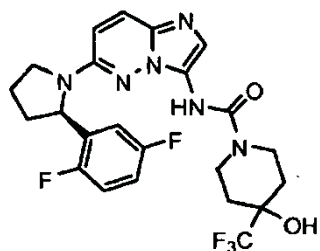
5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksamid**

Fremstilt ifølge Eksempel 4, ved å erstatte 4-(metylsulfoamid)benzosyre med 1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksylsyre. Den resulterende lys-
gulaktige tunge suspensjonen ble vakuumfiltrert, og faststoffet ble rensset med
10 acetonitril og eter for å gi den første batchen av rent produkt som et gult pulver (52 mg). En andre produktbatch ble oppnådd ved å behandle det konsentrerte filtratet fra over med revers-fase kromatografi, eluere med 5 til 60 % acetonitril/vann (totalprodukt fra kombinasjon av to batcher: 65 mg, 91 % utbytte). MS (apci) m/z = 452,3 (M+H).

Eksempel 58

20 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-metypiperazin-1-karboksamid**

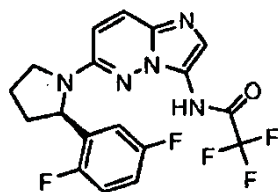
Fremstilt ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2, ved å erstatte morfolin med 1-metypiperazin, for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig skumaktig pulver (4,5 mg, 63 % utbytte). MS (apci) m/z = 442,1 (M+H).

Eksempel 59

5 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-4-hydroxy-4-(trifluormetyl)piperidin-1-karboksamid**

Fremstilt ifølge Eksempel 13, ved å erstatte azetidin-3-ol-hydroklorid med 4-(trifluormetyl)piperidin-4-ol, for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (35 mg, 86 % utbytte). MS (apci) $m/z = 511,2$ ($M+H$).

10

Eksempel 60

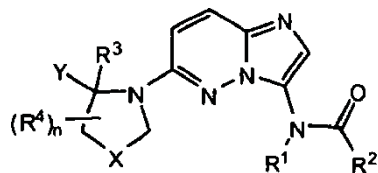
15 **(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2,2,2-trifluoracetamid**

En DCM (1 mL) løsning av (R)-6-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amin (Preparat B; 50 mg, 0,16 mmol) ble avkjølt i et isbad, fulgt av tilsetning av 2,2,2-trifluoreddiksyreanhydrid (24 μ l, 0,17 mmol) og pyridin (14 μ l, 0,17 mmol) dråpevis. Isbadet ble fjernet etter reagenstilsetning og reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur. Etter omrøring i én time ble reaksjonen konsentrert og direkte rensert med revers-fase kolonnekromatografi, eluert med 5 til 70 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et off-white pulver (45 mg, 69 % utbytte). MS (apci) $m/z = 412,3$ ($M+H$).

20

Patentkrav

1. Forbindelse med den generelle formel I



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er NR^bR^c , (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl, -(1-4C alkyl)hetAr¹, -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl), hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenyl som eventuelt er substituert med $NHSO_2$ (1-4C alkyl), eller (3-6C)sykloalkyl som eventuelt er substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , CO_2 (1-4C alkyl) eller CO_2H ;

R^b er H eller (1-6C alkyl);

R^c er H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, hetAr³, eller fenyl, hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og -O(1-4C alkyl),

eller NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring eventuelt er substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH_2 , -NHC(=O)O(1-4C alkyl), og (1-4C)hydroksyalkyl,

eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, CO_2 (1-4C alkyl), CO_2H , NH_2 , NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso,

eller NR^bR^c danner en 7-8-leddet broforbundet heterosyklisk ring som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt er substituert med CO_2 (1-4C alkyl);

hetAr¹ er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

hetAr² er 5-6 leddet heteroarylring som har minst ett nitrogenringatom og eventuelt har et andre ringheteroatom uavhengig valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring eventuelt er substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, -(1-4 C)alkoksy, og NH(1-4C alkyl);

hetCyc¹ er en karbon-forbundet 4-6-leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), CO₂H og CO₂(1-4C alkyl);

5 hetCyc² er en pyridinon- eller pyridazinonring substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl;

hetAr³ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O og eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C)alkyl;

10 Y er en fenyling eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF₃ og CHF₂, eller en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S;

X er null, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- eller -CH₂NR^d- ;

R^d er H eller (1-4C alkyl);

R³ er H eller (1-4C alkyl);

15 hvert R⁴ er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH₂, NH(1-4C alkyl) og CH₂OH; og
n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R² er NR^bR^c.

20

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori:

NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH₂, -
25 NHC(=O)O(1-4C alkyl), og (1-4C)hydroksyalkyl,

eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso,
30 eller NR^bR^c danner en 7-8-leddet broforbundet heterosyklisk ring som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt er substituert med CO₂(1-4C alkyl).

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori:

35 R^b er H eller (1-6C alkyl); og

R^c er H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, hetAr^3 eller fenyl, hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og $-\text{O}(1-4\text{C alkyl})$.

5 **5.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluorakyl, CF_3 , $-(1-4\text{C alkyl})\text{hetAr}^1$, eller $-(1-4\text{C alkyl})\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$.

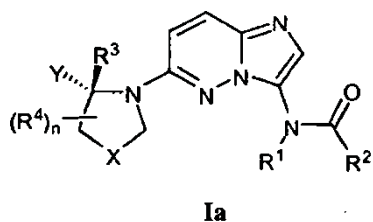
6. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-5, hvori X er null, $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

10

7. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-6, hvori Y er en fenyling eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 .

15

8. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-7, hvori Y har den absolutte konfigurasjonen som i Figur **Ia**:

**Ia**

20

9. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-8, hvori R^3 er H.

10. Forbindelse ifølge krav 1, hvori:

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er NR^bR^c ;

25

NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C alkyl})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og (1-4C)hydroksyalkyl, eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og okso;

30

Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 ;

X er null, $-\text{CH}_2-$, eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

- 5 hvert R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$ og CH_2OH ; og
n er 0, 1, eller 2.

11. Forbindelse ifølge krav 10, hvori:

- 10 R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$;

$\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen og eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og okso;

- 15 Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 ;

X er $-\text{CH}_2-$;

- 20 R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hvert R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$ og CH_2OH ; og
n er 0, 1, eller 2.

- 25 **12.** Forbindelse ifølge krav 11, hvori den heterosykliske ringen dannet av $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ eventuelt er substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metyl, etyl, isopropyl, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ og okso.

- 30 **13.** Forbindelse ifølge krav 12, hvori Y er fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer.

14. Forbindelse ifølge krav 10, hvori

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

- 35 R^2 er $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$;

$\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte ring eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig

valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl;

Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF₃ og CHF₂;

5 X er -CH₂-;

R³ er H eller (1-4C alkyl);

hvert R⁴ er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH₂, NH(1-4C alkyl) og CH₂OH; og

n er 0, 1, eller 2.

10

15. Forbindelse ifølge krav 14, hvori den heterosykliske ringen dannet av NR^bR^c eventuelt er substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra F, OH, metyl, OMe, OC(=O)C(CH₃)₂, NH₂, -NHC(=)OC(CH₃)₃ og CH₂OH.

15

16. Forbindelse ifølge krav 15, hvori Y er fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer.

17. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 10-16, hvori n er null eller én.

20

18. Forbindelse ifølge krav 17, hvori R³ er hydrogen.

19. En forbindelse ifølge krav 18, hvori R¹ er hydrogen.

25

20. Farmasøytisk sammensetning, som en forbindelse med Formel **I** som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 19, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

30

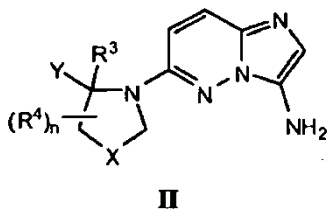
21. Forbindelse med Formel **I** som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 19, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av smerte, kreft, betennelse, nevrodegenerativ sykdom eller eller Typanosoma cruzi infeksjon i et pattedyr.

35

22. Forbindelse med Formel **I** som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 19, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av osteolytisk sykdom i et pattedyr.

23. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, som omfatter:

(a) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er NR^bR^c , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II**



5

med en forbindelse som har formelen HNR^bR^c i nærvær av en koblingsreagens; eller

10 (b) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er NR^bR^c og R^b er H, omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en forbindelse som har formelen $O=C=N-R^c$; eller

15 (c) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er $hetAr^2$ eller en fenyrling som eventuelt er substituert med $NHSO_2(1-4C \text{ alkyl})$, omsette en tilsvarende forbindelse med Formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $HOC(=O)R^2$ i nærvær av en koblingsreagens; eller

(d) for en forbindelse med Formel **I** hvori R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl, eller (3-6C)sykloalkyl som eventuelt er substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ alkyl})$ eller CO_2H , omsette en tilsvarende forbindelse med Formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $(R^2CO)_2O$ i nærvær av en base; og

20

å fjerne eller tilsette hvilke som helst beskyttende grupper hvis ønskelig, og danne et salt hvis ønskelig.