

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. Dezember 2007 (27.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/147646 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 31/5025 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/005697

(22) Internationales Anmeldedatum:  
20. Juni 2007 (20.06.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2006 029 447.5 21. Juni 2006 (21.06.2006) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PRIEN, Olaf [DE/DE]; Lützenstrasse 12, 10711 Berlin (DE). EIS, Knut [DE/DE]; Fichtenweg 1, 13587 Berlin (DE). BADER, Benjamin [DE/DE]; Hillmannstrasse 14, 13467 Berlin (DE). GUENTHER, Judith [DE/DE]; Parkstrasse 60, 13187 Berlin (DE). BONIN VON, Arne [DE/DE]; Rosa-Luxemburg-Str. 6a, 16548 Glienicke-Nordbahn (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

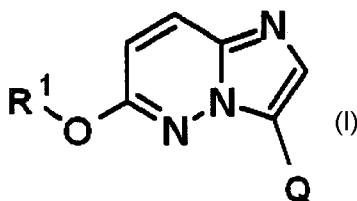
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 2007/147646 A1

(54) Title: OXO-SUBSTITUTED IMIDAZO[1,2b]PYRIDAZINES, PRODUCTION AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) Bezeichnung: OXO-SUBSTITUIERTE IMIDAZO[1,2b]PYRIDAZINE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to novel kinase inhibitors of general formula (I), wherein Q and R<sup>1</sup> are defined as in the claims. The invention also relates to methods for producing said inhibitors, to intermediates for producing the same and to uses thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Inhibitoren für Kinasen der allgemeinen Formel (I), in der Q und R<sup>1</sup> in den Patentansprüchen definiert sind, Verfahren zur Herstellung solcher Inhibitoren, Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Inhibitoren und Verwendungen solcher Inhibitoren.

**Oxo-substituierte Imidazo[1,2b]pyridazine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue oxo-substituierte Imidazo[1,2b]pyridazine, deren Herstellung und Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener  
5 Erkrankungen.

Die in dieser Erfindung beschriebenen Verbindungen eignen sich zur Inhibition von Kinasen, vorzugsweise Kinasen der Protein Kinase (PK) Familie und hier besonders zur Inhibition von Kinasen der PKC Sub-Familie, ganz besonders zur Inhibition der PKC theta Kinase (PKC  $\theta$  Kinase). Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als  
10 Kinase-Inhibitoren für die Behandlung einer Vielzahl an Erkrankungen, die auf eine Fehlfunktion einer Kinase zurückzuführen sind, dies umfasst immunologische und generelle entzündliche Prozesse sowie onkologische Prozesse aber auch Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes Typ II und Asthma sowie Transplantationen; vorzugsweise entzündliche Prozesse und Immunantworten, die  
15 das klinische Bild der akuten Dermatitis, der Kontakt-Dermatitis aber auch der Psoriasis aufweisen.

Die Aktivierung von T-Zellen hängt von eine Serie von Wechselwirkungen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) und T-Zellen ab. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Präsentation von Antigen über MHC (major histon compatibility  
20 complex) Moleküle auf APZ dem T-Zell Rezeptor (TZR) auf T-Zellen gegenüber. Zusätzlich sind weitere Moleküle, wie die sogenannten kostimulierenden Moleküle (z.B. CD28) zur vollständigen Aktivierung von T-Zellen erforderlich. Die Summe der verschiedenen Aktivierungssignale führt letztendlich zu einer Regulierung der Transkription von Genen, die z.B. für Zellbotenstoffe (=Zytokine) kodieren. Ein  
25 Zytokin von zentraler Bedeutung in der Zellantwort ist Interleukin 2 (IL-2), welches wiederum andere T-Zellen zur Proliferation stimuliert und die adaptive Immunantwort weiter vorantreibt.

In gesunden Individuen wird das T-Zellsystem durch eine Vielzahl von Mechanismen reguliert. Dies führt zu einer Immunantwort gegenüber Fremdartigen und einer  
30 Unterdrückung einer Immunantwort gegenüber Selbstantigen. Darüberhinaus wird

eine Immunantwort nach erfolgreichen Effektorfunktionen wieder zurückreguliert. Bei nicht ausreichender Kontrolle dieser Mechanismen können dysregulierte T-Zellantworten mit verantwortlich sein, für die Entstehung einer Reihe von Erkrankungen, wie Autoimmunerkrankungen, entzündliche Erkrankungen, sowie  
5 Transplantat Abstoßungen. Auch in entzündlichen Hauterkrankungen, wie Psoriasis, atopische Dermatitis, Kontaktallergie spielen T-Zellantworten eine zentrale Rolle im Krankheitsgeschehen.

Untersuchungen der letzten Jahre bescheinigen der Familie der Protein Kinase C (PKC) eine wichtige Rolle in der T-Zellaktivierung bzw. T-Zellantwort (*Newton*  
10 *1997. Regulation of protein kinase C. Curr. Opin. Cell Biol. 9:161-167; Altman et al. 1990. Molecular events mediating T cell activation. Adv. Immunol. 48:227-360*). Inhibition von PKC führt zu einer Hemmung der T-Zellaktivierung bzw. T-Zellantwort. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine PKC-Defizienz in T-Zellen eine über den TZR getriggerte Proliferation von T-Zellen nur ungenügend zulässt.

15 Die PKC Familie wird in mehrere Isoformen eingeteilt. Eine besondere Schlüsselrolle in der Regulation der T-Zellaktivierung besitzt die  $Ca^{2+}$ -abhängige Isoform PKC- $\theta$ . Diese wird selektiv in der T-Zellen exprimiert und zu einem kleinen Teil in Zellen der Skelettmuskulatur (*Meller et al. 1998. New perspectives on PKC $\theta$ , a member of the novel subfamily of protein kinase C. Stem Cells 16:178-192;*  
20 *Altman et al. 2000. Protein kinase C  $\theta$ : a new essential superstar on the T-cell stage. Immunol. Today 21:567-573; Arendt et al. 2002. Protein kinase C-theta: signaling from the center of the T cell synapse. Current Opinion in Immunology. 14: 323-330*). Während in primären humanen T-Zellen 7 verschiedene PKC Isoformen ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\theta$  und  $\iota$ ) exprimiert werden, zeigt nur PKC- $\theta$  (nicht aber die  
25 anderen Isoformen) die Fähigkeit die zentralen Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF-kappaB zu regulieren. Nach Stimulation des TZR und CD28 lokalisiert PKC- $\theta$  (nicht aber andere PKC isoformen) in sogenannten 'Lipid rafts' in das Zentrum der Immunologischen Synapse wobei es unmittelbar an der Übertragung des Aktivierungssignals vom TZR an weitere Zielmoleküle der T-Zelle (über  
30 Phosphorylierungen dieser Moleküle) bis hin zu Transkriptionsfaktoren beteiligt ist (*Baier-Bitterlich et al. 1996. Protein kinase C-theta isoenzyme selective stimulation of the transcription factor complex AP-1 in T lymphocytes. Mol. Cell. Biol. 16:1842-1850; Lin et al. 2000. Protein kinase C  $\theta$  participates in NF-kB*

activation induced by CD3-CD28 costimulation through selective activation of I $\kappa$ B kinase  $\beta$ . *Mol. Cell. Biol.* 20:2933-2940; Coudronniere et al. 2000. NF- $\kappa$ B activation induced by T cell receptor /CD28 costimulation is mediated by protein kinase C- $\theta$ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:3394-3399).

- 5 PKC- $\theta$  stellt aufgrund dieser engen Verknüpfung mit dem TZR Signalweg ein interessantes Molekül in der Suche nach neuen therapeutischen Ansätzen zur Regulierung der adaptiven Immunantwort dar.

Einen funktioneller Nachweis zur Schlüsselrolle dieses von PKC- $\theta$  in der T-Zellantwort konnte im besonderen durch die Generierung von sogenannten  
10 'knockout' Mäusen erbracht werden (Sun et al. 2000. PKC $\theta$  is required for TCR-induced NF-kappaB activation in mature but not immature T lymphocytes. *Nature* 404: 402-407; Pfeifhofer et al. 2003. Protein Kinase C theta affects calcium mobilization and NFAT cell activation in primary mouse T cells. *J. Exp. Med.* 197:1525-1535; Marsland et al. 2004. Protein Kinase C theta is critical for the  
15 development of in vivo T helper (TH)2 cell but not Th1 cell responses. *J. Exp. Med.* 200:181-189; Lin et al. 2000. Protein kinase C  $\theta$  participates in NF- $\kappa$ B activation induced by CD3-CD28 costimulation through selective activation of I $\kappa$ B kinase  $\beta$ . *Mol. Cell. Biol.* 20:2933-2940).

Diese Mäuse sind charakterisiert durch einen besonderen Phänotyp:

- 20 1) Verminderte Fähigkeit eine optimale T-Zellantwort auszuüben. T-Zellen zeigen einen stark nicht-reaktiven Phänotyp bis hin zur Immunsuppression.
- 2) Bei Stimulation der T-Zellen über den TZR ist die nachgeschaltete Aktivierung von Transkriptionsfaktoren stark vermindert. IL-2 als Schlüsselzytokin in der T-Zellantwort wird nur vermindert gebildet. Zusätzlich ist die Fähigkeit der T-  
25 Zellen zu proliferieren signifikant gehemmt.
- 3) Defekte betreffen nur reife T-Zellen, da unreife T-Zellen im Thymus einen normalen Phänotyp aufweisen.
- 4) Diese Tiere sind charakterisiert durch eine stark verminderte *in vivo* T-Zellantwort vom T Helfer (TH) Typ 2 (TH2 Antwort = charakterisiert z.B. durch

ein typisches TH2 Zytokin IL-4) gezeigt in TH2 Modellen zur Infektion mit Nematoden, Asthma Modellen und Hautentzündungsmodellen.

5) Diese Mäuse zeigten sonst einen normalen Phänotyp und sind nicht generell immunsupprimiert. Zudem ist die Fähigkeit zur Fortpflanzung nicht beeinträchtigt.

Aufgrund dieser besonderen Eigenschaften der knockout Maus ist zu erwarten, dass eine spezifische Hemmung von PKC- $\theta$  durch selektive Inhibitoren nur ein Arm der adaptiven Immunantwort hemmt (T-Zellen), während ein zweiter Arm des adaptiven Immunsystems, die B Zellen, nicht betroffen ist. Dies würde ein Vorteil gegenüber klassischen Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin A) bei der Therapie von entzündlichen Erkrankungen mit T-Zellbeteiligung (TH2-anhängige Erkrankungen [atopische Dermatitis, Asthma, etc] und aufgrund der zentralen Rolle von PKC- $\theta$  im TZR Signalweg auch TH1-Erkrankungen [Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, Transplantatabstoßung, entzündliche Darmerkrankungen etc]) in der Pathogenese darstellen.

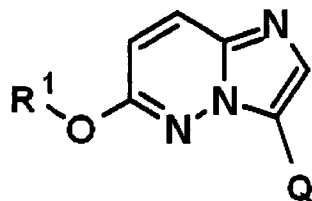
Aus einer einzigen Publikation (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 2249-2252.) von Astra Zeneca sind Pyrimidin-Derivate mit einem angehängten Imidazo[1,2b]pyridazin-Rest als Kinase-Inhibitoren bekannt. Diese Verbindungen unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen durch ihre Struktur, insbesondere am Imidazo[1,2b]pyridazin-Ring. Einzig Methoxy- und Trifluoroethoxy-Reste sind genannt. Ferner beinhalten auch alle in der WO2002/066481 (A1) von Astra Zeneca genannten Verbindungen einen Pyrimidin-Ring, der - synthetisch bedingt - direkt mit dem Imidazo[1,2b]pyridazin-Grundkörper verknüpft ist.

In WO 2006/015737 werden zwar mit der Formel IX Verbindungen beschrieben, die vom Grundgerüst den hier offenbarten ähneln, diese sind jedoch von der Wahl und Anzahl der Substituenten nicht vergleichbar.

WO 2005/041971 beschreibt ebenfalls Imidazo[1,2b]pyridazine ähnlich den hierin offenbarten Verbindungen. Es werden jedoch weder Beispiele expressis verbis aus dieser Substanzklasse offengelegt, noch wird ein Syntheseweg beschrieben, der die hinreichende Darstellung von Verbindungen aus dieser Substanzklasse erlaubt.

Es besteht nach wie vor ein großer Bedarf an wirkungsvollen Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen und auch zellproliferativen Erkrankungen.

Es wurde nun gefunden, dass oxo-substituierte Imidazo[1,2b]pyridazine der allgemeinen Formel I, ausgezeichnete PKC- $\theta$  Inhibitoren darstellen. Es handelt sich  
 5 dabei um Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in der

- Q für einen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht, welcher an beliebiger Position mit dem Imidazo[1,2b]pyridazin-rest verknüpft sein kann und welcher  
 10 gegebenenfalls unabhängig voneinander substituiert sein kann durch
- 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, Nitrogruppen oder Cyanogruppen
- 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylgruppen, welche gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxy und/oder 1-3 Halogen- oder Cyanogruppen und/oder 1-3 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxygruppen und/oder 1-3 COOR<sup>6</sup>-Gruppen und/oder 1-3 NHR<sup>6</sup>-Gruppen  
 15 und/oder 1-3 NHCOR<sup>6</sup>-Gruppen und/oder 1-3 N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-Gruppen substituiert oder durch 1-3 Ketogruppen unterbrochen sein können,
- 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fluoralkylgruppen, welche gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxy und/oder 1-3 gegebenenfalls fluorierte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxygruppen und/oder 1-3 COOR<sup>2</sup>-Gruppen substituiert sein können,
- 20 1-3 Pyrrolidingruppen,
- 1-3 (CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>-Gruppen, worin u für die Zahlen 1, 2 oder 3 steht,
- 1-3 R<sup>2</sup> -Gruppen,
- 1-3 O-CO-R<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 CO-O-R<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 CO-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-Gruppen,

1-3 NH-CO-R<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> -Gruppen,

5 1-3 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> -Gruppen,

1-3 NH-CONHR<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 OR<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 SO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> -Gruppen,

1-3 SO<sub>2</sub>-OR<sup>2</sup>-Gruppen,

10 1-3 SO<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-Gruppen,

1-3 NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> -Gruppen,

und/oder

1-3 SR<sup>2</sup> -Gruppen,

worin R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander

15 ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest oder

einen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest, der seinerseits optional 1-5 fach mit Hydroxyresten, Cyanogruppen, Phenylgruppen, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylresten, SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)-resten, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)-Resten, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)]<sub>2</sub>-Resten, und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxyresten substituiert ist

20

oder

einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest

darstellt

worin  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander entweder

für einen Rest  $R^2$ ,

für einen Aryl- oder Heteroarylrest, der seinerseits optional unabhängig voneinander 1-3-fach mit Hydroxyresten, Halogenatomen, Cyanogruppen und/oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxyresten substituiert sein kann,

einen Rest  $-(CH_2)_u-Q^5$  steht, in dem  $u$  für die Zahlen 1, 2 oder 3 steht und in dem  $Q^5$  für einen Aryl- oder Heteroarylrest, der seinerseits optional unabhängig voneinander 1-3-fach mit Hydroxyresten, Halogenatomen, Cyanogruppen und/oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxyresten substituiert sein kann,

wobei in der Aryl- oder Heteroarylgruppe vorliegende vicinale Hydroxygruppen auch mit Aldehyden oder Ketonen oder halogenierten Aldehyden oder halogenierten Ketonen kondensiert sein können,

und in der

$R^1$  für

einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest steht, der 1-3-fach mit  $-R^2$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^2$  substituiert sein kann, worin  $R^2$  die oben genannte Bedeutung und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die weiter unten genannte Bedeutung hat,

einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkenylrest steht, der 1-3-fach mit  $-R^2$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^2$  substituiert sein kann, worin  $R^2$  die oben genannte Bedeutung und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die weiter unten genannte Bedeutung hat,

einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkynylrest steht, der 1-3-fach mit  $-R^2$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^2$  substituiert sein kann, worin  $R^2$  die oben genannte Bedeutung und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die weiter unten genannte Bedeutung hat,

einen  $-(CH_2)_n-NR^3R^4$  Rest, wobei  $n$  eine Zahl 2-6 ist und worin  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen  $-COR^6$ -Rest, einen  $-SO_2R^2$ -Rest, oder einen  $C_1$ - $C_5$  Alkylrest stehen, der seinerseits optional 1-3-fach mit

einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-R^2$ , einer Gruppe  $-NHR^2$ , einer Gruppe  $-N(R^2)_2$ ,



einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-NR}^3\text{R}^4$  Rest,

wobei Z für eine Gruppe  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{NR}^2\text{-}$ ,  $-\text{CHR}^5\text{-}$  oder  $-\text{C(R}^5)_2\text{-}$  steht,

5 m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht, t für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht und worin  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die oben genannte Bedeutung hat,

und worin  $\text{R}^5$  für einen  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-Alkenyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-Alkinyl-}$ , einen Phenyl- oder einen  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-}$ rest steht,

einen  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{R}^8$  Rest, wobei n eine Zahl 1-6 ist und worin  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$

10 gemeinsam einen 3-7gliedrigen Ring bilden, wobei der 3-7gliedrige Ring ein weiteres Heteroatom enthalten kann und wobei der 3-7gliedrige Ring optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N(R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist oder durch 0-3 Ketogruppen unterbrochen ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CH)R}^7\text{R}^8$  Rest, wobei n,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^8$  Rest,

20 wobei t, m, Z,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-(CH)R}^7\text{R}^8$  Rest,

wobei t, m, Z,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^1$  Rest, wobei r eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^1$  für einen Piperidin oder Pyrrolidin-ring steht, wobei der Piperidin oder Pyrrolidin-ring optional

25 1-3 fach unabhängig voneinander mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N(R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-Y}^1$  Rest,

30 worin t, m, Z,  $\text{Y}^1$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^2$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^2$  für einen Morpholin-ring steht, wobei der Morpholin-ring optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z}-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^2$  Rest,  
wobei  $t, m, Z, \text{Y}^2$ , die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^3$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^3$  für einen Piperazin-ring steht, der am Stickstoffatom optional eine  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl- oder eine  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl-gruppe trägt,

wobei der Piperazin-ring optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z}-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^3$  Rest,  
wobei  $t, m, Z, \text{Y}^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^4$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^4$  für einen  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl-ring steht, der optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z}-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^4$  Rest,  
wobei  $t, m, Z, \text{Y}^4$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^5$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^5$  für einen Aryl oder Heteroaryl-ring steht, der optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$ , einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ , einer

Gruppe  $-SO_2N(R^2)_2$ , einer Gruppe  $-NHSO_2R^2$ , einer Gruppe  $-NHCOR^6$ , einer Gruppe  $-NHCONHR^6$  oder einer Gruppe  $-OR^2$  substituiert ist,

einen  $-(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^5$  Rest,

wobei  $t, m, Z, Y^5$  die oben genannte Bedeutung haben,

5 einen  $-(CH_2)_r-Y^6$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $Y^6$  für einen Rest



steht, der an beliebiger Stelle mit der  $(CH_2)_r$  - Gruppe verknüpft sein kann,

10 einen  $-(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^6$  Rest,

wobei  $t, m, Z, Y^6$  die oben genannte Bedeutung haben

in der Form der verschiedenen Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel I

sowie die Salze der Stereoisomere der allgemeinen Formel I mit  
15 physiologisch verträglichen Gegenionen.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl und Hexyl, zu verstehen.

20 Unter Fluoralkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, bei dem mindestens ein Wasserstoffatom durch ein Fluoratom ersetzt ist wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluorethyl, Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Perfluorpropyl und Perfluorisopropyl zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie  
25 beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy oder Decyloxy zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

5 Unter Alkynyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkynyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylenyl, Propin-1-yl, Propin-3-yl (Propargyl), But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, 3-Methyl-but-1-in-3-yl.

10 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht für einen 3 - 6 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyling, der gegebenenfalls ein oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten kann.

Eine Heteroatom ist ein mehrbindiges, von Kohlenstoff verschiedenes Atom, bevorzugt ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom.

15 Der Begriff „unabhängig voneinander“ bedeutet, dass mehrfache Substituenten verschieden voneinander sein können. Beispielsweise enthält die Verbindung 3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine einen mit zwei Halogenatomen substituierten Phenylring. Die Halogenatome sind aber verschieden voneinander (Fluor und Chlor).

20 In der allgemeinen Formel I, steht Q für einen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, welcher an beliebiger Position mit dem Imidazo[1,2b]pyridazin-rest verknüpft sein kann. Dabei ist es für den Fachmann klar, dass alle synthetisch zugänglichen, unter physiologischen Bedingungen stabilen Aryl- oder Heteroarylverbindungen gemeint sind.

25 Bevorzugte Reste Q sind die Phenyl-, Thiophenyl-, Biphenyl-, Furanyl-, Benzofuranyl-, Indolyl-, Pyridinyl-, Benzothiophenyl- und die Naphthalinyl-Gruppe.

30 Dem Fachmann ist klar, dass die in Q enthaltenen Aryl- oder Heteroarylgruppen in vielfacher Weise substituiert sein können. Bevorzugte Substituenten in Q sind Cyclopropylmethoxy-, Fluor, Chlor, Hydroxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Methyl-, Methoxy-, Pyrrolidinyl-, -CO-OCH<sub>3</sub>, -CO-CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder -NHCOCH<sub>3</sub>.

Die im Rest R<sup>6</sup> gegebenenfalls enthaltenen Aryl- oder Heteroarylgruppen können beispielsweise die o.g. Aryl- oder Heteroarylsysteme sein. Bevorzugt stehen die im Rest R<sup>6</sup> gegebenenfalls enthaltenen Aryl- oder Heteroarylgruppen für Phenyl-, Thiophenyl-, Biphenyl-, Furanyl-, Benzofuranyl-, Indolyl-, Pyridinyl-, Benzothio-  
5 phenyl- und die Naphthalinyl-Gruppe.

Ein bevorzugte Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird gebildet durch solche, bei denen R<sup>1</sup> steht für

3-Dimethylaminopropyl-

3-Diethylaminopropyl-

10 3-Piperidin-1-yl-propyl-

2-Dimethylaminoethyl-

2-Diethylaminoethyl-

1-Methylpiperidin-3-yl-methyl-

1-Methylpyrrolidin-2-yl-ethyl-

15 4-Diethylamino-1-methyl-butyl-

oder

3-(4-Methyl)piperazin-1-yl-propyl.

Ein weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird gebildet durch solche Verbindungen, bei denen R<sup>1</sup> steht für einen  
20  $-(CH_2)_n-NR^3R^4$  Rest, wobei n für 3 oder 4 steht und worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkylrest stehen.

Ein weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird gebildet durch solche Verbindungen, bei denen R<sup>1</sup> steht für einen  
25  $-(CH_2)_n-NR^7R^8$  Rest, wobei n für 3 oder 4 steht und worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam einen 5-7gliedrigen Ring bilden.

Dem Fachmann ist klar, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I in verschiedenen stereoisomeren Formen auftreten können. Es ist daher klar, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I alle derartigen stereoisomeren Verbindungen umfassen, insbesondere alle Enantiomeren und Diastereomeren,  
30 sowohl in reiner Form, als auch als Racemate. Der Begriff Stereoisomere umfaßt weiterhin auch alle möglichen Regioisomere und Tautomere (z.B. Keto-Enol-Tautomere), in denen die erfindungsgemäßen

Stereoisomere vorliegen können, die damit ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Salzen mit pharmakologisch unbedenklichen Kationen oder Anionen vorliegen, beispielsweise in der Form des Natriumsalzes, Kaliumsalzes, Magnesiumsalzes, Ammoniumsalzes, N-Methyl-glukaminsalzes, N,N-Dimethyl-glukaminsalzes, des Hydrochlorides, Sulfates, Nitrates, Phosphates, Pivalates, Maleates, Fumarates, Tartrates, Benzoates, Mesylates, Citrates oder Succinates.

Auch pharmakologisch unbedenkliche Derivate oder Prodrugs der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind von der Erfindung umfasst. Als Derivate oder Prodrugs werden beispielsweise Ester, Ether oder Amide der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder sonstige Verbindungen bezeichnet, die im Organismus zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisieren. Geeignete Verbindungen sind beispielsweise bei Hans Bundgaard (Herausg.), Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985, aufgeführt.

### **Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen**

Erfindungsgemäße Verbindungen sind als Kinase Inhibitoren, insbesondere der Tyrosin- und Serin/Threonin-Kinasen, geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem Inhibitoren der Protein Kinase C-Familie, wie beispielsweise PKC theta, delta, iota, alpha und zeta.

Ein Inhibitor einer Kinase kann daher einerseits zur Untersuchung der Funktionsmechanismen der Kinase, insbesondere der Erforschung einer Erkrankung, die auf einer Fehlfunktion der Kinase zurückgeht, eingesetzt werden. Aber auch eine auf die Fehlfunktion der Kinase zurückgehende Erkrankung kann mit dem Kinase Inhibitor behandelt oder verhindert werden.

Die Erfindung betrifft daher des Weiteren die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, insbesondere zur Inhibierung einer zellulären Kinase, vorzugsweise Kinasen der Protein Kinase (PK) Familie und hier besonders zur Inhibition von Kinasen der PKC Sub-Familie, ganz besonders zur Inhibition der PKC theta Kinase, bzw. zur Behandlung oder zur Prophylaxe einer

Erkrankung, welche mit der Überexpression oder Mutation einer zellulären Kinase, insbesondere einer solchen zellulären Kinase, einhergeht. Derartige Erkrankungen sind insbesondere entzündliche Erkrankungen, onkologische Erkrankungen und auto-immun Erkrankungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls zur Herstellung von Verbindungen zur Immunsuppression geeignet. Ganz besonders  
5 geeignet sind die erfindungsgemäße Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes Typ II, Asthma, Dermatitis, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Kontaktdermatitis, atopische Dermatitis, Kontaktallergie, Multiple Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen oder  
10 Transplantatabstoßungen. Die vorliegenden Verbindungen können darüber hinaus aber auch für die Modulierung einer Immunreaktion, beispielsweise nach erfolgter Transplantation zur Vermeidung einer Organabstoßung, eingesetzt werden.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung lässt sich herstellen, indem eine physiologisch wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung mit  
15 zumindest einem galenischen Hilfsstoff gemischt und zu einer gewünschten Darreichungsform hergerichtet wird.

Als physiologisch wirksame Dosis kommt beispielsweise eine Menge von 1 bis 1000 mg, insbesondere von 50 bis 500 mg, je Gabereinheit pro Tag für einen 75 kg schweren Menschen in Frage, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende  
20 Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die galenische Herrichtung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kann in fachüblicher Weise erfolgen. Als Gegenionen für ionische Verbindungen kommen beispielsweise  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$  oder Cyclohexylammonium, bzw.  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ , Acetat, Trifluoracetat, Propionat, Laktat, Oxalat, Malonat, Maleinat,  
25 Citrat, Benzoat, Salicylat usw. in Frage. Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro-) Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Salben Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder Lösungen zur Injektion (i.v., i.p., i.m., s.c.) oder Vernebelung (Aerosole), transdermale Systeme, sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-  
30 Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, sowie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des

osmotischen Drucks oder Puffer, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden. Als Hilfsstoffe sei Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Gummi arabicum, Titandioxid, Lactose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Zellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglycole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole, beispielsweise Glycerin, genannt. Bevorzugte Darreichungsformen sind zur topischen Applikation (Salben, transdermale Systeme, Pflaster, Verbände), zur oralen Applikation (Tabletten, Dragees, Säfte, Pulver) oder zur parenteralen Anwendung (Suspension, Injektion).

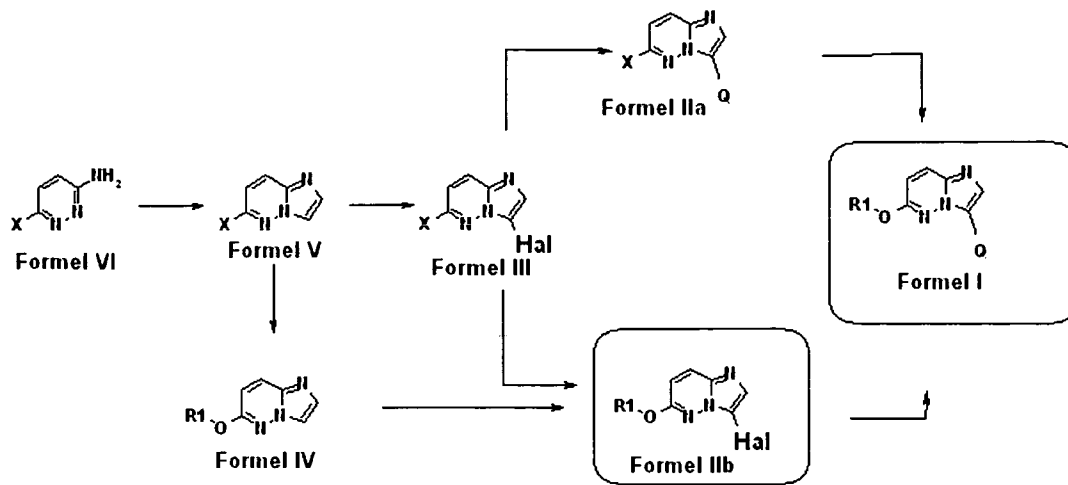
Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist dadurch herstellbar, dass mindestens ein erfindungsgemäß verwendeter Inhibitor in definierter Dosis mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und ggf. weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen mit definierter Inhibitorosis gemischt und zu der gewünschten Darreichungsform hergerichtet ist. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Schließlich betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung, welche mit der Überexpression einer zellulären Kinase einhergeht, wobei eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine physiologisch wirksame Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel I einer Person verabreicht wird, welche an der Erkrankung erkrankt ist oder zu erkranken droht.

#### **Herstellungsverfahren (Syntheschema):**

Die Erfindungen können durch das nachfolgend dargestellte Syntheschema hergestellt werden.

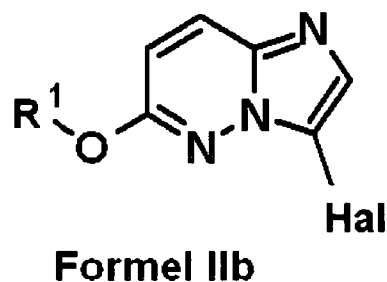
Die Erfindung betrifft daher weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung mit den folgenden Verfahrensstufen:





In der Syntheseübersicht haben R1 und Q die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen. Hal und X stehen für die Halogenatome Chlor, Brom und Iod.

Einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung stellt eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



- 5 worin R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 definierte Bedeutung hat und worin Hal für ein Chlor-, Brom- oder Iodatome steht.

- Bevorzugte Verbindungen der Formel IIb sind 3-Brom-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, [3-(3-Bromoimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amin, 3-Brom-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2b]pyridazin, [4-(3-Brom-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-dimethyl-amin, [4-(3-Brom-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amin, 3-Brom-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin und 3-Brom-6-phenoxy-imidazo[1,2b]pyridazin.
- 10  
15

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIb, mit einem Aryl- oder Heteroaryl-derivat in einer, gegebenenfalls metallkatalysierten, Kreuzkupplungsreaktion, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

- 5 Derartige Verfahren sind beispielsweise beschrieben in King, Yasuda: Topics Organomet Chem (2004) 6: 205-245.

### Beispiele

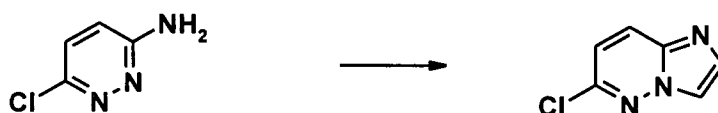
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird in den nachfolgenden Beispielen erläutert, ohne das die Beispiele limitierend sein sollen.

- 10 Die Benennung der mit ISIS/Draw 2.4 gezeichneten Verbindungen gemäß IUPAC-Nomenklatur erfolgte mit der Software AutoNom 2000 von der Firma MDL.

#### *Herstellung der Ausgangsmaterialien:*

##### **6-Chloro-imidazo[1,2-b]pyridazine**

15



20

5.0 g (38.6 mmol) 3-Amino-6-chloropyridazin wurden zusammen mit 4.7 mL (40 mmol) Chloracetaldehyd (55%ig in Wasser) in 15 mL n-Butanol für die Dauer von 5 Tagen auf 120 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens i. Vak. entfernt. Bei der abschließenden chromatographischen Reinigung an Kieselgel wurden 4.17 g (70%) des gewünschten Produktes in Form eines amorphen, weißen Feststoffes isoliert.

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, über Molekularsieb gelagert): δ = 7.06 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.92, (d, 1H); 7.96 (d, 1H) ppm.

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

5

478 mg (3.11 mmol) 6-Chloro-imidazo[1,2-b]pyridazine wurden unter Argon in 10 mL Chloroform vorgelegt und unter Eiskühlung mit 664 mg (3.73 mmol) *N*-Brom-Succuinimid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und Ethylacetat versetzt und nach Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei dem abschließenden Entfernen des Solvens i. Vak. wurde das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute in Form eines amorphen, weißen Feststoffes isoliert, der ohne weitergehende chromatographischen Reinigung in nachfolgende Reaktionen eingesetzt wurde.

10

15

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , über Molekularsieb gelagert):  $\delta = 7.12$  (d, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.90, (d, 1H) ppm.

**Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte:****Zwischenprodukt A : 3-Bromo-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine**

Variante 1:



25

1.36 g (5.18 mmol) 6-Chloro-imidazo[1,2-b]pyridazine wurden unter Argon in 40 mL Chloroform gelöst, mit 1.11 g (6.22 mmol, 1.2 eq.) *N*-Brom-Succinimid versetzt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt.

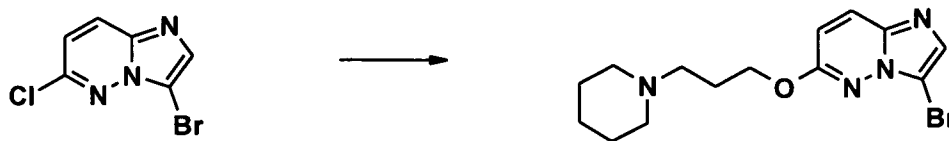
Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und nach Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen noch jeweils einmal mit gesättigter Natriumdithionit-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei der abschließenden chromatographischen Reinigung an Kieselgel wurden 1.08 g (61%) des gewünschten Produktes isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , über Molekularsieb gelagert):  $\delta = 1.98\text{-}2.14$  (m, 2H);  $2.45\text{-}2.64$  (m, 6H);  $3.75$  (m, 4H);  $4.48$  (m, 2H);  $6.71$  (d, 1H);  $7.60$  (s, 1H);  $7.77$  (d, 1H) ppm.

MS ( $\text{Cl}^+$ ):  $m/z = 341/343$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  100%

**Zwischenprodukt B : 3-Bromo-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine**

Variante 2:



20

Zu einer Suspension von 620 mg (25.8 mmol) Natriumhydrid in 30 mL Tetrahydrofuran werden unter Eisbadkühlung 3.7 g (25.8 mmol) 1-Piperidinpropanol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 15 Minuten gerührt, dann werden 3.0 g (12.9 mmol) 3-Bromo-6-chloro-imidazo[1,2-b]pyridazine in das Reaktionsgemisch gegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt.

Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit wenig gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und nach Zugabe von Wasser wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase

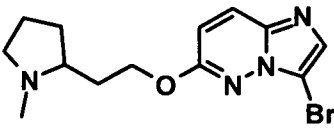
wurde noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei der abschließenden chromatographischen Reinigung an Kieselgel wurden 1.75 g (40%) des gewünschten Produktes isoliert.

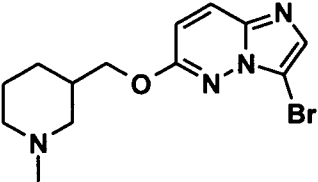
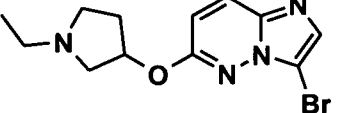
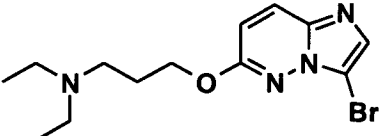
- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , über Molekularsieb gelagert):  $\delta = 1.98\text{-}2.14$  (m, 2H);  $2.45\text{-}2.64$  (m, 6H);  $3.75$  (m, 4H);  $4.48$  (m, 2H);  $6.71$  (d, 1H);  $7.60$  (s, 1H);  $7.77$  (d, 1H) ppm.

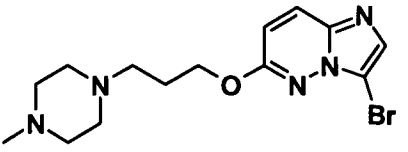
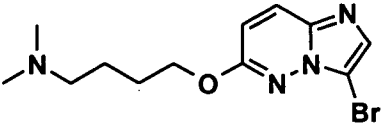
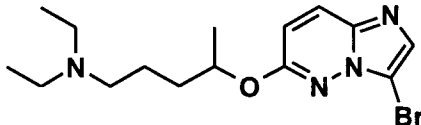
MS ( $\text{Cl}^+$ ):  $m/z = 341/343$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%

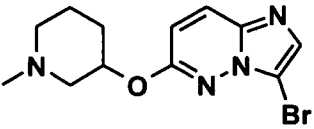
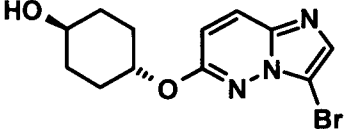
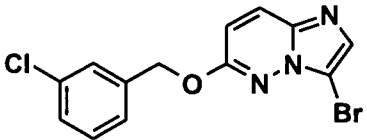
In analoger Weise wurden hergestellt:

10 Tabelle 1:

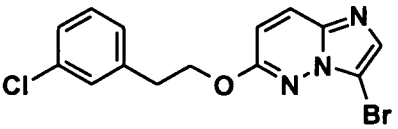
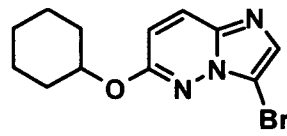
| Zwischenprodukt | Struktur und Name des Hauptisomers   | $^1\text{H-NMR}$   | Mol. Gewicht / MS (ESI) $[\text{M}+1]^+$                                      |
|-----------------|--|--|---|
| C               |  <p><b>3-Bromo-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</b></p> | <p>(<math>\text{CDCl}_3</math>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p><math>\delta =</math></p> <p><math>1.55 - 1.90</math> (m, 4H);</p> <p><math>2.07</math> (m, 1H);</p> <p><math>2.14 - 2.33</math> (m, 3H)</p> <p><math>2.38</math> (s, 3H);</p> <p><math>3.12</math> (m, 1H);</p> <p><math>4.46</math> (m, 2H);</p> <p><math>6.68</math> (d, 1H);</p> <p><math>7.58</math> (s, 1H);</p> <p><math>7.74</math> (d, 1H) ppm.</p> | <p>MW: 325.21</p> <p>MS (ES+) <math>[\text{M}+1]^+</math>: 325/327 (100%)</p> |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| D |  <p><b>3-Bromo-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</b></p>  | <p>(CDCl<sub>3</sub>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p>δ =</p> <p>1.12 (m, 1H);<br/> 1.62 - 1.95 (m, 4H);<br/> 2.01 (m, 1H);<br/> 2.23 (m, 1H)<br/> 2.32 (s, 3H);<br/> 2.82 (br s, 1H);<br/> 2.98 (br s, 1H);<br/> 4.18 (m, 2H);<br/> 6.66 (d, 1H);<br/> 7.59 (s, 1H);<br/> 7.77 (d, 1H) ppm.</p> | <p>MW:<br/>325.21</p> <p>MS<br/>(ES+)<br/>[M+1]<sup>+</sup>:<br/>325/327<br/>(100%)</p> |
| E |  <p><b>3-Bromo-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</b></p>      | <p>(CDCl<sub>3</sub>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p>δ =</p> <p>1.18 (t, 3H);<br/> 2.09 (m, 1H);<br/> 2.48 - 2.67 (m, 4H);<br/> 2.96 (m, 3H);<br/> 5.48 (m, 1H);<br/> 6.72 (d, 1H);<br/> 7.60 (s, 1H);<br/> 7.76 (d, 1H) ppm.</p>   | <p>MW:<br/>311.18</p> <p>MS<br/>(ES+)<br/>[M+1]<sup>+</sup>:<br/>311/313<br/>(100%)</p> |
| F |  <p><b>[3-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amine</b></p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p>δ =</p> <p>1.05 (t, 6H);<br/> 2.03 (m, 2H);<br/> 2.52 - 2.70 (m, 6H);<br/> 4.46 (m, 1H);<br/> 6.70 (d, 1H);<br/> 7.59 (s, 1H);<br/> 7.75 (d, 1H) ppm.</p>  | <p>MW:<br/>327.23</p> <p>MS<br/>(ES+)<br/>[M+1]<sup>+</sup>:<br/>327/329<br/>(100%)</p> |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| G |  <p>3-Bromo-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p>δ =</p> <p>2.05 (m, 2H);<br/> 2.33 (s, 3H);<br/> 2.45 - 2.65 (m, 10H);<br/> 4.46 (t, 2H);<br/> 6.69 (d, 1H);<br/> 7.58 (s, 1H);<br/> 7.75 (d, 1H) ppm.</p>                          | <p>MW:<br/>354.25</p> <p>MS<br/>(ES+)<br/>[M+1]<sup>+</sup>:<br/>354/35<br/>6 (62%);<br/>141<br/>(100%)</p> |
| H |  <p>[4-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-dimethyl-amine</p>       | <p>(CDCl<sub>3</sub>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p>δ =</p> <p>1.70 (m, 2H);<br/> 1.88 (m, 2H);<br/> 2.27 (s, 6H);<br/> 2.39 (m, 2H);<br/> 4.42 (t, 2H);<br/> 6.69 (d, 1H);<br/> 7.58 (s, 1H);<br/> 7.75 (d, 1H) ppm.</p>               | <p>MW:<br/>313.20</p> <p>MS<br/>(ES+)<br/>[M+1]<sup>+</sup>:<br/>313/31<br/>5 (53%);<br/>100<br/>(100%)</p> |
| I |  <p>[4-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine</p>     | <p>(CDCl<sub>3</sub>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p>δ =</p> <p>1.05 (m, 6H);<br/> 1.42 (d, 3H);<br/> 1.56 - 1.76 (m, 4H);<br/> 2.41 - 2.62 (m, 6H);<br/> 5.22 (m, 1H);<br/> 6.67 (d, 1H);<br/> 7.58 (s, 1H);<br/> 7.74 (d, 1H) ppm.</p> | <p>MW:<br/>355.28</p> <p>MS<br/>(ES+)<br/>[M+1]<sup>+</sup>:<br/>355/35<br/>7 (67%);<br/>160<br/>(100%)</p> |

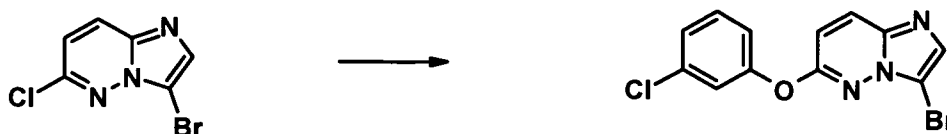
|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| J |  <p>3-Bromo-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | <p>(CDCl<sub>3</sub>, über Molekular-sieb gelagert):</p> <p>δ =</p> <p>1.64 - 1.82 (m, 2H); 1.86 - 2.04 (m, 2H);</p> <p>2.34 (s, 3H);</p> <p>2.45 (m, 2H);</p> <p>2.61 (m, 1H);</p> <p>2.82 (m, 1H);</p> <p>5.27 (m, 1H);</p> <p>6.77 (d, 1H);</p> <p>7.57 (s, 1H);</p> <p>7.76 (d, 1H) ppm.</p> | <p>MW: 311.18</p> <p>MS (ES+) [M+1]<sup>+</sup>: 311/313 (100%)</p> |
| K |   | <p>(DMSO-D<sub>6</sub>):</p> <p>δ =</p> <p>1.25 - 1.40 (m, 2H); 1.45 - 1.65 (m, 2H);</p> <p>1.77 - 1.93 (m, 2H);</p> <p>2.04 - 2.20 (m, 2H);</p> <p>3.48 (d, 1H);</p> <p>4.83 - 4.99 (m, 1H);</p> <p>6.86 (d, 1H);</p> <p>7.69 (s, 1H);</p> <p>7.98 (d, 1H) ppm.</p>                             | <p>MW: 312.17</p> <p>MS (ES+) [M+1]<sup>+</sup>: 312/314</p>        |
| L |   | <p>(DMSO-D<sub>6</sub>):</p> <p>δ =</p> <p>5.39 (s, 1H);</p> <p>6.99 (d, 1H);</p> <p>7.35 - 7.44 (m, 2H);</p> <p>7.48 - 7.50 (m, 1H);</p> <p>7.63 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.05 (d, 1H) ppm.</p>   | <p>MW: 338.6</p> <p>MS (ES+) [M+1]<sup>+</sup>: 340</p>             |



|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| M |  | (DMSO-D <sub>6</sub> ):<br>$\delta =$<br>3.10 (t, 2H); 4.53 (t, 2H); 6.89 (d, 1H);<br>7.25 - 7.32 (m, 3H);<br>7.52 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.00 (s, 1H) ppm.  | MW:<br>352.62<br><br>MS<br>(ES+)<br>[M+1] <sup>+</sup> :<br>354     |
| N |  | (DMSO-D <sub>6</sub> ):<br>$\delta =$<br>1.17 - 1.44 (m, 3H); 1.46 - 1.61 (m, 3H);<br>1.65 - 1.79 (m, 2H);<br>1.94 - 2.11 (m, 2H);<br>4.96 (septett, 1H);<br>6.87 (d, 1H);<br>7.68 (s, 1H);<br>7.98 (d, 1H) ppm. | MW:<br>296.17<br><br>MS<br>(ES+)<br>[M+1] <sup>+</sup> :<br>296/298 |

**Zwischenprodukt P : 3-Bromo-6-(3-chloro-phenoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine**

Variante 3:



5

10

In einer Schutzgasatmosphäre werden 5 g (21.5 mmol) 3-Bromo-6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine, 3 g (23.7 mmol) 3-Chlorphenol, 246 mg (0.27 mmol) Tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium, 500 mg *rac*-BINAP und 4.1 g Natrium-*tert*-butylat in einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 200 ml Tetrahydrofuran für 12 h bei 100 °C gerührt.

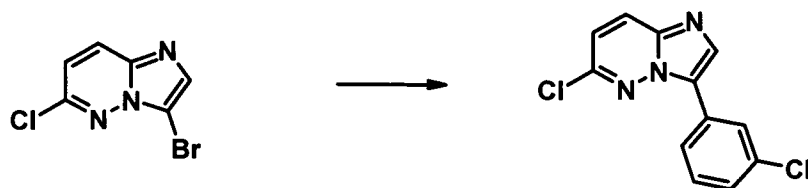
Anschließend wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase

wird zweimal mit verdünnter wässriger NaCl-Lösung und einmal mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei der abschließenden chromatographischen Reinigung an Kieselgel wurden 2.78 g (40%) des gewünschten Produktes isoliert.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.22 (d, 1H); 7.31-7.42 (m, 2H); 7.51 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.25 (d, 1H) ppm.

MS (ESI):  $m/z$  = 324/326  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Zwischenprodukt Q : 6-Chloro-3-(3-chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine**



10

Eine Mischung von 4.18 g (18 mmol) 3-Bromo-6-chloro-imidazo[1,2-b]pyridazine, 2.95 g (18.9 mmol) 3-Chlorophenylbromsäure, 0.83 g (0.72 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0) und 32,3 ml 2 M wässriger Natriumcarbonat-Lösung werden in 188 ml 1,4-Dioxan für 12 h unter zum Sieden erhitzt.

15

Das so erhaltenen Reaktionsgemisch wird mit ges. wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. wässriger Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Bei der abschließenden chromatographischen

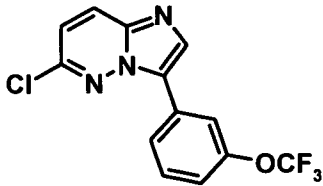
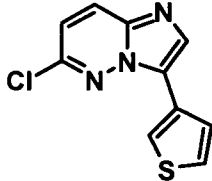
20 Reinigung an Kieselgel wurden 3.46 g (73%) des gewünschten Produktes isoliert.

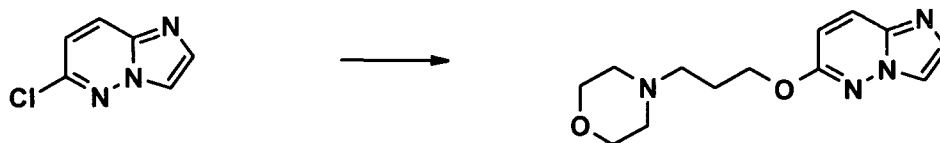
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.43 (d, 1 H); 7.44 (dd, 1H); 7.53 (t, 1H); 8.05 (dt, 1H); 8.16 (t, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.38 (s, 1H) ppm.

MS (ESI+):  $m/z$  = 264  $[\text{M}+\text{H}]^+$

In analoger Weise wurden hergestellt:

Tabelle 2:

| Zwischenprodukt | Struktur des Hauptisomers  | <sup>1</sup> H-NMR  | Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] <sup>+</sup>      |
|-----------------|--|---|---|
| R               |   | (DMSO-D <sub>6</sub> ): δ = 7.35 - 7.40 (m, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 8.11 (dt, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.42 (s, 1H) ppm. | MW: 313.67<br>MS (ES+) [M+1] <sup>+</sup> : 314 |
| S               |  | (DMSO-D <sub>6</sub> ): δ = 7.39 (d, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.78 (dd, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.32 (s, 1H) ppm.                    | MW: 235.7<br>MS (ES+) [M+1] <sup>+</sup> : 236  |

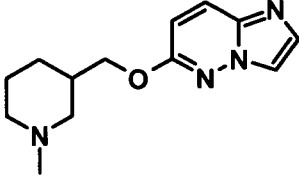
**Zwischenprodukt T : 6-(3-Morpholin-4-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine**

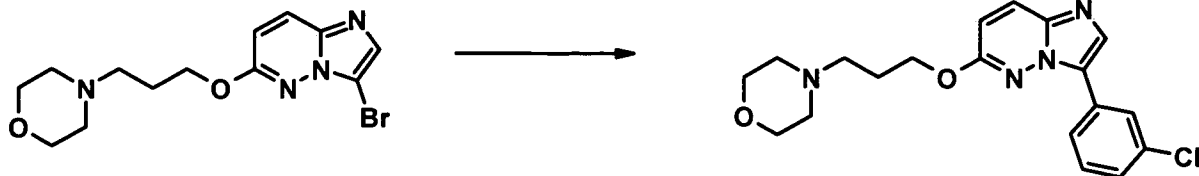
- 5 Zu einer Suspension von 1.04 g (26.05 mmol) Natriumhydrid in 18 mL Tetrahydrofuran werden unter Eisbadkühlung 3.8 g (26.05 mmol) 1-Morpholinopropanol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 15 Minuten gerührt, dann werden 2.0 g (13.02 mmol) 6-Chloro-imidazo[1,2-b]pyridazine in das Reaktionsgemisch gegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt.
- 10 Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und Ethylacetat versetzt und nach Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei der abschließenden
- 15 chromatographischen Reinigung an Kieselgel wurden 1.36 g (40%) des gewünschten Produktes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , über Molekularsieb gelagert):  $\delta$  = 2.04 (m, 2H); 2.51 (m, 6H); 3.74 (m, 4H); 4.37 (m, 2H); 6.67 (d, 1H); 7.60, (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.78 (d, 1H) ppm.

In analoger Weise wird hergestellt:

Tabelle 3:

| Zwischenprodukt | Struktur und Name des Hauptisomers   | <sup>1</sup> H-NMR   | Mol. Gewicht / MS (ESI) [M+1] <sup>+</sup> |
|-----------------|--|--|--|
| U               |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | (CDCl <sub>3</sub> , über Molekular-sieb gelagert):<br>δ =<br>1.12 (m, 1H);<br>1.6 - 1.92 (m, 4H);<br>1.99 (m, 1H);<br>2.22 (m, 1H);<br>2.31 (s, 3H);<br>2.81 (d, 1H);<br>2.97 (d, 1H);<br>4.18 (m, 2H);<br>6.67 (d, 1H);<br>7,58 (s, 1H);<br>7,71 (s, 1H);<br>7,78 (d, 1H) ppm. |  |

**Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte:****Variante A****Beispiel 1 : 3-(3-Chloro-phenyl)-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine**

5

1.08 g (3.17 mmol) 3-Bromo-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine wurden unter Argon in 20 mL Dimethoxyethan vorgelegt. Nacheinander wurden 544 mg (3.48 mmol, 1.1 eq.) *m*-Chlorphenylboronsäure, 364 mg (0.63 mmol, 0.2 eq.) Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) und 193 mg (0.63 mmol, 0.2 eq.) Tri-*o*-tolylphosphin sowie 4.8 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

10

Der Ansatz wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei der abschließenden chromatographischen Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel wurden 200 mg (17%) des gewünschten Produktes isoliert.

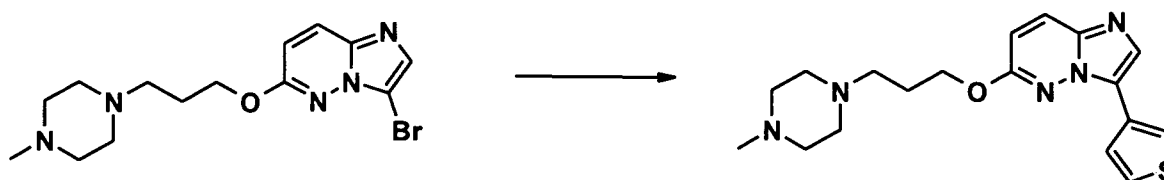
15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, über Molekularsieb gelagert): δ = 2.03 (m, 2H); 2.46 (m, 4H); 2.052 (m, 2H); 3.70 (m, 4H); 4.43 (m, 2H); 6.70 (d, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.89 (s, 1H); 8.19 (m, 1H) ppm.

20

Alternativ zu der vorab beschriebenen Reaktionsführung kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Endverbindungen auch parallelsynthetisch, beispielsweise in einem Syntheseautomaten erfolgen.

**Beispiel 2 : 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine**



In einer Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 48.8 mg (0.15 mmol) in 1 ml  
 5 eines Gemisches aus THF und DMF (1:1) zunächst eine Lösung von 38.4 mg (0.3  
 mmol) Thiophen-3-yl-boronsäure in 0.73 ml THF gegeben. Anschließend wurde ein  
 Gemisch aus 8.9 mg (0.02 mmol) 1,3-Bis-(2,6-dipropylphenyl)-imidazoliumchlorid und  
 9.6 mg (0.01 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)-palladium gelöst in 0.91 ml THF  
 zugegeben. Nach Zugabe von 147 mg (0.45 mmol) Cäsiumcarbonat gelöst in 0.25 ml  
 10 Wasser wurde das Reaktionsgemisch 12h bei 80°C geschüttelt. Nach Zugabe von 1 ml  
 Wasser und 3 ml Essigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch extrahiert. Die  
 organische Phase wird abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert.

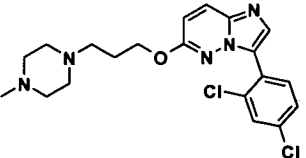
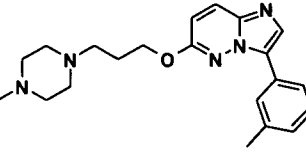
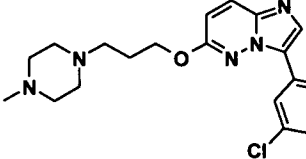
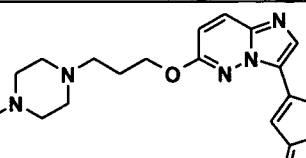
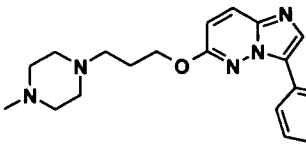
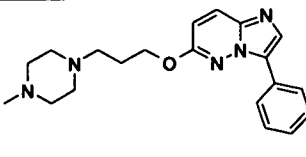
Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Es wurden 40  
 mg (75%) eines Feststoffes erhalten.

15 HPLC-MS (analytisch) des gereinigten Produktes:

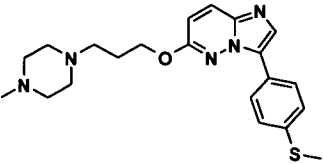
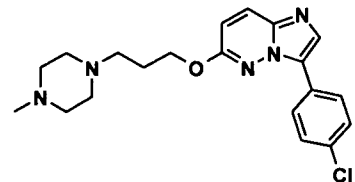
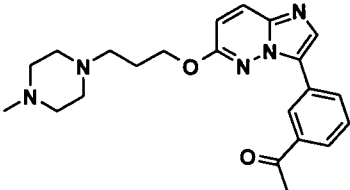
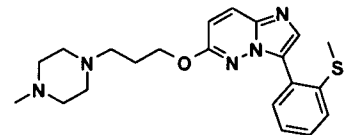
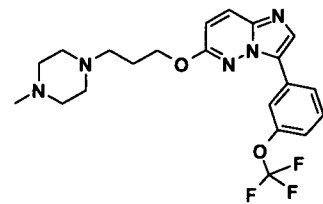
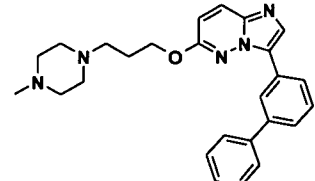
(Detektion: UV = 254 nM; Säule: Purospher STAR RP18e, 125x4mm, 5 µ (Merck KgGa,  
 Darmstadt); Flussmittel: A: H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, B: CH<sub>3</sub>CN/0.1% TFA, Gradient: 5 bis 95% B  
 in 10 min; Flussrate: 1ml/min):

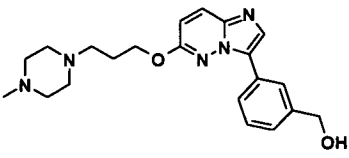
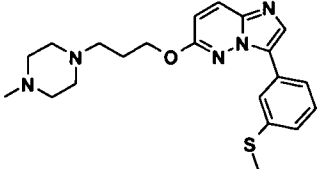
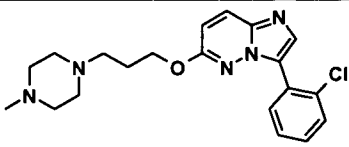
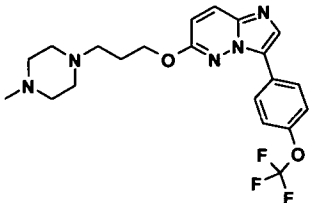
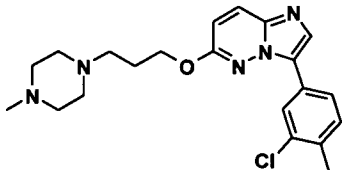
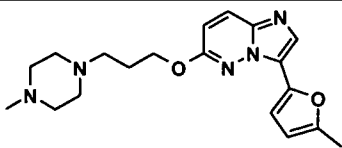
Retentionszeit des Produktes = 4.17 min; MS des Produktes: m/z = 358 ([M+H]<sup>+</sup>)

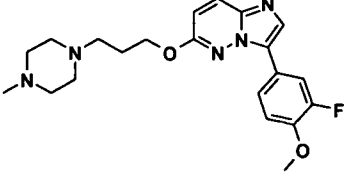
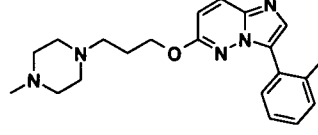
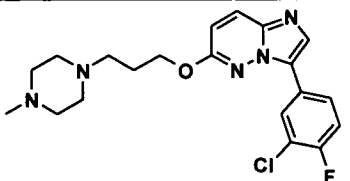
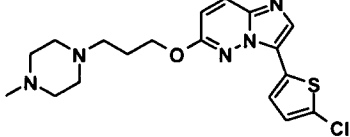
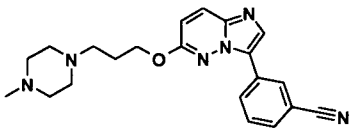
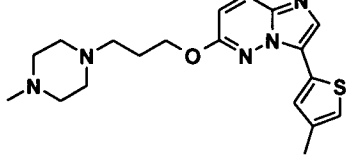
In der beschriebenen Weise werden hergestellt:

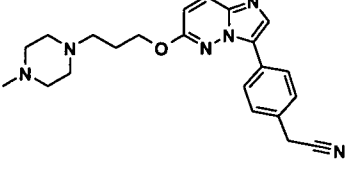
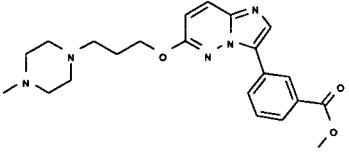
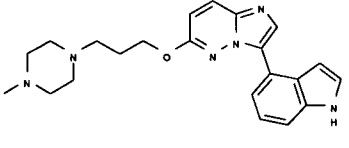
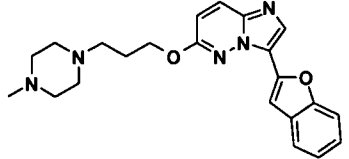
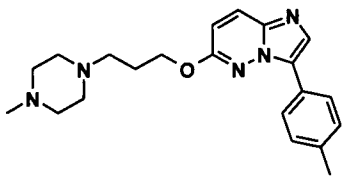
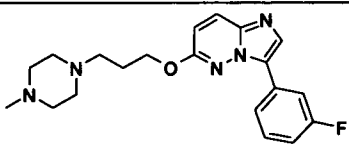
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions Zeit [min] | Mol. GW berechnet | Mol. GW gefunden |
|--------------|---|-----------------------|-------------------|------------------|
| 3            |  <p>3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 4.89                  | 419.0             | 420.0            |
| 4            |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                 | 4.67                  | 365.0             | 366.0            |
| 5            |  <p>3-(3-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 4.77                  | 385.0             | 386.0            |
| 6            |  <p>3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.15                  | 407.0             | 408.0            |
| 7            |  <p>3-(4-Fluoro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 4.39                  | 369.0             | 370.0            |
| 8            |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 4.32                  | 351.0             | 352.0            |

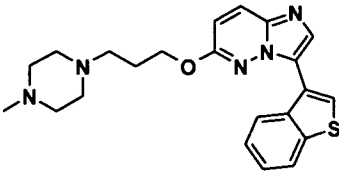
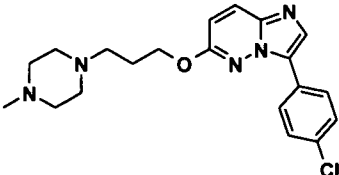
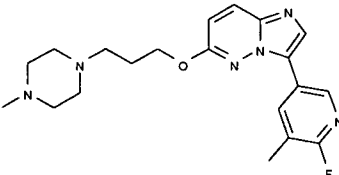
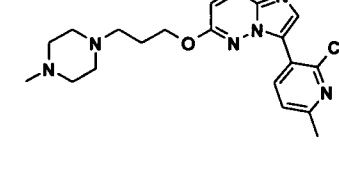
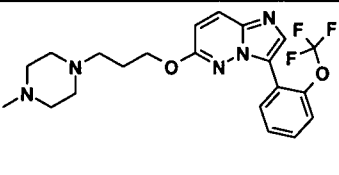
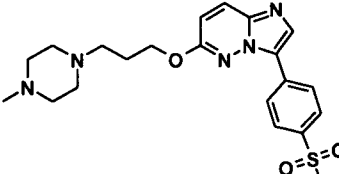


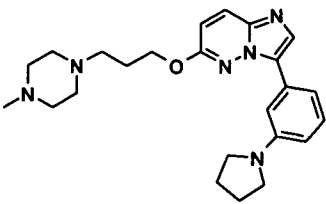
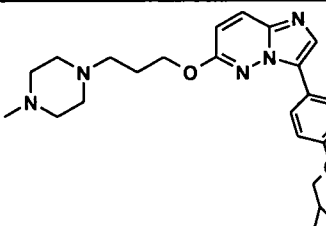
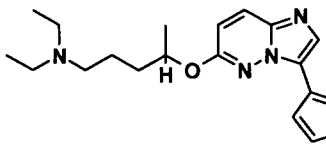
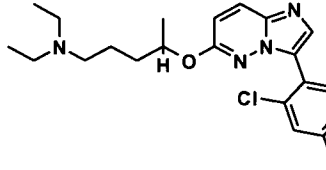
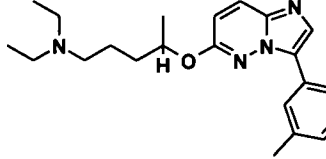
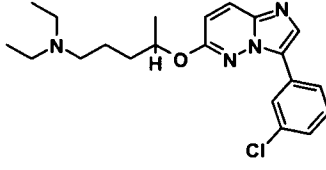
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 9            |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-<br/>3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazine</p>     | 4.85                     | 397.0                | 398.0               |
| 10           |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-<br/>piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.82                     | 385.0                | 386.0               |
| 11           |  <p>1-(3-{6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-<br/>propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-<br/>3-yl}-phenyl)-ethanone</p>    | 4.24                     | 393.0                | 394.0               |
| 12           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-<br/>3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazine</p>   | 4.57                     | 397.0                | 398.0               |
| 13           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-<br/>3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazine</p> | 5.17                     | 435.0                | 436.0               |
| 14           |  <p>3-Biphenyl-3-yl-6-[3-(4-methyl-piperazin<br/>-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                    | 5.42                     | 427.0                | 428.0               |

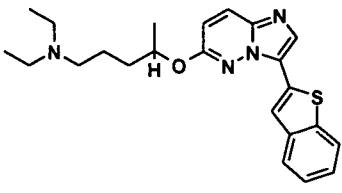
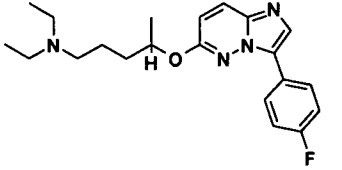
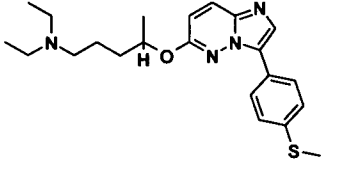
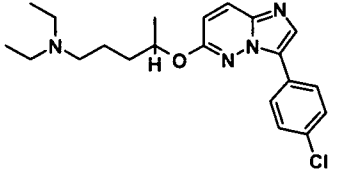
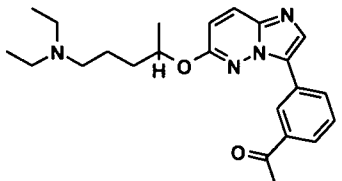
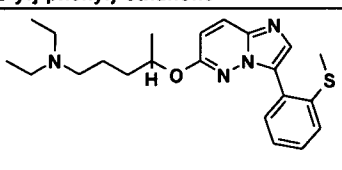
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 15           |  <p>3-(6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-phenyl-methanol</p>         | 3.84                     | 381.0                | 382.0               |
| 16           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 4.84                     | 397.0                | 398.0               |
| 17           |  <p>3-(2-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.5                      | 385.0                | 386.0               |
| 18           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.24                     | 435.0                | 436.0               |
| 19           |  <p>3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 4.97                     | 399.0                | 400.0               |
| 20           |  <p>3-(5-Methyl-furan-2-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>       | 3.54                     | 355.0                | 356.0               |

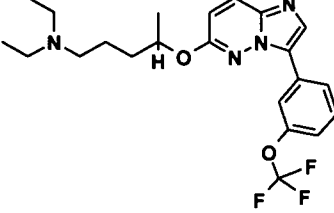
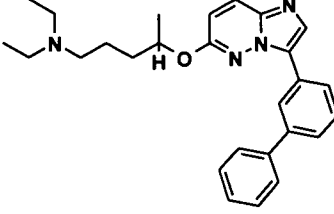
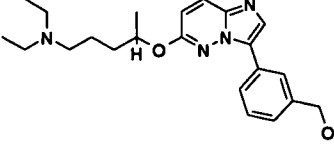
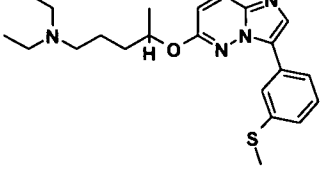
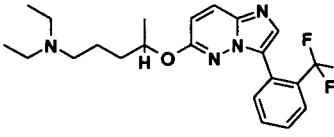
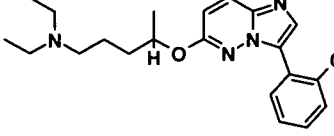
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 21           |  <p>3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.55                     | 399.0                | 400.0               |
| 22           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                     | 4.44                     | 365.0                | 366.0               |
| 23           |  <p>3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 4.84                     | 403.0                | 404.0               |
| 24           |  <p>3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 4.78                     | 391.0                | 392.0               |
| 25           |  <p>3-[6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile</p>        | 4.35                     | 376.0                | 377.0               |
| 26           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 4.59                     | 371.0                | 372.0               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 27           |  <p>(4-{6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-phenyl)-acetonitrile</p>     | 4.22                     | 390.0                | 391.0               |
| 28           |  <p>3-{6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-benzoic acid methyl ester</p> | 4.55                     | 409.0                | 410.0               |
| 29           |  <p>3-(1H-Indol-4-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                 | 4.28                     | 390.0                | 391.0               |
| 30           |  <p>3-Benzofuran-2-yl-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>               | 5.15                     | 391.0                | 392.0               |
| 31           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                       | 4.59                     | 365.0                | 366.0               |
| 32           |  <p>3-(3-Fluoro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.47                     | 369.0                | 370.0               |

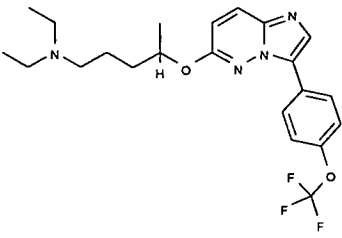
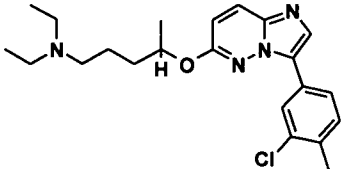
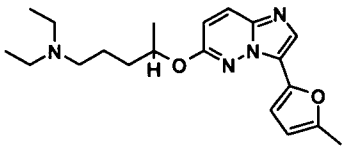
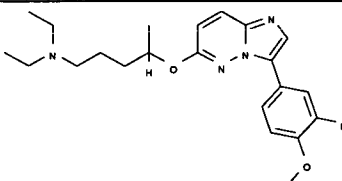
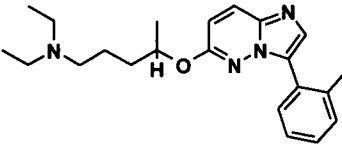
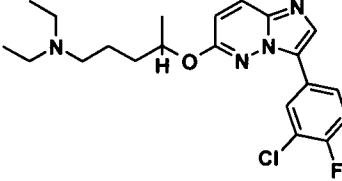
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 33           |  <p>3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>              | 4.94                     | 407.0                | 408.0               |
| 34           |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                  | 4.82                     | 385.0                | 386.0               |
| 35           |  <p>3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 4.22                     | 384.0                | 385.0               |
| 36           |  <p>3-(2-Chloro-6-methyl-pyridin-3-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 3.94                     | 400.0                | 401.0               |
| 37           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 4.94                     | 435.0                | 436.0               |
| 38           |  <p>3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>        | 4.5                      | 443.0                | 444.0               |

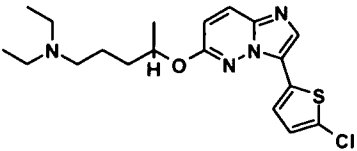
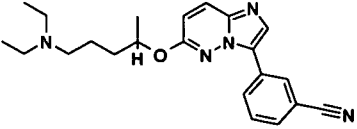
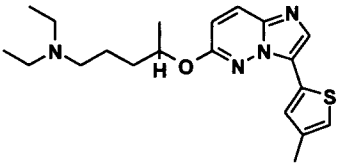
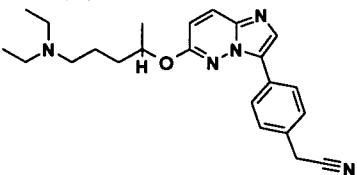
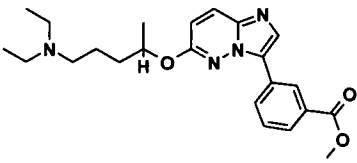
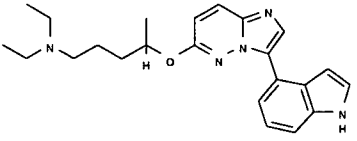
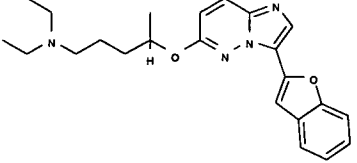
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 39           |  <p>6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 4.75                     | 420.0                | 421.0               |
| 40           |  <p>3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.17                     | 421.0                | 422.0               |
| 41           |  <p>Diethyl-[4-(3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-amine</p>                      | 5.15                     | 358.0                | 359.0               |
| 42           |  <p>{4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine</p>             | 5.78                     | 420.0                | 421.0               |
| 43           |  <p>Diethyl-[4-(3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-amine</p>                           | 5.53                     | 366.0                | 367.0               |
| 44           |  <p>{4-[3-(3-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine</p>                 | 5.7                      | 386.0                | 387.0               |

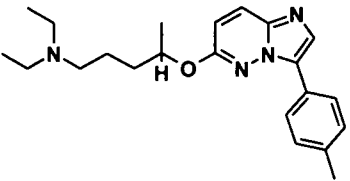
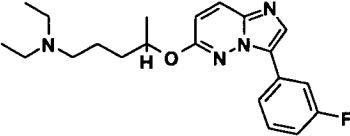
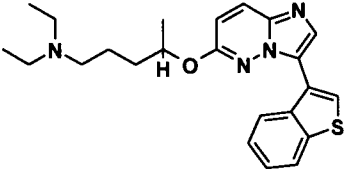
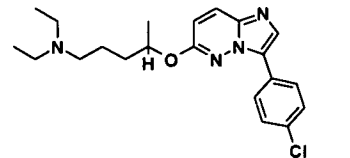
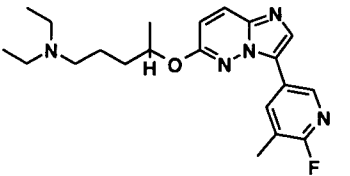
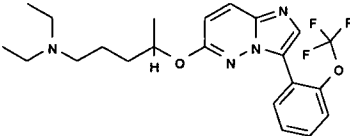
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 45           |  <p>[4-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine</p>        | 6.12                     | 408.0                | 409.0               |
| 46           |  <p>Diethyl-(4-[3-(4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p>            | 5.3                      | 370.0                | 371.0               |
| 47           |  <p>Diethyl-(4-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p>   | 5.72                     | 398.0                | 399.0               |
| 48           |  <p>[4-(3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine</p>          | 5.72                     | 386.0                | 387.0               |
| 49           |  <p>1-(3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-ethanone</p> | 5.07                     | 394.0                | 395.0               |
| 50           |  <p>Diethyl-(4-[3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p>  | 5.42                     | 398.0                | 399.0               |

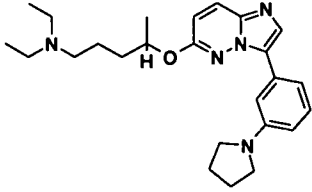
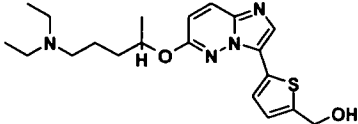
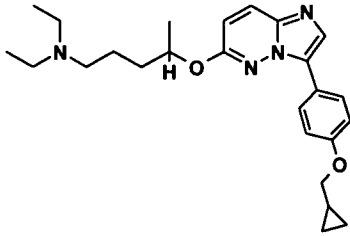
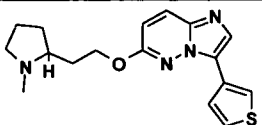
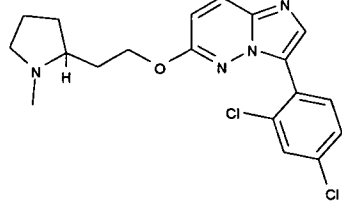
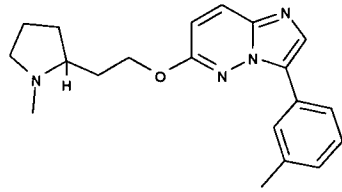
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 51           |  <p>Diethyl-4-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl]-amine</p>  | 6.07                     | 436.0                | 437.0               |
| 52           |  <p>[4-(3-Biphenyl-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine</p>               | 6.27                     | 428.0                | 429.0               |
| 53           |  <p>(3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-methanol</p>   | 4.59                     | 382.0                | 383.0               |
| 54           |  <p>Diethyl-4-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl]-amine</p>  | 5.69                     | 398.0                | 399.0               |
| 55           |  <p>Diethyl-4-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl]-amine</p> | 5.6                      | 420.0                | 421.0               |
| 56           |  <p>(4-[3-(2-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-diethyl-amine</p>         | 5.39                     | 386.0                | 387.0               |

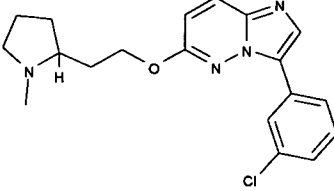
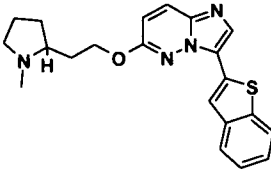
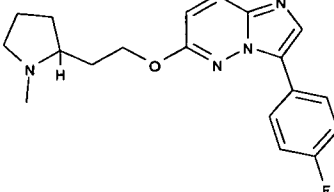
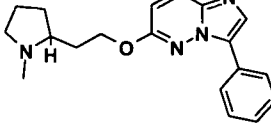
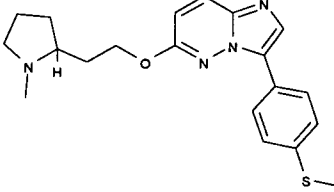
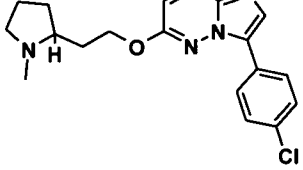


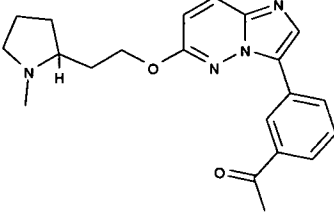
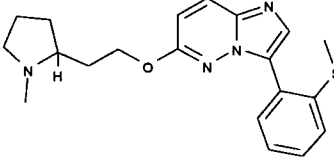
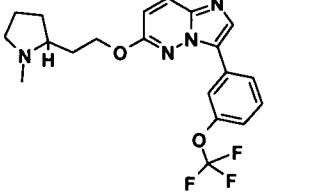
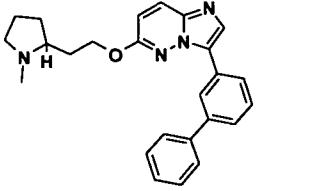
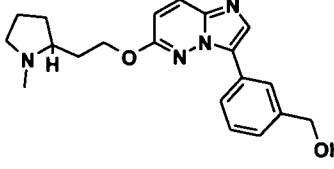
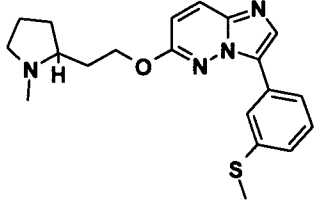
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 57           |  <p>Diethyl-(4-[3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p>   | 6.03                     | 436.0                | 437.0               |
| 58           |  <p>(4-[3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-diethyl-amine</p>    | 5.95                     | 400.0                | 401.0               |
| 59           |  <p>Diethyl-(4-[3-(5-methyl-furan-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p>        | 4.85                     | 356.0                | 357.0               |
| 60           |  <p>Diethyl-(4-[3-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p> | 5.42                     | 400.0                | 401.0               |
| 61           |  <p>Diethyl-(4-[3-(o-tolyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p>                   | 5.27                     | 366.0                | 367.0               |
| 62           |  <p>(4-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-diethyl-amine</p>  | 5.84                     | 404.0                | 405.0               |

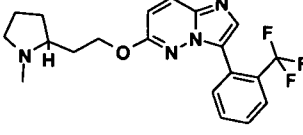
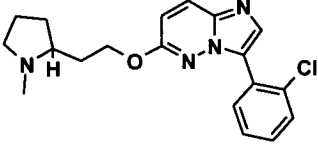
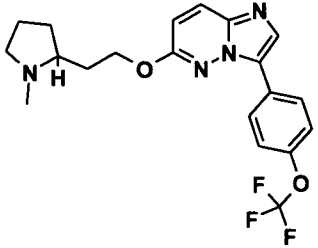
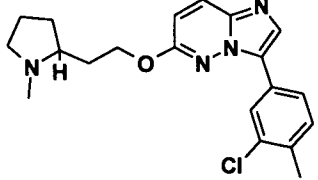
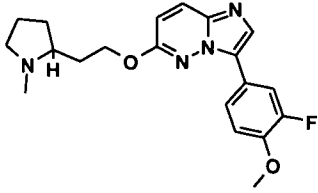
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 63           |  <p>{4-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}<br/>-diethyl-amine</p>          | 5.78                     | 392.0                | 393.0               |
| 64           |  <p>3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)<br/>-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile</p>                    | 5.27                     | 377.0                | 378.0               |
| 65           |  <p>Diethyl-{4-[3-(4-methyl-thiophen-2-yl)<br/>-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]<br/>-pentyl}-amine</p>          | 5.44                     | 372.0                | 373.0               |
| 66           |  <p>{4-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)<br/>-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-<br/>phenyl}-acetonitrile</p>    | 5.15                     | 391.0                | 392.0               |
| 67           |  <p>3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)<br/>-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic<br/>acid methyl ester</p> | 5.4                      | 410.0                | 411.0               |
| 68           |  <p>Diethyl-{4-[3-(1H-Indol-4-yl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine</p>                      | 5.12                     | 391.0                | 392.0               |
| 69           |  <p>{4-[3-Benzofuran-2-yl-imidazo[1,2-b]<br/>pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl<br/>-amine</p>                 | 6.07                     | 392.0                | 393.0               |

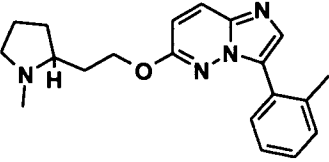
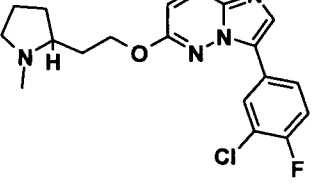
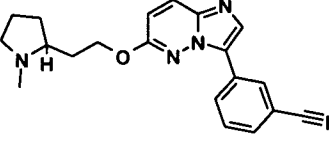
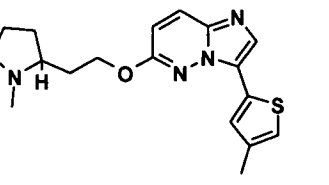
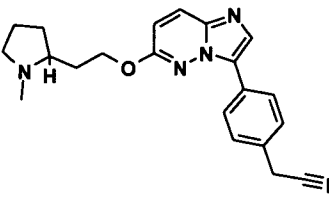
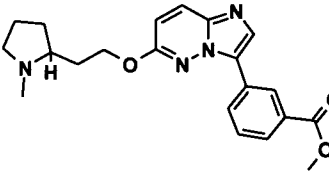
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 70           |  <p>Diethyl-[4-(3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-amine</p>                            | 5.53                     | 366.0                | 367.0               |
| 71           |  <p>Diethyl-[4-[3-(3-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl]-amine</p>                  | 5.42                     | 370.0                | 371.0               |
| 72           |  <p>[4-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine</p>              | 5.75                     | 408.0                | 409.0               |
| 73           |  <p>[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl]-diethyl-amine</p>                | 5.64                     | 386.0                | 387.0               |
| 74           |  <p>Diethyl-[4-[3-(6-fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl]-amine</p> | 5.17                     | 385.0                | 386.0               |
| 75           |  <p>Diethyl-[4-[3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl]-amine</p>      | 5.78                     | 436.0                | 437.0               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 76           |  <p>Diethyl-(4-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-amine</p>      | 5.75                     | 421.0                | 422.0               |
| 77           |  <p>{5-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-thiophen-2-yl}-methanol</p> | 8.97                     | 388.0                | 389.0               |
| 78           |  <p>(4-[3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl)-diethyl-amine</p>  | 6.0                      | 422.0                | 423.0               |
| 79           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>           | 4.5                      | 328.1                | 329.1               |
| 80           |  <p>3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 5.3                      | 390.1                | 391.1               |
| 81           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                 | 5.03                     | 336.2                | 337.2               |

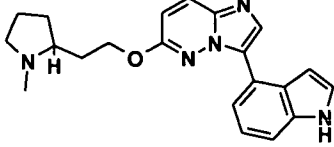
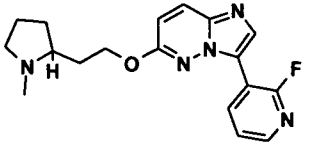
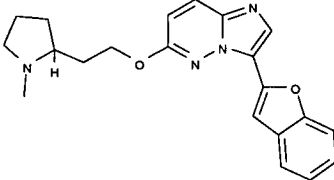
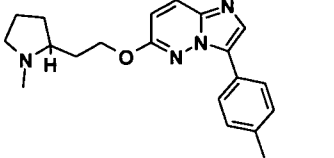
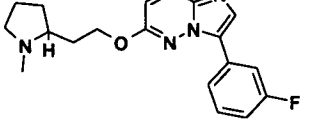
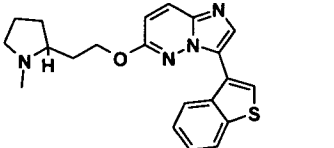
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 82           |  <p>3-(3-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>           | 5.17                     | 356.1                | 357.1               |
| 83           |  <p>3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>       | 5.65                     | 378.2                | 379.2               |
| 84           |  <p>3-(4-Fluoro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>          | 4.77                     | 340.2                | 341.2               |
| 85           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                    | 4.67                     | 322.2                | 323.2               |
| 86           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.24                     | 368.2                | 369.2               |
| 87           |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 5.22                     | 356.1                | 357.1               |

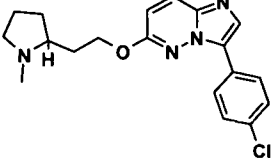
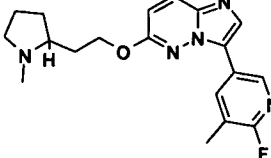
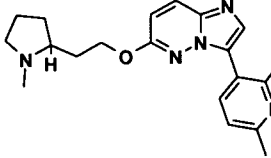
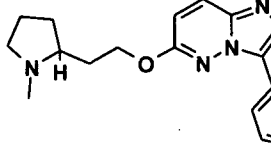
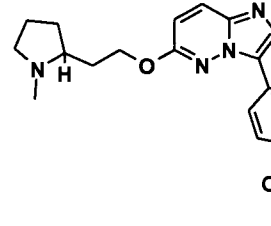
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 88           |  <p>1-(3-(6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-phenyl)-ethanone</p>    | 4.59                     | 364.2                | 365.2               |
| 89           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 4.9                      | 368.2                | 369.2               |
| 90           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.62                     | 406.2                | 407.2               |
| 91           |  <p>3-Biphenyl-3-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>              | 5.85                     | 398.2                | 399.2               |
| 92           |  <p>(3-(6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-phenyl)-methanol</p>    | 4.09                     | 352.2                | 353.2               |
| 93           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.2                      | 368.2                | 369.2               |

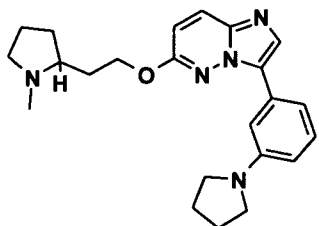
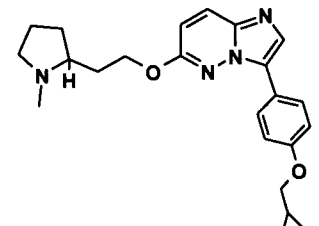
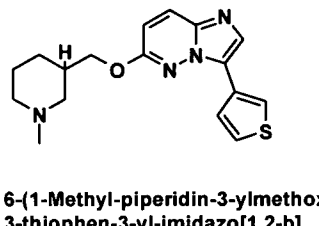
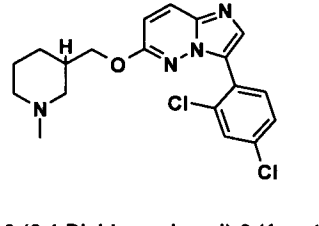
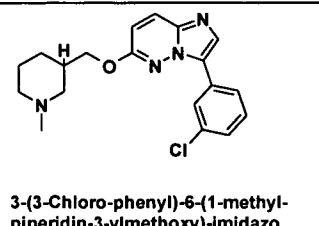
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 94           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.1                      | 390.2                | 391.2               |
| 95           |  <p>3-(2-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.84                     | 356.1                | 357.1               |
| 96           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.6                      | 406.2                | 407.2               |
| 97           |  <p>3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.47                     | 370.2                | 371.2               |
| 98           |  <p>3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.9                      | 370.2                | 371.2               |

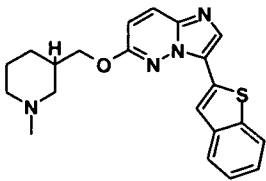
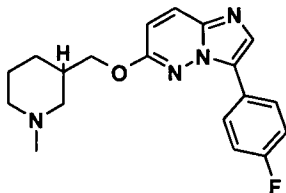
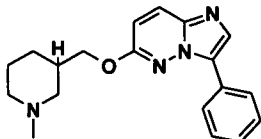
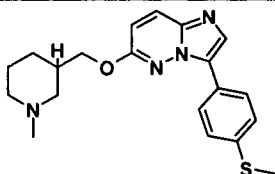
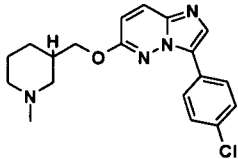
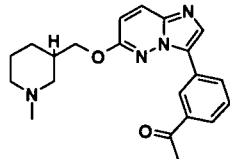
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 99           |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                           | 4.72                     | 336.2                | 337.2               |
| 100          |  <p>3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>        | 5.32                     | 374.1                | 375.1               |
| 101          |  <p>3-[6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile</p>                 | 4.7                      | 347.2                | 348.2               |
| 102          |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>        | 4.9                      | 342.2                | 343.2               |
| 103          |  <p>(4-[6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-acetonitrile</p>     | 4.62                     | 361.2                | 362.2               |
| 104          |  <p>3-[6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester</p> | 4.92                     | 380.2                | 381.2               |

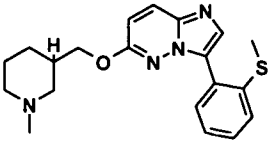
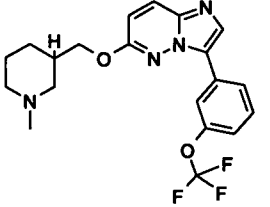
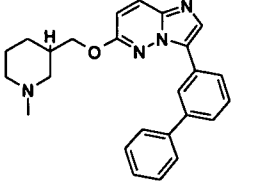
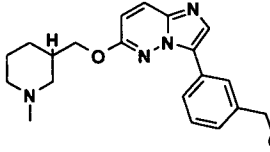
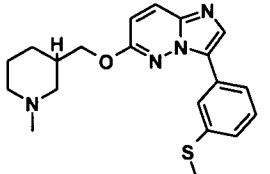
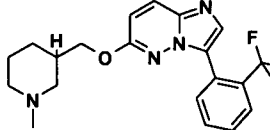


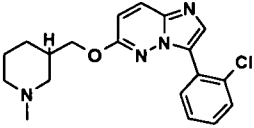
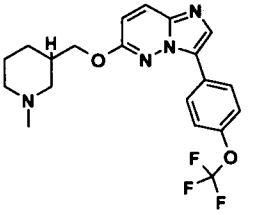
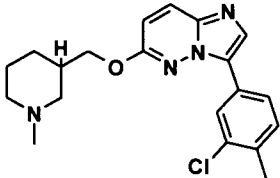
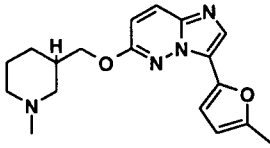
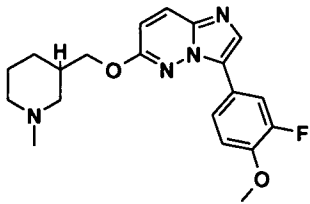
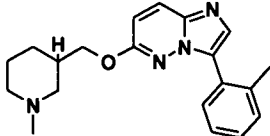
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 105          |  <p>3-(1H-Indol-4-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 4.55                     | 361.2                | 362.2               |
| 106          |  <p>3-(2-Fluoro-pyridin-3-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.02                     | 341.2                | 342.2               |
| 107          |  <p>3-Benzofuran-2-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 5.67                     | 362.2                | 363.2               |
| 108          |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>               | 5.05                     | 336.2                | 337.2               |
| 109          |  <p>3-(3-Fluoro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 4.87                     | 340.2                | 341.2               |
| 110          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.2                      | 378.2                | 379.2               |

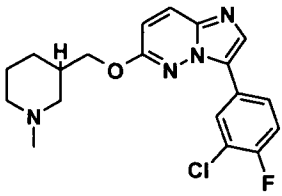
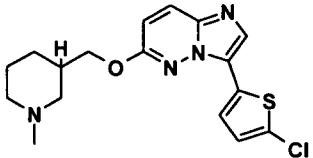
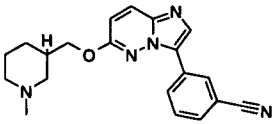
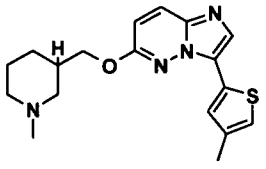
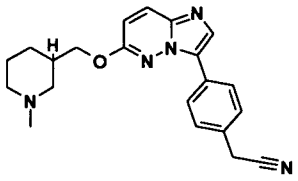
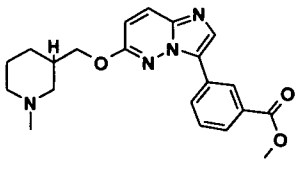
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 111          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.24                     | 356.1                | 357.1               |
| 112          |  <p>3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.62                     | 355.2                | 356.2               |
| 113          |  <p>3-(2-Chloro-6-methyl-pyridin-3-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.32                     | 371.2                | 372.2               |
| 114          |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.24                     | 406.2                | 407.2               |
| 115          |  <p>3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 4.62                     | 414.2                | 415.2               |

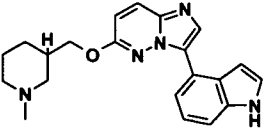
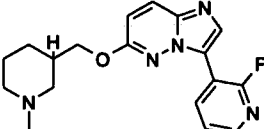
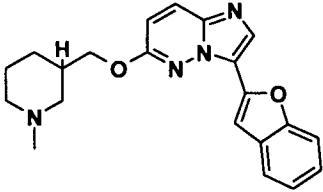
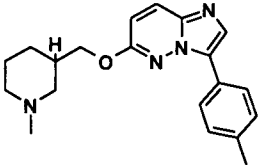
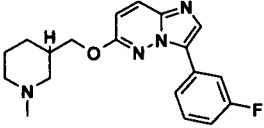
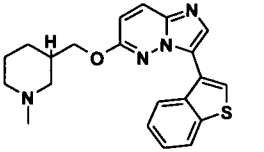
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 116          |  <p>6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.2                      | 391.2                | 392.2               |
| 117          |  <p>3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.5                      | 392.2                | 393.2               |
| 118          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                     | 4.64                     | 328.1                | 329.1               |
| 119          |  <p>3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>            | 5.47                     | 390.1                | 391.1               |
| 120          |  <p>3-(3-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.24                     | 356.1                | 357.1               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 121          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>       | 5.62                     | 378.2                | 379.2               |
| 122          |  <p>3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>           | 4.92                     | 340.2                | 341.2               |
| 123          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                     | 4.74                     | 322.2                | 323.2               |
| 124          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.28                     | 368.2                | 369.2               |
| 125          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 5.2                      | 356.1                | 357.1               |
| 126          |  <p>1-(3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-ethanone</p> | 4.69                     | 364.2                | 365.2               |

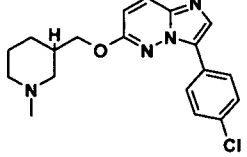
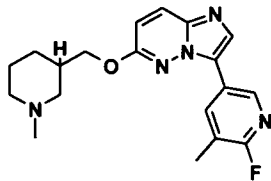
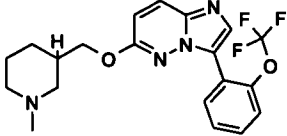
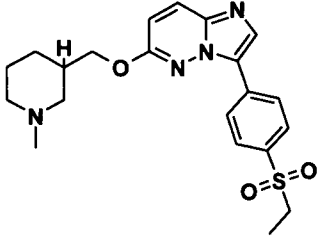
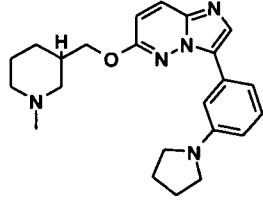
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 127          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-<br/>3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazine</p>    | 4.99                     | 368.2                | 369.2               |
| 128          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-<br/>3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-<br/>imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.7                      | 406.2                | 407.2               |
| 129          |  <p>3-Biphenyl-3-yl-6-(1-methyl-piperidin<br/>-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                    | 5.8                      | 398.2                | 399.2               |
| 130          |  <p>{3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-<br/>imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}<br/>-methanol</p>    | 4.25                     | 352.2                | 353.2               |
| 131          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-<br/>3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.28                     | 368.2                | 369.2               |
| 132          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-<br/>3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazine</p> | 5.17                     | 390.2                | 391.2               |

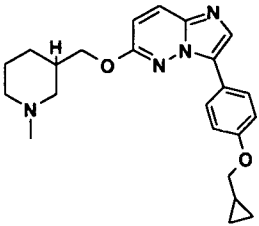
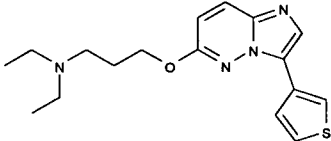
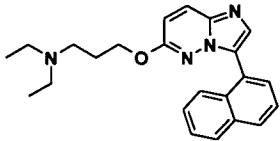
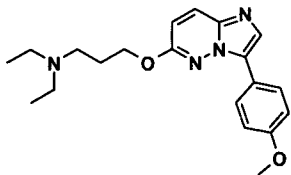
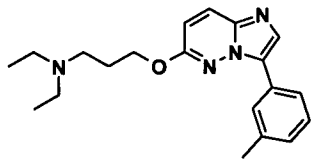
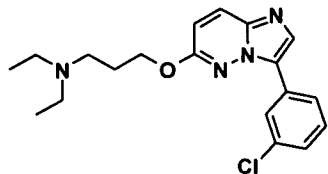
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 133          |  <p>3-(2-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.84                     | 356.1                | 357.1               |
| 134          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 5.74                     | 406.2                | 407.2               |
| 135          |  <p>3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 5.55                     | 370.2                | 371.2               |
| 136          |  <p>3-(5-Methyl-furan-2-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>       | 4.15                     | 326.2                | 327.2               |
| 137          |  <p>3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.9                      | 370.2                | 371.2               |
| 138          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                     | 4.89                     | 336.2                | 337.2               |

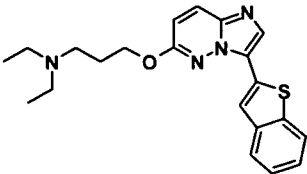
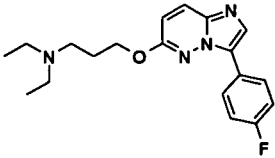
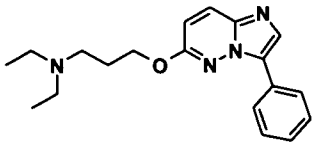
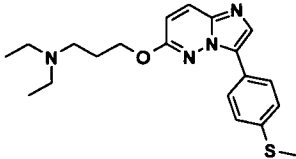
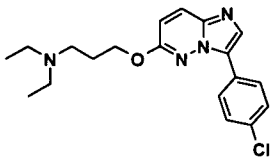
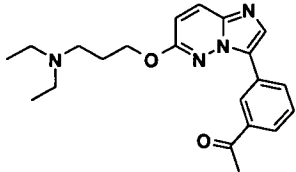
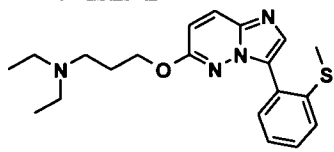
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 139          |  <p>3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>        | 5.4                      | 374.1                | 375.1               |
| 140          |  <p>3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>          | 5.27                     | 362.1                | 363.1               |
| 141          |  <p>3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile</p>                  | 4.7                      | 347.2                | 348.2               |
| 142          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>        | 5.03                     | 342.2                | 343.2               |
| 143          |  <p>{4-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile</p>     | 4.69                     | 361.2                | 362.2               |
| 144          |  <p>3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester</p> | 4.97                     | 380.2                | 381.2               |

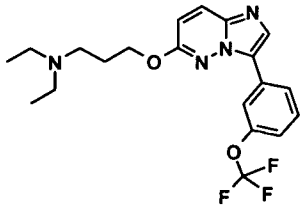
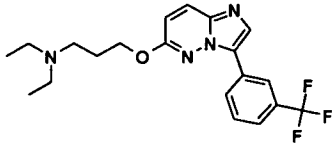
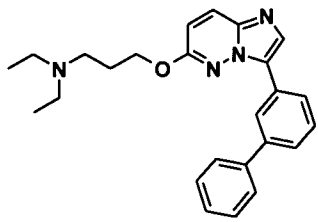
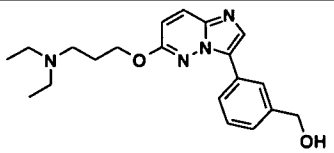
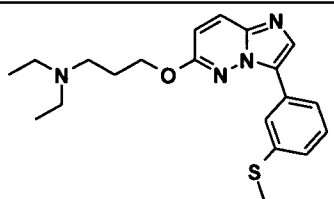
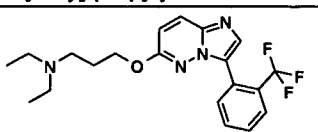
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 145          |  <p>3-(1H-Indol-4-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 4.55                     | 361.2                | 362.2               |
| 146          |  <p>3-(2-Fluoro-pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.17                     | 341.2                | 342.2               |
| 147          |  <p>3-Benzofuran-2-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 5.7                      | 362.2                | 363.2               |
| 148          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>               | 5.09                     | 336.2                | 337.2               |
| 149          |  <p>3-(3-Fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 4.85                     | 340.2                | 341.2               |
| 150          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.37                     | 378.2                | 379.2               |

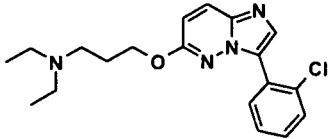
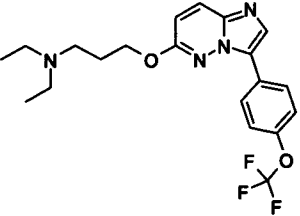
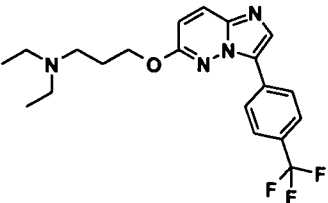
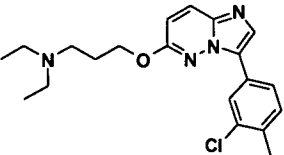
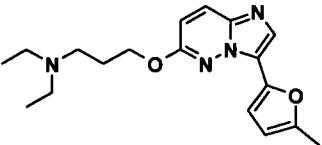
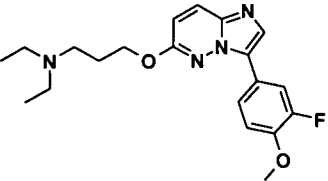


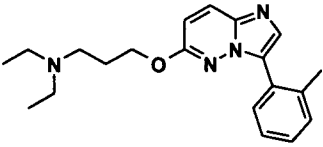
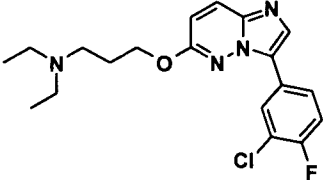
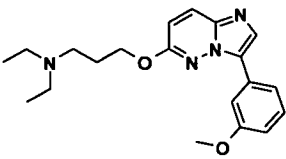
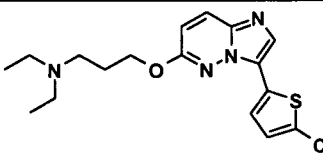
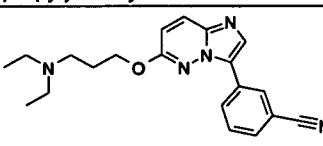
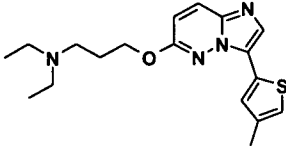
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 151          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.3                      | 356.1                | 357.1               |
| 152          |  <p>3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.8                      | 355.2                | 356.2               |
| 153          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 5.37                     | 406.2                | 407.2               |
| 154          |  <p>3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 4.67                     | 414.2                | 415.2               |
| 155          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 5.27                     | 391.2                | 392.2               |

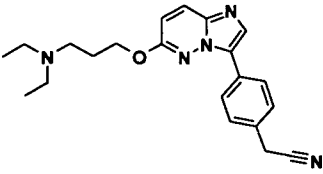
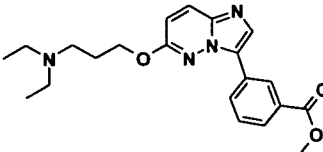
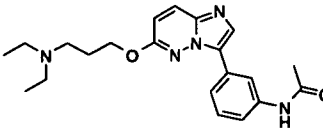
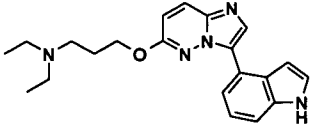
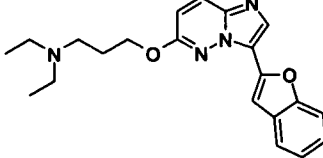
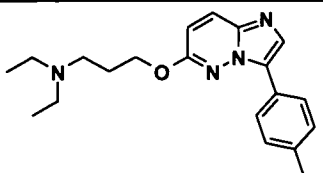
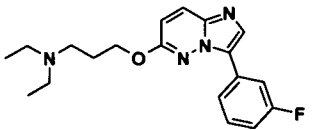
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 156          |  <p>3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.49                     | 392.2                | 393.2               |
| 157          |  <p>Diethyl-[3-(3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine</p>                  | 4.64                     | 330.0                | 331.0               |
| 158          |  <p>Diethyl-[3-(3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine</p>                | 5.24                     | 374.0                | 375.0               |
| 159          |  <p>Diethyl-[3-(3-(4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine</p>           | 4.9                      | 354.0                | 355.0               |
| 160          |  <p>Diethyl-[3-(3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine</p>                      | 5.12                     | 338.0                | 339.0               |
| 161          |  <p>{3-[3-(3-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine</p>            | 5.19                     | 358.0                | 359.0               |

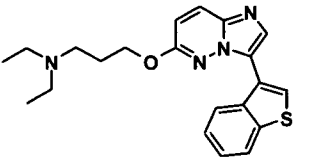
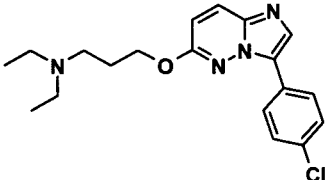
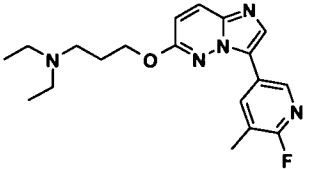
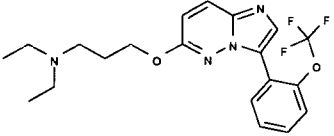
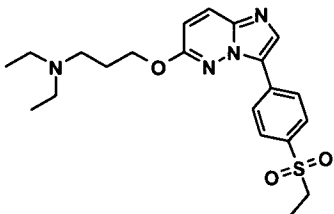
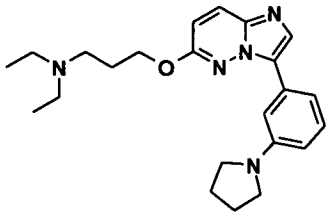
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 162          |  <p>[3-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amine</p>       |                          | 380.0                | 381.0               |
| 163          |  <p>Diethyl-(3-[3-(4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl)-amine</p>           | 4.94                     | 342.0                | 343.0               |
| 164          |  <p>Diethyl-[3-(3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine</p>                      | 4.74                     | 324.0                | 325.0               |
| 165          |  <p>Diethyl-(3-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl)-amine</p> | 5.24                     | 370.0                | 371.0               |
| 166          |  <p>{3-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine</p>         | 5.32                     | 358.0                | 359.0               |
| 167          |  <p>1-{3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-ethanone</p>        | 4.74                     | 366.0                | 367.0               |
| 168          |  <p>Diethyl-(3-[3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl)-amine</p> | 5.0                      | 370.0                | 371.0               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 169          |  <p>Diethyl-{3-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine</p>  | 5.62                     | 408.0                | 409.0               |
| 170          |  <p>Diethyl-{3-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine</p>   | 5.59                     | 392.0                | 393.0               |
| 171          |  <p>[3-(3-Biphenyl-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amine</p>               | 5.95                     | 400.0                | 401.0               |
| 172          |  <p>{3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol</p>           | 4.25                     | 354.0                | 355.0               |
| 173          |  <p>Diethyl-{3-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine</p>  | 5.22                     | 370.0                | 371.0               |
| 174          |  <p>Diethyl-{3-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine</p> | 5.22                     | 392.0                | 393.0               |

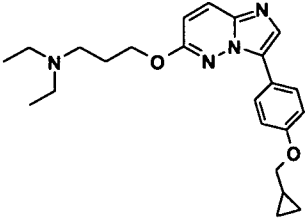
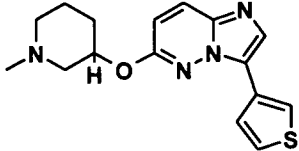
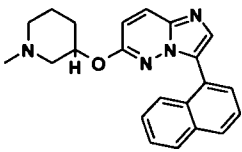
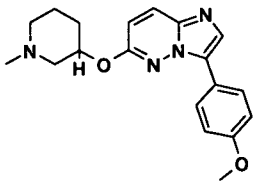
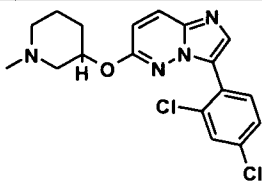
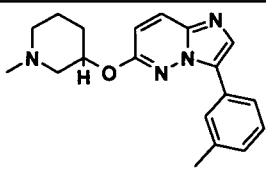
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 175          |  <p>{3-[3-(2-Chloro-phenyl)-imidazo<br/>[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}<br/>-diethyl-amine</p>            | 4.97                     | 358.0                | 359.0               |
| 176          |  <p>Diethyl-3-[3-(4-trifluoromethoxy-<br/>phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-<br/>6-yloxy]-propyl-amine</p>    | 5.77                     | 408.0                | 409.0               |
| 177          |  <p>Diethyl-3-[3-(4-trifluoromethyl-<br/>phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin<br/>-6-yloxy]-propyl-amine</p>    | 5.64                     | 392.0                | 393.0               |
| 178          |  <p>{3-[3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-<br/>imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-<br/>propyl}-diethyl-amine</p> | 5.59                     | 372.0                | 373.0               |
| 179          |  <p>Diethyl-3-[3-(5-methyl-furan-2-yl)<br/>-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-<br/>propyl-amine</p>        | 4.2                      | 328.0                | 329.0               |
| 180          |  <p>Diethyl-3-[3-(3-fluoro-4-methoxy-<br/>phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-<br/>6-yloxy]-propyl-amine</p>  | 5.02                     | 372.0                | 373.0               |

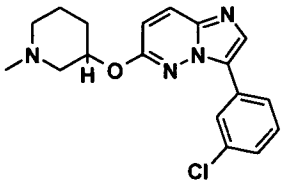
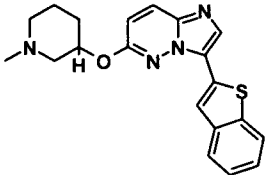
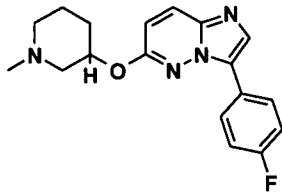
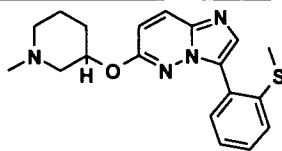
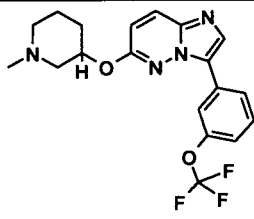
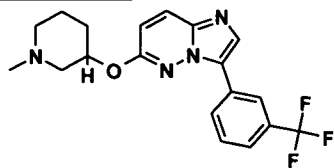
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 181          |  <p>Diethyl-[3-(3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine</p>                    | 4.84                     | 338.0                | 339.0               |
| 182          |  <p>{3-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine</p> | 5.44                     | 376.0                | 377.0               |
| 183          |  <p>Diethyl-[3-[3-(3-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl]-amine</p>         | 4.95                     | 354.0                | 355.0               |
| 184          |  <p>{3-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine</p> | 5.34                     | 364.0                | 365.0               |
| 185          |  <p>3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile</p>              | 4.75                     | 349.0                | 350.0               |
| 186          |  <p>Diethyl-[3-[3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl]-amine</p> | 5.1                      | 344.0                | 345.0               |

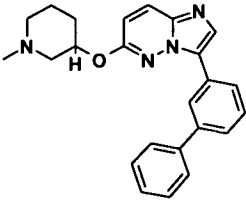
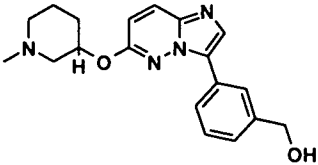
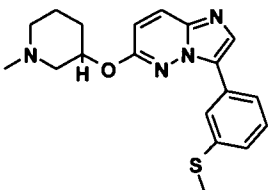
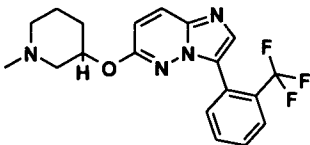
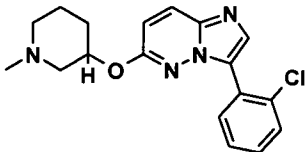
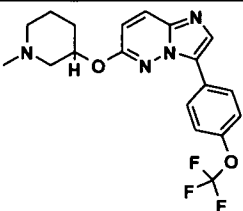
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 187          |  <p>{4-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile</p>     | 4.72                     | 363.0                | 364.0               |
| 188          |  <p>3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester</p> | 5.0                      | 382.0                | 383.0               |
| 189          |  <p>N-[3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl]-acetamide</p>      | 4.27                     | 381.0                | 382.0               |
| 190          |  <p>Diethyl-[3-[3-(1H-Indol-4-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl]-amine</p>        | 4.69                     | 363.0                | 364.0               |
| 191          |  <p>[3-(3-Benzofuran-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amine</p>        | 5.74                     | 364.0                | 365.0               |
| 192          |  <p>Diethyl-[3-(3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine</p>                | 5.05                     | 338.0                | 339.0               |
| 193          |  <p>Diethyl-[3-[3-(3-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl]-amine</p>      | 4.97                     | 342.0                | 343.0               |

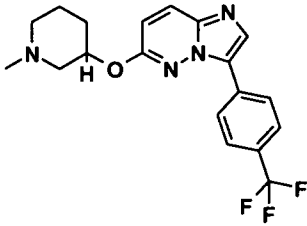
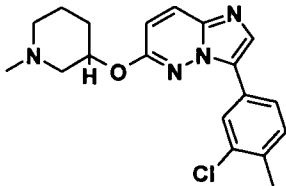
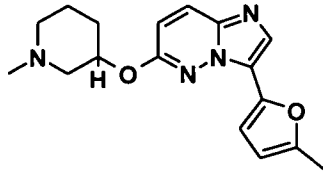
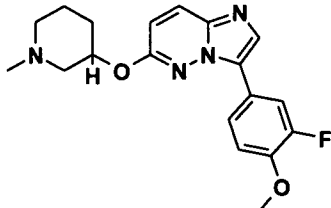
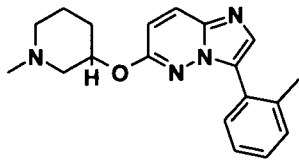
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 194          |  <p>[3-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amine</p>             | 5.44                     | 380.0                | 381.0               |
| 195          |  <p>{3-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine</p>                 | 5.32                     | 358.0                | 359.0               |
| 196          |  <p>Diethyl-{3-[3-(6-fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine</p> | 4.65                     | 357.0                | 358.0               |
| 197          |  <p>Diethyl-{3-[3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine</p>     | 5.44                     | 408.0                | 409.0               |
| 198          |  <p>{3-[3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine</p>       | 4.75                     | 416.0                | 417.0               |
| 199          |  <p>Diethyl-{3-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine</p>      | 5.22                     | 393.0                | 394.0               |

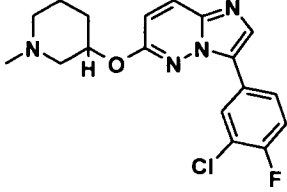
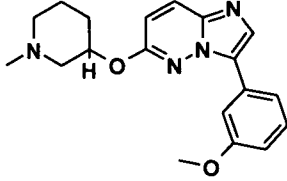
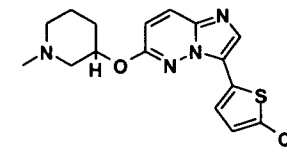
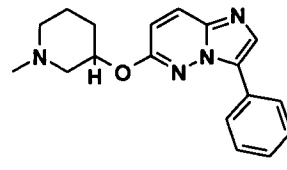
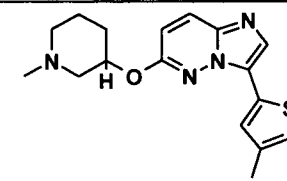


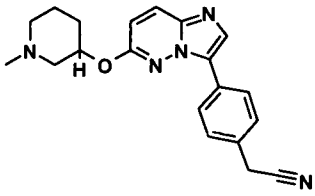
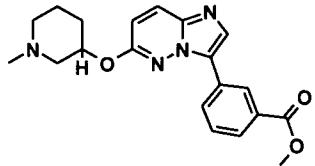
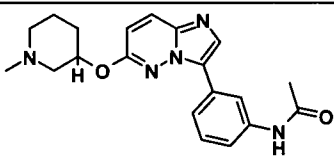
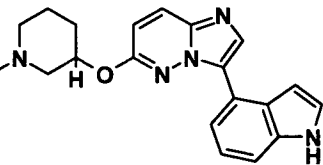
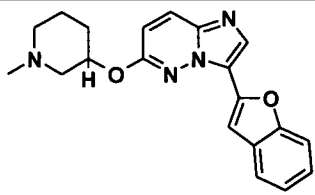
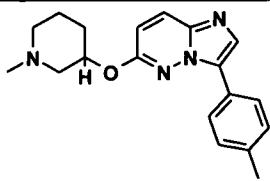
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 200          |  <p>{3-[3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine</p> | 5.69                     | 394.0                | 395.0               |
| 201          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                    | 4.42                     | 314.0                | 315.0               |
| 202          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                 | 5.05                     | 358.0                | 359.0               |
| 203          |  <p>3-(4-Methoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.72                     | 338.0                | 339.0               |
| 204          |  <p>3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>          | 5.34                     | 376.0                | 377.0               |
| 205          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                        | 4.92                     | 322.0                | 323.0               |

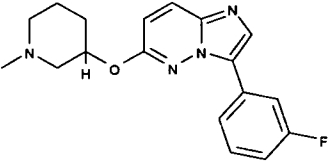
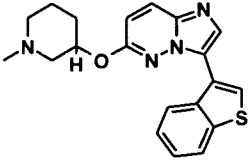
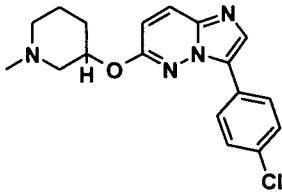
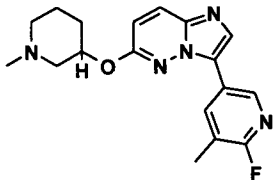
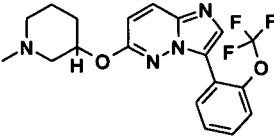
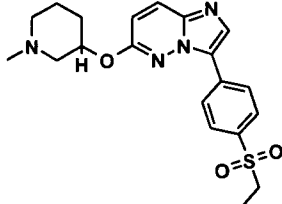
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 206          |  <p>3-(3-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 5.0                      | 342.0                | 343.0               |
| 207          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 5.6                      | 364.0                | 365.0               |
| 208          |  <p>3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>            | 4.75                     | 326.0                | 327.0               |
| 209          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 4.78                     | 354.0                | 355.0               |
| 210          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.47                     | 392.0                | 393.0               |
| 211          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.42                     | 376.0                | 377.0               |

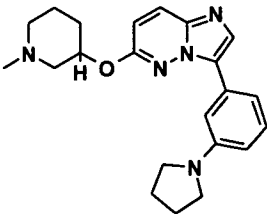
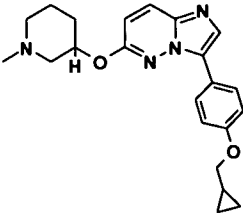
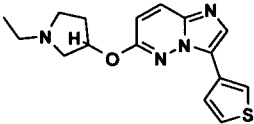
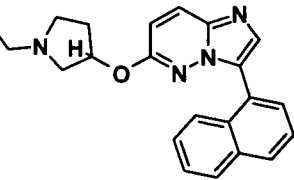
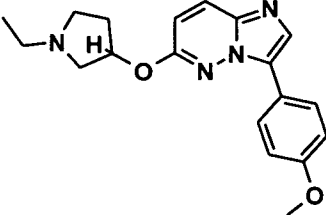
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 212          |  <p>3-Biphenyl-3-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                 | 5.78                     | 384.0                | 385.0               |
| 213          |  <p>{3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol</p>       | 4.05                     | 338.0                | 339.0               |
| 214          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.05                     | 354.0                | 355.0               |
| 215          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.03                     | 376.0                | 377.0               |
| 216          |  <p>3-(2-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>           | 4.75                     | 342.0                | 343.0               |
| 217          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.62                     | 392.0                | 393.0               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 218          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-<br/>3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-<br/>imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.5                      | 376.0                | 377.0               |
| 219          |  <p>3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-<br/>(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-<br/>imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.4                      | 356.0                | 357.0               |
| 220          |  <p>3-(5-Methyl-furan-2-yl)-6-<br/>(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-<br/>imidazo[1,2-b]pyridazine</p>       | 3.97                     | 312.0                | 313.0               |
| 221          |  <p>3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-<br/>(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-<br/>imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.82                     | 356.0                | 357.0               |
| 222          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-<br/>o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                          | 4.62                     | 322.0                | 323.0               |

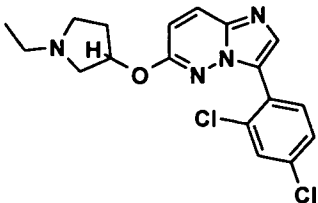
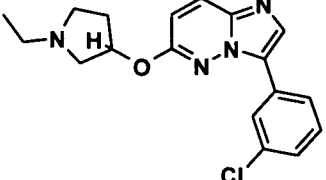
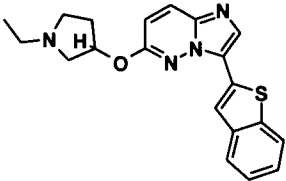
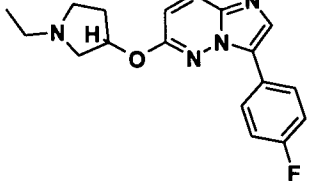
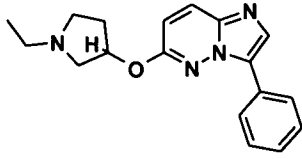
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 223          |  <p>3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.25                     | 360.0                | 361.0               |
| 224          |  <p>3-(3-Methoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 4.75                     | 338.0                | 339.0               |
| 225          |  <p>3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.15                     | 348.0                | 349.0               |
| 226          |  <p>3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile</p>       | 4.57                     | 333.0                | 334.0               |
| 227          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.89                     | 328.0                | 329.0               |

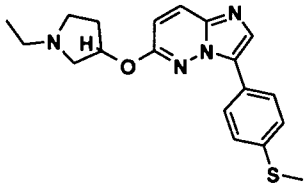
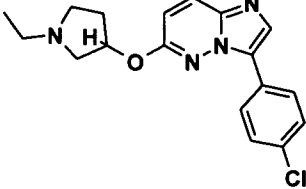
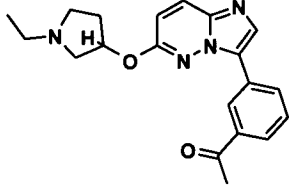
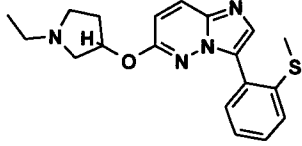
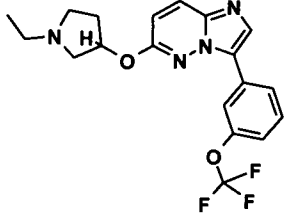
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 228          |  <p>{4-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile</p>     | 4.52                     | 347.0                | 348.0               |
| 229          |  <p>3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester</p> | 4.82                     | 366.0                | 367.0               |
| 230          |  <p>N-[3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl]-acetamide</p>     | 4.1                      | 365.0                | 366.0               |
| 231          |  <p>3-(1H-Indol-4-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>               | 4.47                     | 347.0                | 348.0               |
| 232          |  <p>3-Benzofuran-2-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>               | 5.62                     | 348.0                | 349.0               |
| 233          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                       | 4.92                     | 322.0                | 323.0               |

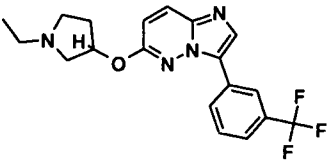
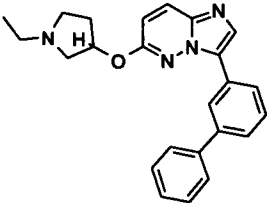
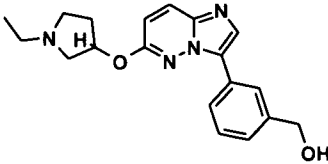
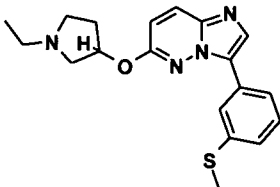
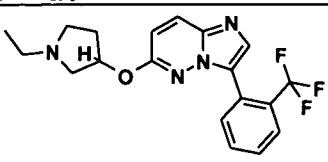
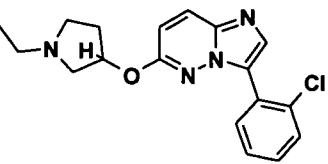
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 234          |  <p>3-(3-Fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                  | 4.67                     | 326.0                | 327.0               |
| 235          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>              | 5.24                     | 364.0                | 365.0               |
| 236          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                  | 5.15                     | 342.0                | 343.0               |
| 237          |  <p>3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.49                     | 341.0                | 342.0               |
| 238          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 5.24                     | 392.0                | 393.0               |
| 239          |  <p>3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>        | 4.57                     | 400.0                | 401.0               |

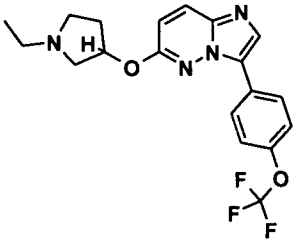
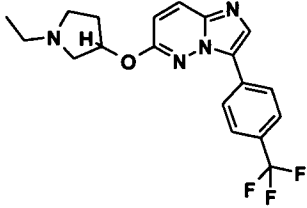
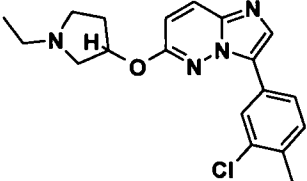
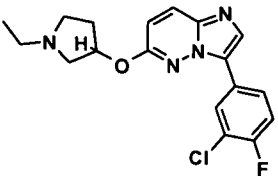
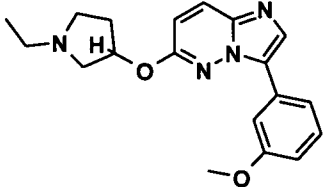
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 240          |  <p>6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.1                      | 377.0                | 378.0               |
| 241          |  <p>3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.52                     | 378.0                | 379.0               |
| 242          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 4.3                      | 314.0                | 315.0               |
| 243          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.97                     | 358.0                | 359.0               |
| 244          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>          | 4.62                     | 338.0                | 339.0               |

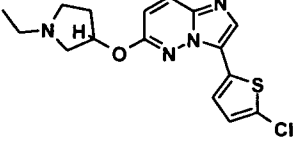
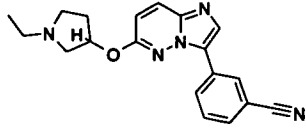
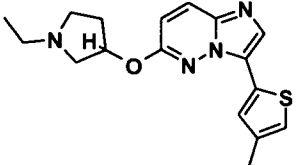
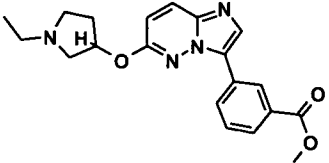
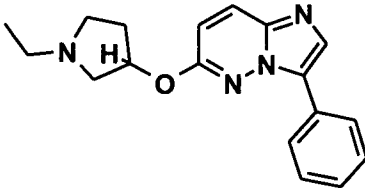
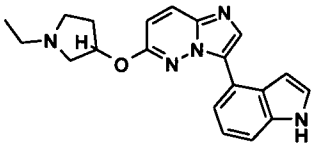


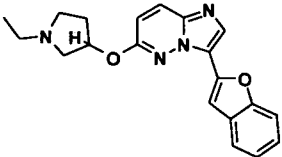
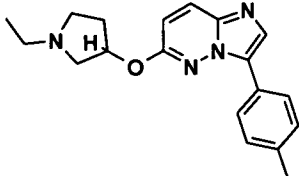
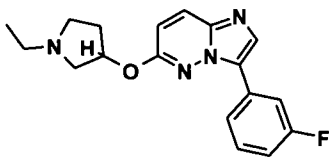
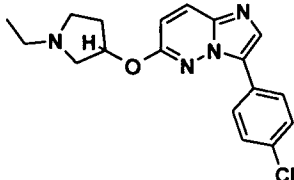
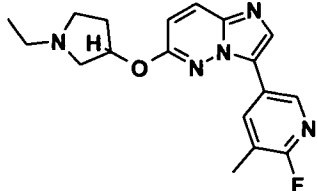
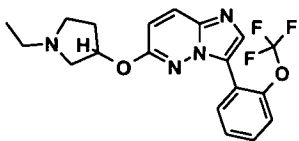
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 245          |  <p>3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.25                     | 376.0                | 377.0               |
| 246          |  <p>3-(3-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 4.9                      | 342.0                | 343.0               |
| 247          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.57                     | 364.0                | 365.0               |
| 248          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 4.65                     | 326.0                | 327.0               |
| 249          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>               | 4.44                     | 308.0                | 309.0               |

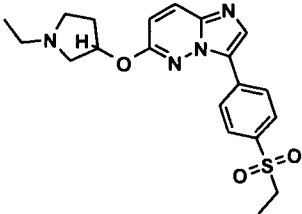
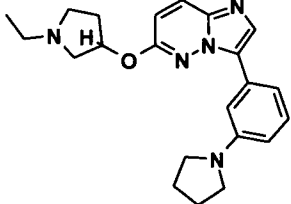
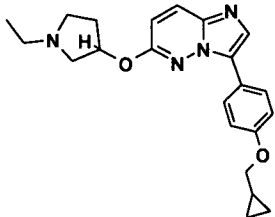
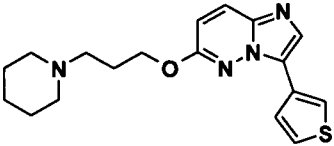
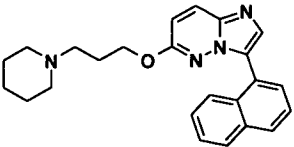
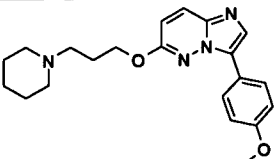
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 250          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 5.02                     | 354.0                | 355.0               |
| 251          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 5.07                     | 342.0                | 343.0               |
| 252          |  <p>1-(3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-ethanone</p>    | 4.47                     | 350.0                | 351.0               |
| 253          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 4.72                     | 354.0                | 355.0               |
| 254          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.42                     | 392.0                | 393.0               |

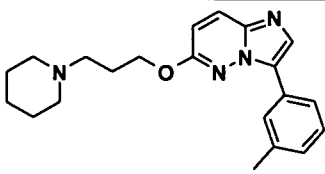
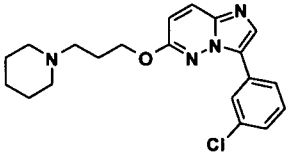
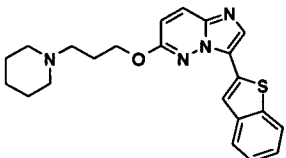
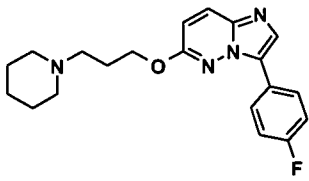
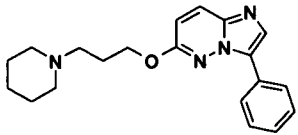
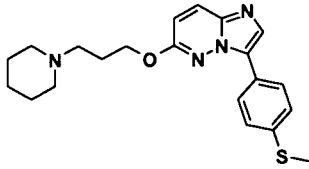
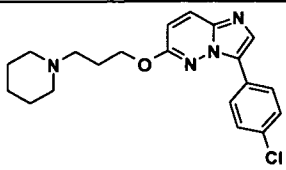
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 255          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 5.34                     | 376.0                | 377.0               |
| 256          |  <p>3-Biphenyl-3-yl-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.75                     | 384.0                | 385.0               |
| 257          |  <p>{3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol</p>     | 3.98                     | 338.0                | 339.0               |
| 258          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 4.97                     | 354.0                | 355.0               |
| 259          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.97                     | 376.0                | 377.0               |
| 260          |  <p>3-(2-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>          | 4.67                     | 342.0                | 343.0               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 261          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.57                     | 392.0                | 393.0               |
| 262          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 5.44                     | 376.0                | 377.0               |
| 263          |  <p>3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.34                     | 356.0                | 357.0               |
| 264          |  <p>3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.17                     | 360.0                | 361.0               |
| 265          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 4.65                     | 338.0                | 339.0               |

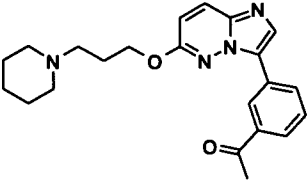
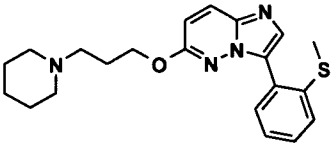
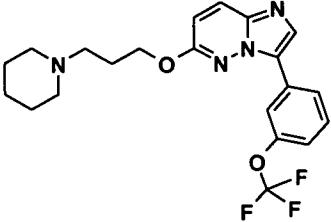
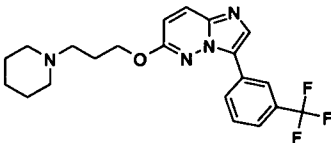
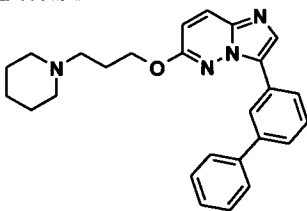
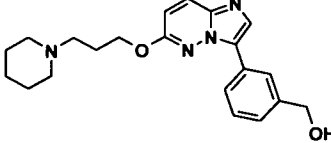
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 266          |  <p>3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>          | 5.09                     | 348.0                | 349.0               |
| 267          |  <p>3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile</p>                  | 4.45                     | 333.0                | 334.0               |
| 268          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>          | 4.82                     | 328.0                | 329.0               |
| 269          |  <p>3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester</p> | 4.78                     | 366.0                | 367.0               |
| 270          |  <p>N-{3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]}-acetamide</p>             | 4.12                     | 365.0                | 366.0               |
| 271          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(1H-indol-4-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                 | 4.32                     | 347.0                | 348.0               |

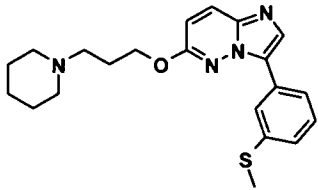
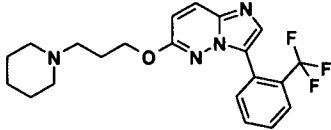
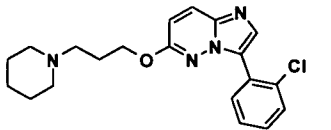
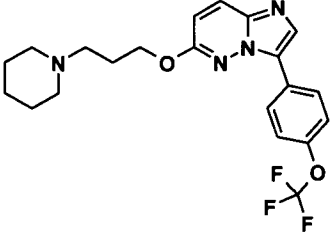
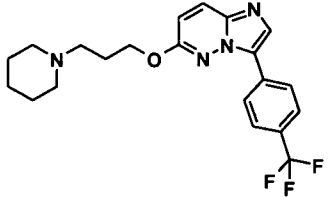
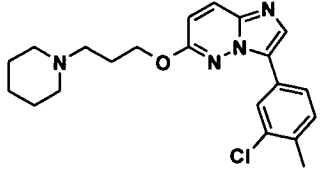
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 272          |  <p>3-Benzofuran-2-yl-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                    | 5.59                     | 348.0                | 349.0               |
| 273          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                            | 4.85                     | 322.0                | 323.0               |
| 274          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                  | 4.65                     | 326.0                | 327.0               |
| 275          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.09                     | 342.0                | 343.0               |
| 276          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(6-fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.44                     | 341.0                | 342.0               |
| 277          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 5.09                     | 392.0                | 393.0               |

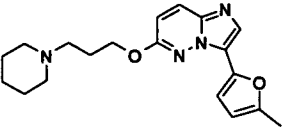
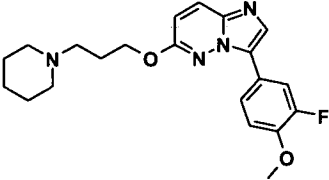
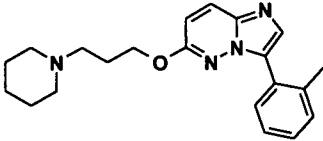
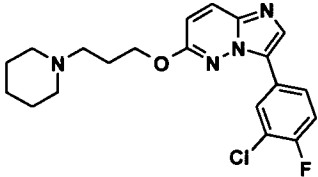
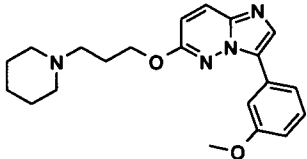
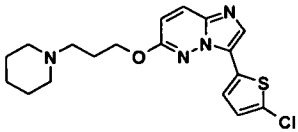
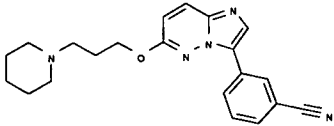
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 278          |  <p>3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 4.52                     | 400.0                | 401.0               |
| 279          |  <p>6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 5.02                     | 377.0                | 378.0               |
| 280          |  <p>3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.39                     | 378.0                | 379.0               |
| 281          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                  | 4.74                     | 342.0                | 343.0               |
| 282          |  <p>3-Naphthalen-1-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.4                      | 386.0                | 387.0               |
| 283          |  <p>3-(4-Methoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.97                     | 366.0                | 367.0               |

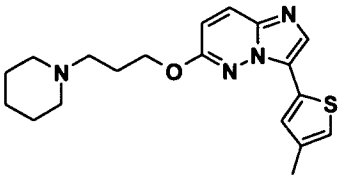
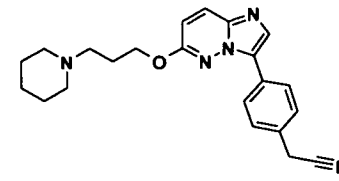
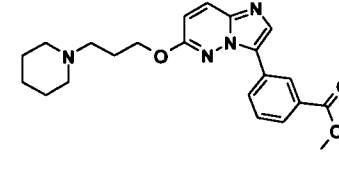
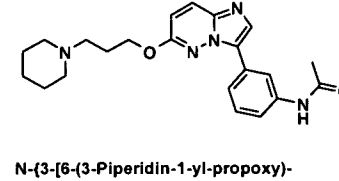
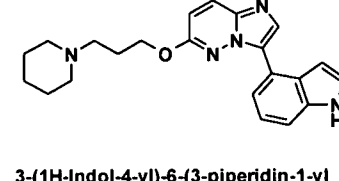
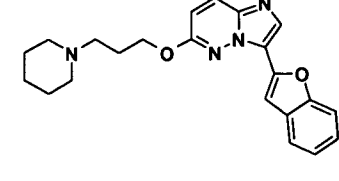
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 284          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                     | 5.19                     | 350.0                | 351.0               |
| 285          |  <p>3-(3-Chloro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>           | 5.35                     | 370.0                | 371.0               |
| 286          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>       | 5.8                      | 392.0                | 393.0               |
| 287          |  <p>3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 4.94                     | 354.0                | 355.0               |
| 288          |  <p>3-Phenyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                    | 4.84                     | 336.0                | 337.0               |
| 289          |  <p>3-(4-Methylsulfanyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.4                      | 382.0                | 383.0               |
| 290          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 5.35                     | 370.0                | 371.0               |

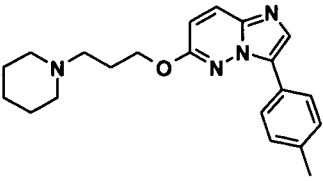
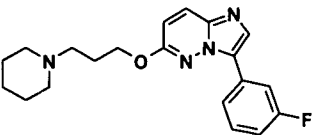
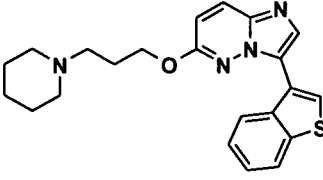
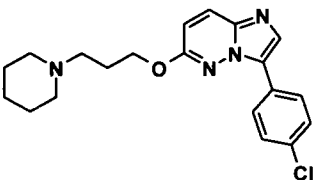
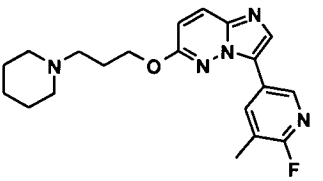
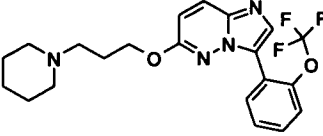


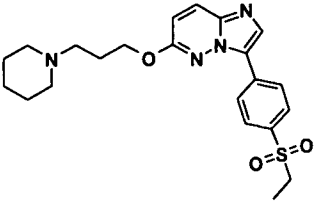
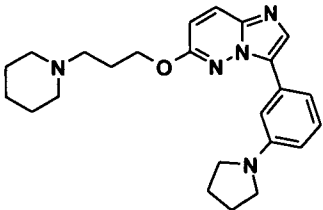
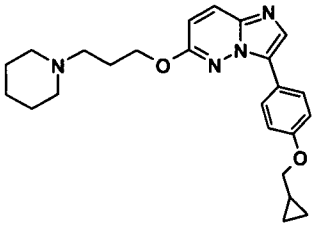
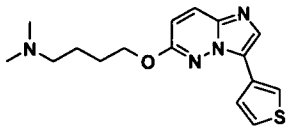
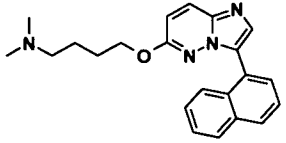
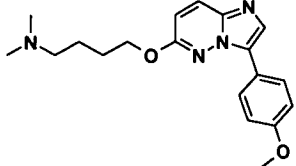
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 291          |  <p>1-(3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-ethanone</p>    | 4.72                     | 378.0                | 379.0               |
| 292          |  <p>3-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.07                     | 382.0                | 383.0               |
| 293          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.77                     | 420.0                | 421.0               |
| 294          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.7                      | 404.0                | 405.0               |
| 295          |  <p>3-Biphenyl-3-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>              | 5.92                     | 412.0                | 413.0               |
| 296          |  <p>{3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol</p>    | 4.34                     | 366.0                | 367.0               |

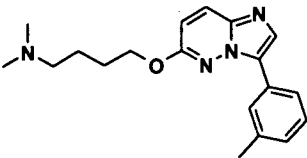
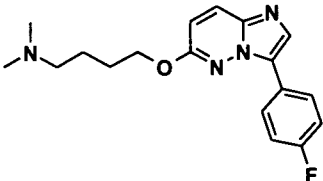
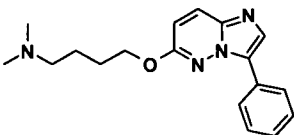
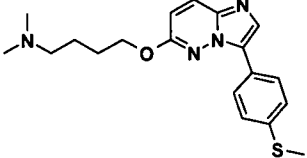
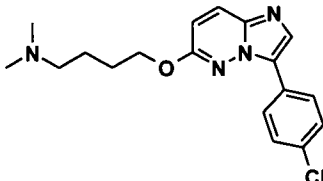
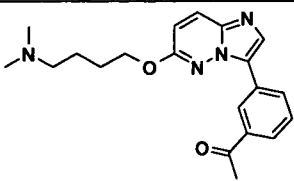
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 297          |  <p>3-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 5.37                     | 382.0                | 383.0               |
| 298          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>    | 5.27                     | 404.0                | 405.0               |
| 299          |  <p>3-(2-Chloro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>             | 4.94                     | 370.0                | 371.0               |
| 300          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.85                     | 420.0                | 421.0               |
| 301          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.78                     | 404.0                | 405.0               |
| 302          |  <p>3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.62                     | 384.0                | 385.0               |

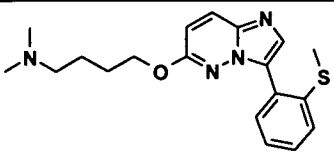
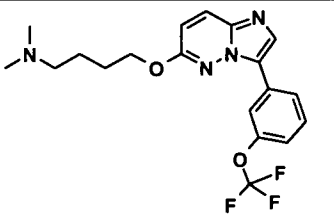
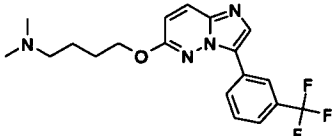
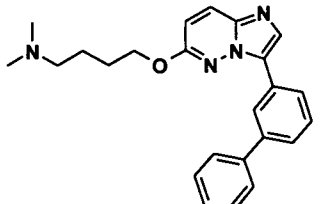
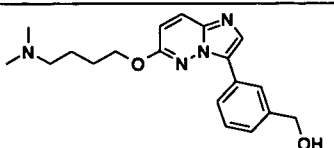
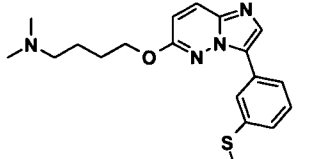
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 303          |  <p>3-(5-Methyl-furan-2-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>        | 4.17                     | 340.0                | 341.0               |
| 304          |  <p>3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>  | 5.09                     | 384.0                | 385.0               |
| 305          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-ortho-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                  | 4.99                     | 350.0                | 351.0               |
| 306          |  <p>3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.47                     | 388.0                | 389.0               |
| 307          |  <p>3-(3-Methoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 4.92                     | 366.0                | 367.0               |
| 308          |  <p>3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>   | 5.39                     | 376.0                | 377.0               |
| 309          |  <p>3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile</p>           | 4.89                     | 361.0                | 362.0               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 310          |  <p>3-(4-Methyl-thiophen-2-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>         | 5.19                     | 356.0                | 357.0               |
| 311          |  <p>{4-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile</p>      | 4.7                      | 375.0                | 376.0               |
| 312          |  <p>3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester</p> | 5.07                     | 394.0                | 395.0               |
| 313          |  <p>N-(3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-acetamide</p>     | 4.4                      | 393.0                | 394.0               |
| 314          |  <p>3-(1H-Indol-4-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 4.74                     | 375.0                | 376.0               |
| 315          |  <p>3-Benzofuran-2-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.78                     | 376.0                | 377.0               |

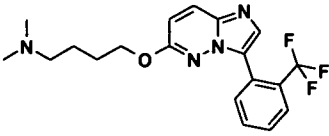
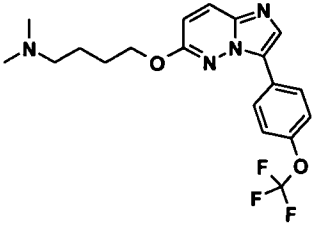
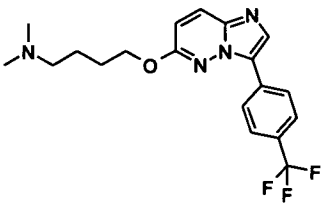
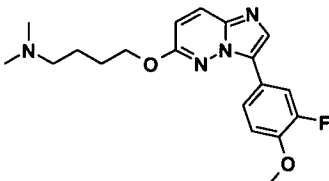
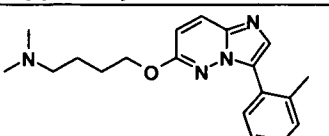
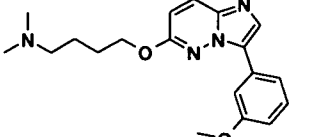
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 316          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                            | 5.2                      | 350.0                | 351.0               |
| 317          |  <p>3-(3-Fluoro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                  | 5.02                     | 354.0                | 355.0               |
| 318          |  <p>3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>              | 5.37                     | 392.0                | 393.0               |
| 319          |  <p>3-(4-Chloro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>                | 5.39                     | 370.0                | 371.0               |
| 320          |  <p>3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 4.8                      | 369.0                | 370.0               |
| 321          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 5.39                     | 420.0                | 421.0               |

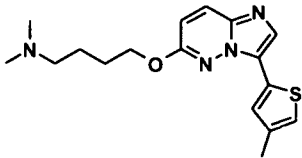
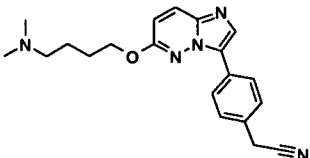
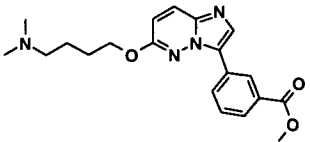
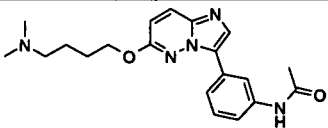
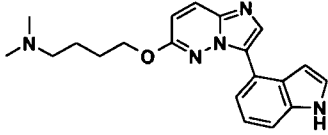
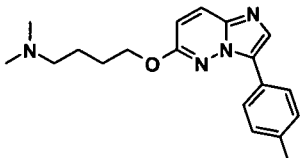
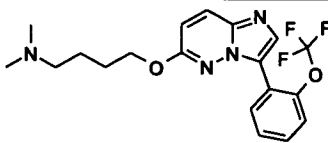
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 322          |  <p>3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>      | 4.8                      | 428.0                | 429.0               |
| 323          |  <p>6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p>     | 5.37                     | 405.0                | 406.0               |
| 324          |  <p>3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | 5.64                     | 406.0                | 407.0               |
| 325          |  <p>Dimethyl-[4-(3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine</p>           | 4.59                     | 316.0                | 317.0               |
| 326          |  <p>Dimethyl-[4-(3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine</p>         | 5.17                     | 360.0                | 361.0               |
| 327          |  <p>{4-[3-(4-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine</p>      | 4.87                     | 340.0                | 341.0               |

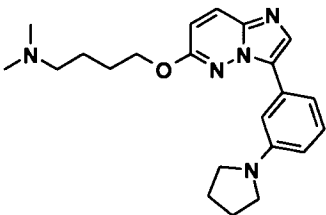
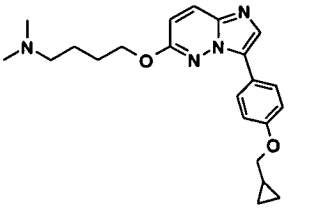
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 328          |  <p>Dimethyl-[4-(3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine</p>                     | 5.09                     | 324.0                | 325.0               |
| 329          |  <p>{4-[3-(4-Fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine</p>           | 4.9                      | 328.0                | 329.0               |
| 330          |  <p>Dimethyl-[4-(3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine</p>                      | 4.74                     | 310.0                | 311.0               |
| 331          |  <p>Dimethyl-[4-(3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine</p> | 5.27                     | 356.0                | 357.0               |
| 332          |  <p>{4-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine</p>         | 5.17                     | 344.0                | 345.0               |
| 333          |  <p>1-[3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl]-ethanone</p>        | 4.67                     | 352.0                | 353.0               |

| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 334          |  <p>Dimethyl-(4-[3-(2-methylsulfonyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl)-amine</p>   | 4.97                     | 356.0                | 357.0               |
| 335          |  <p>Dimethyl-(4-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl)-amine</p> | 5.6                      | 394.0                | 395.0               |
| 336          |  <p>Dimethyl-(4-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl)-amine</p>  | 5.4                      | 378.0                | 379.0               |
| 337          |  <p>[4-(3-Biphenyl-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-dimethyl-amine</p>             | 5.89                     | 386.0                | 387.0               |
| 338          |  <p>{3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol</p>          | 4.22                     | 340.0                | 341.0               |
| 339          |  <p>Dimethyl-(4-[3-(3-methylsulfonyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl)-amine</p> | 5.24                     | 356.0                | 357.0               |

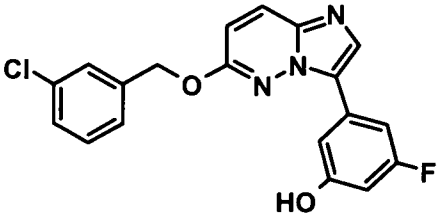
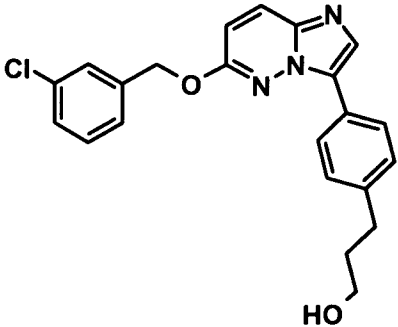


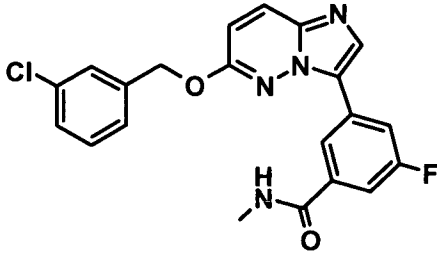
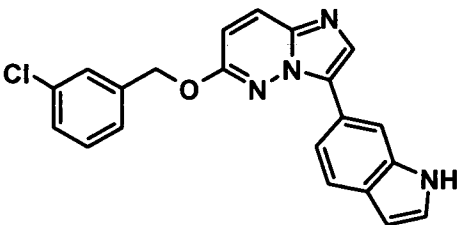
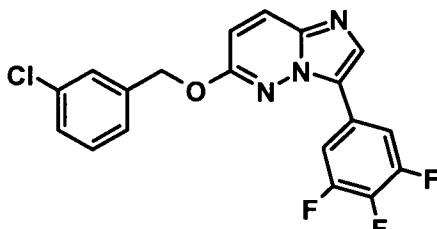
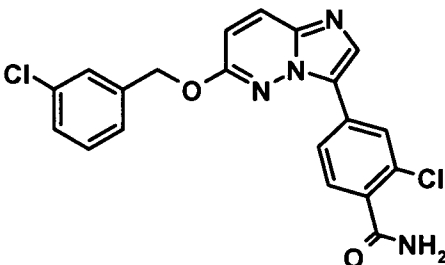
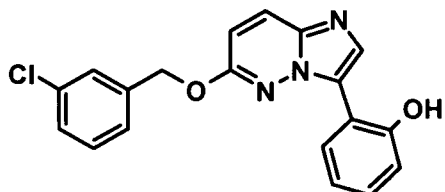
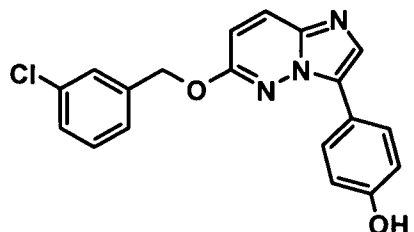
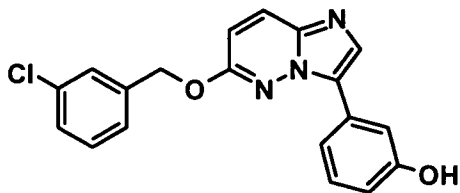
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 340          |  <p>Dimethyl-4-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl-amine</p>      | 5.07                     | 378.0                | 379.0               |
| 341          |  <p>Dimethyl-4-[3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl-amine</p>     | 5.7                      | 394.0                | 395.0               |
| 342          |  <p>Dimethyl-4-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl-amine</p>     | 5.6                      | 378.0                | 379.0               |
| 343          |  <p>{4-[3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine</p> | 4.99                     | 358.0                | 359.0               |
| 344          |  <p>Dimethyl-4-[3-(3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine</p>                   | 4.89                     | 324.0                | 325.0               |
| 345          |  <p>{4-[3-(3-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine</p>          | 4.9                      | 340.0                | 341.0               |

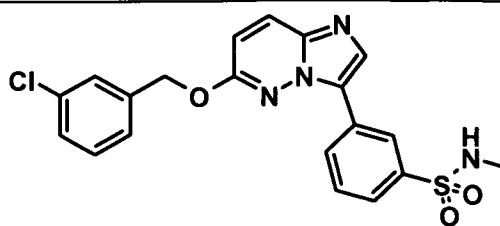
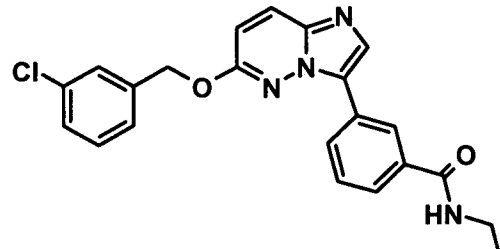
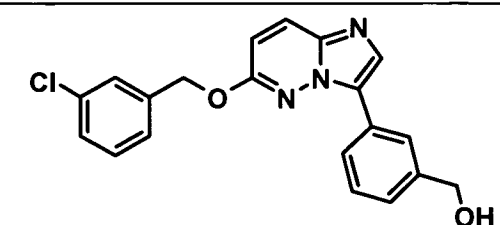
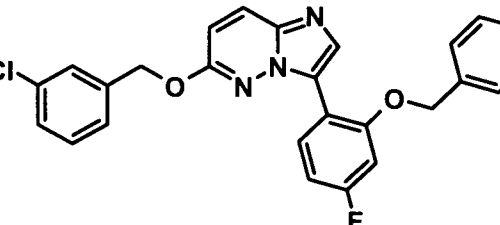
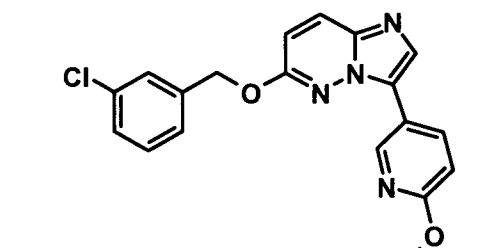
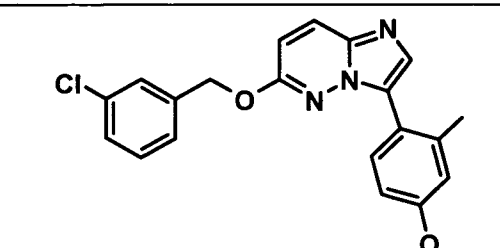
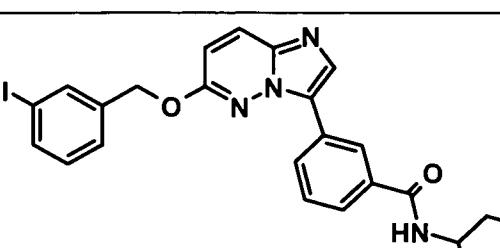
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR   | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 346          |  <p>Dimethyl-4-[3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl-amine</p>       | 5.09                     | 330.0                | 331.0               |
| 347          |  <p>4-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl)-acetonitrile</p>          | 4.59                     | 349.0                | 350.0               |
| 348          |  <p>3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester</p>     | 4.95                     | 368.0                | 369.0               |
| 349          |  <p>N-[3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl]-acetamide</p>        | 4.2                      | 367.0                | 368.0               |
| 350          |  <p>4-[3-(1H-Indol-4-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl)-dimethyl-amine</p>             | 4.65                     | 349.0                | 350.0               |
| 351          |  <p>Dimethyl-4-[3-(p-tolyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl)-amine</p>                   | 5.09                     | 324.0                | 325.0               |
| 352          |  <p>Dimethyl-4-[3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl)-amine</p> | 5.35                     | 394.0                | 395.0               |

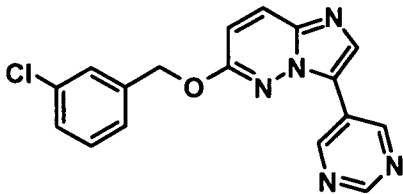
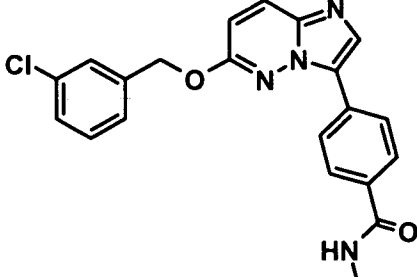
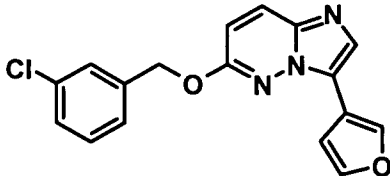
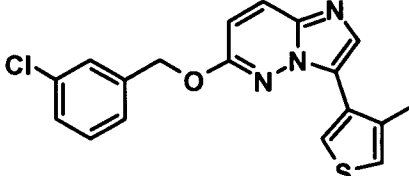
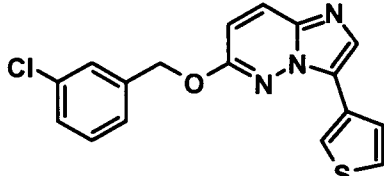
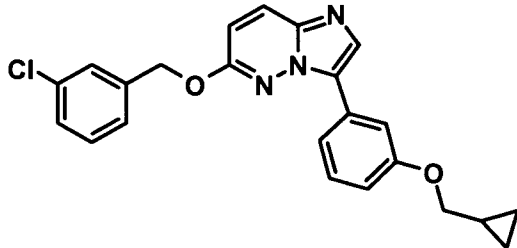
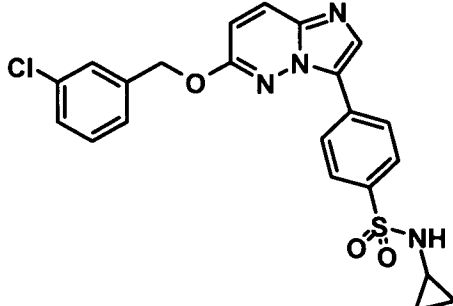
| BEISPIEL Nr. | STRUKTUR  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol. GW<br>berechnet | Mol. GW<br>gefunden |
|--------------|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| 353          |  <p>Dimethyl-{4-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine</p>    | 5.17                     | 379.0                | 380.0               |
| 354          |  <p>{4-[3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine</p> | 5.62                     | 380.0                | 381.0               |

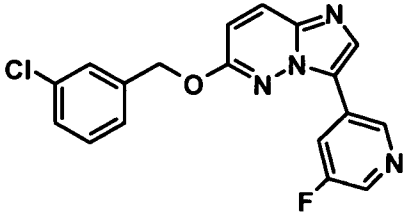
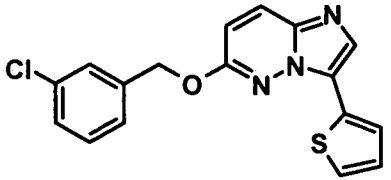
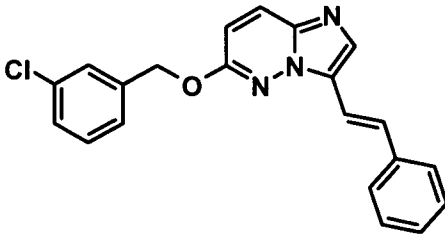
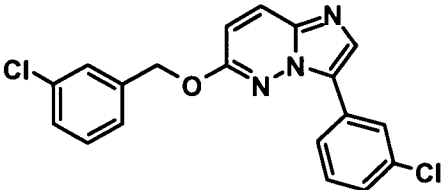
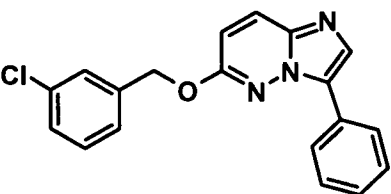
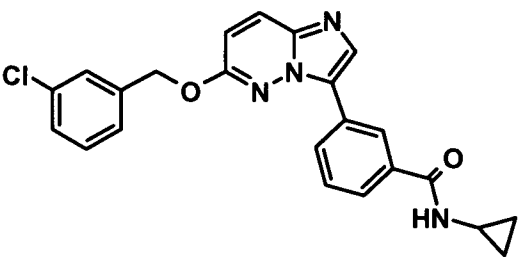
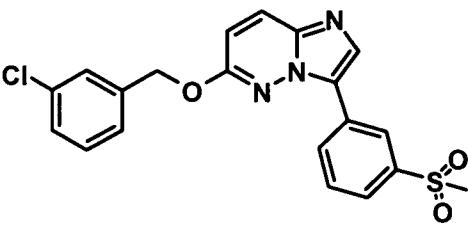
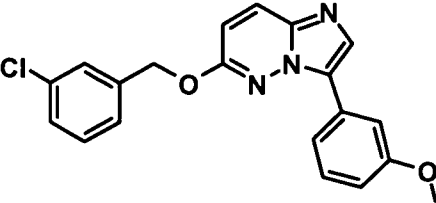
In der beschriebenen Weise werden hergestellt:

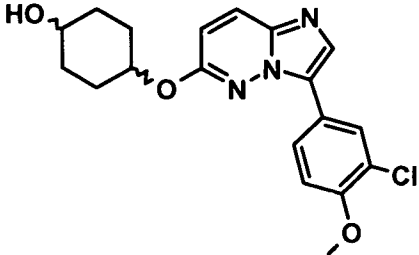
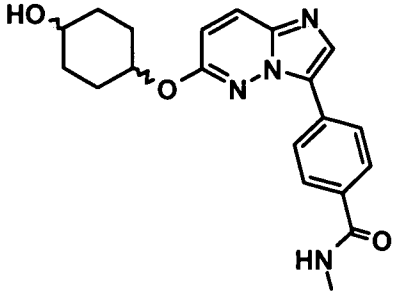
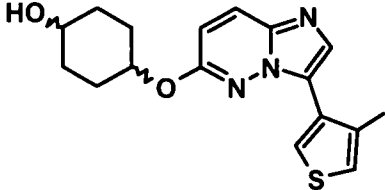
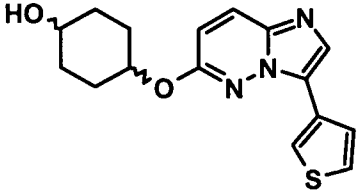
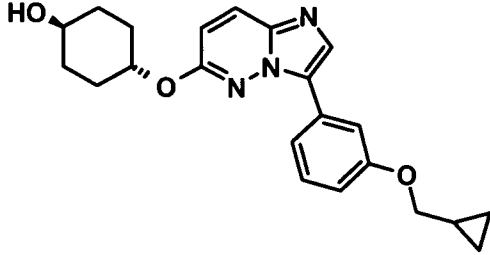
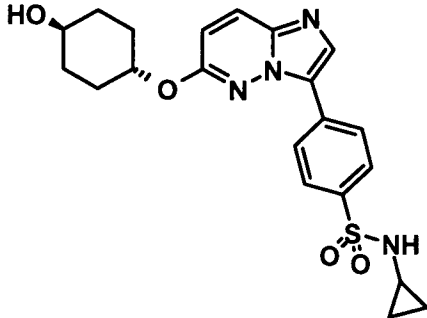
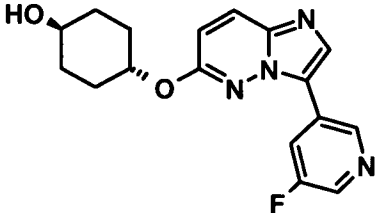
| BEISPIEL<br>No. | Struktur  | Retentions<br>Zeit [min] | Mol.<br>GW<br>berech-<br>net | Mol.<br>GW<br>Gefund-<br>en |
|-----------------|---|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 355             |  | 7.51                     | 369                          | 370                         |
| 356             |  | 7.03                     | 393                          | 394                         |

|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 357 |    | 7.56  | 410 | 411 |
| 358 |    | 7.5   | 374 | 375 |
| 359 |    | 10.16 | 389 | 390 |
| 340 |   | 6.92  | 413 | 413 |
| 341 |  | 7.01  | 351 | 352 |
| 342 |  | 6.85  | 351 | 352 |
| 343 |  | 7.04  | 351 | 352 |

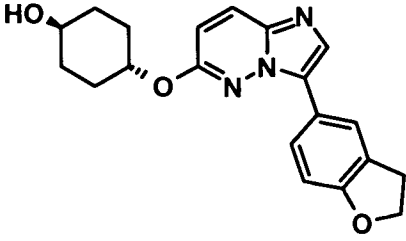
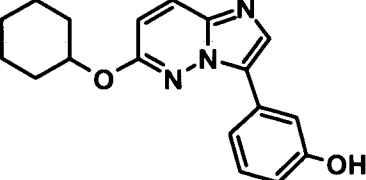
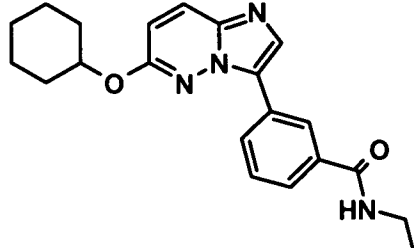
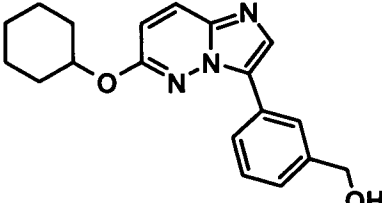
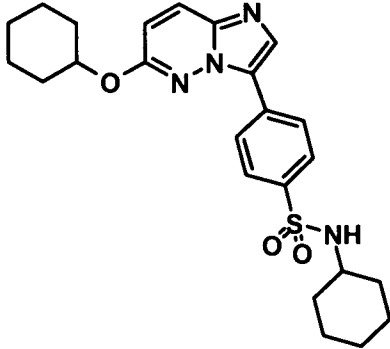
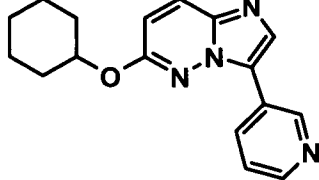
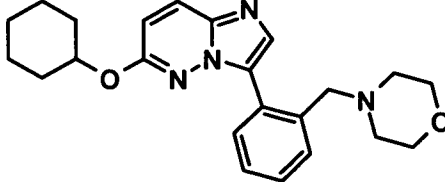
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 344 |    | 7.56 | 428 | 429 |
| 345 |    | 7.07 | 406 | 407 |
| 346 |    | 6.83 | 365 | 366 |
| 347 |   | 8.87 | 459 | 460 |
| 348 |  | 7.68 | 366 | 367 |
| 349 |  | 7.67 | 379 | 380 |
| 350 |  | 8.48 | 460 | 461 |

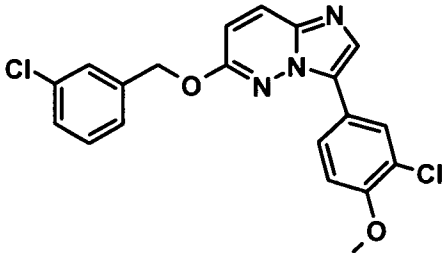
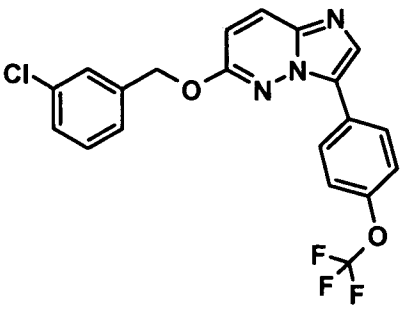
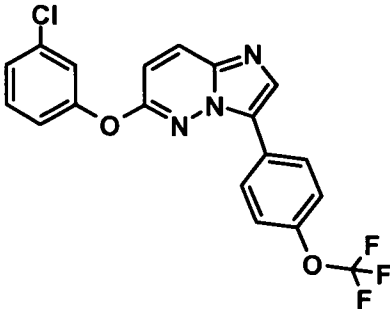
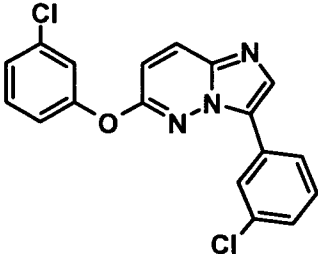
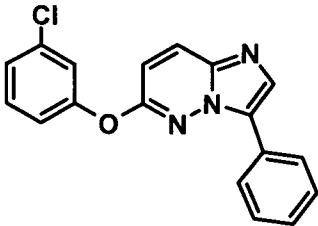
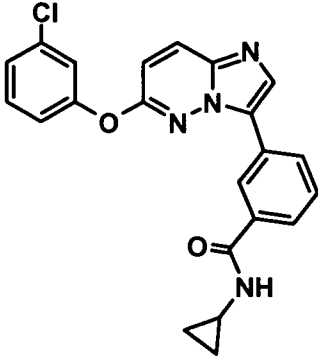
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 351 |    | 9.68 | 337 | 338 |
| 352 |    | 6.72 | 392 | 393 |
| 353 |    | 7.73 | 325 | 326 |
| 354 |   | 7.95 | 355 | 356 |
| 355 |  | 8.01 | 341 | 342 |
| 356 |  | 8.98 | 405 | 406 |
| 357 |  | 8.02 | 454 | 455 |

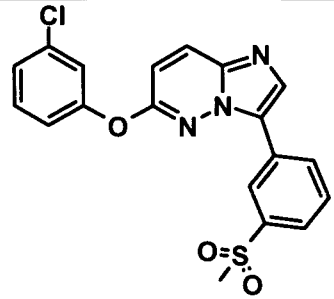
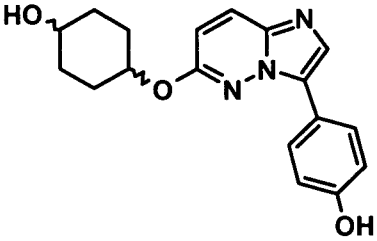
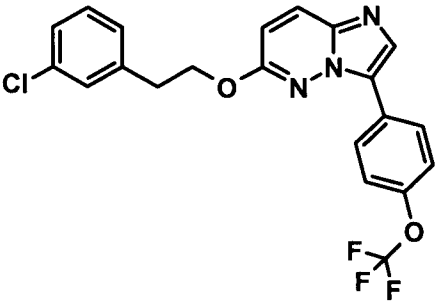
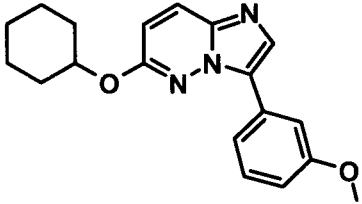
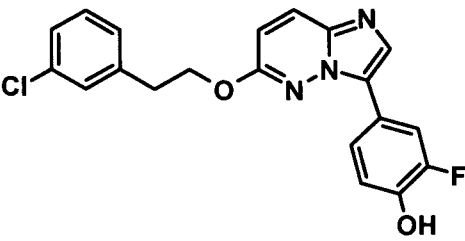
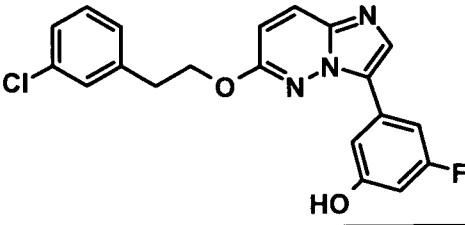
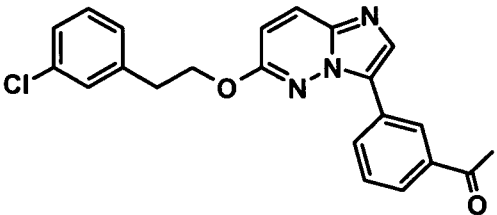
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 358 |    | 8.38 | 354 | 355 |
| 359 |    | 9.7  | 341 | 342 |
| 360 |    | 8.99 | 361 | 362 |
| 361 |   | 9.5  | 370 | 370 |
| 362 |  | 8.02 | 335 | 336 |
| 363 |  | 7.25 | 418 | 419 |
| 364 |  | 7.71 | 413 | 414 |
| 365 |  | 8.13 | 365 | 366 |

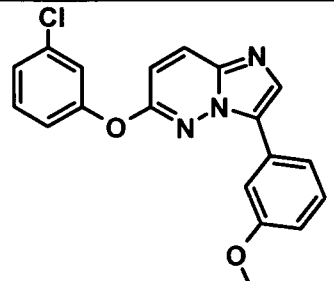
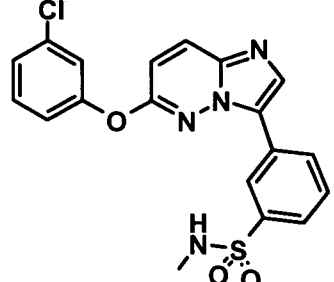
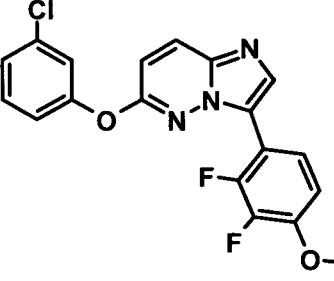
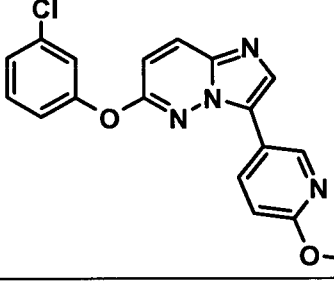
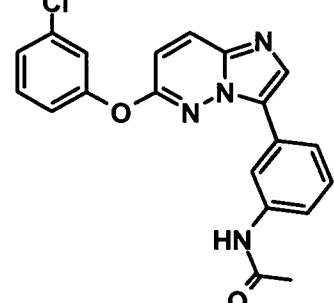
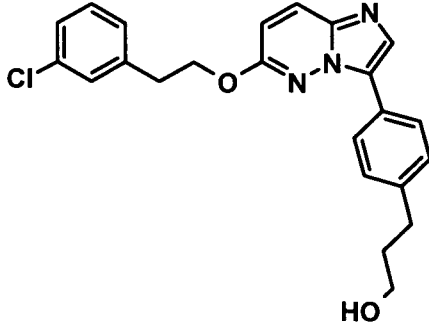
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 366 |    | 5.98 | 373 | 374 |
| 367 |    | 4.66 | 366 | 367 |
| 368 |    | 5.56 | 329 | 330 |
| 369 |   | 5.43 | 315 | 316 |
| 370 |  | 6.29 | 379 | 380 |
| 371 |  | 5.51 | 428 | 429 |
| 372 |  | 4.91 | 328 | 329 |

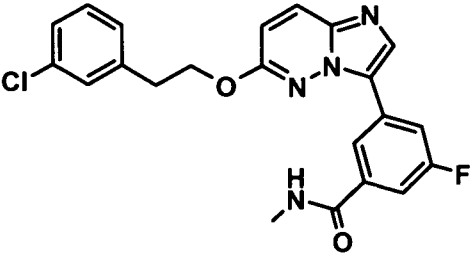
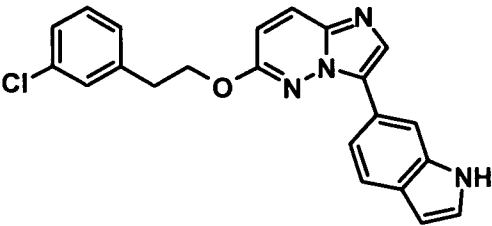
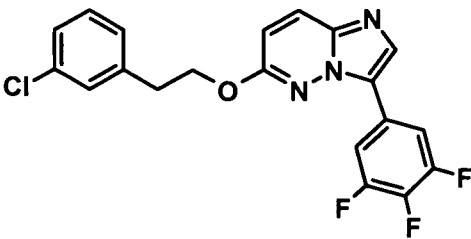
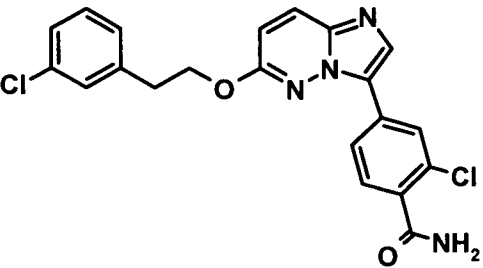
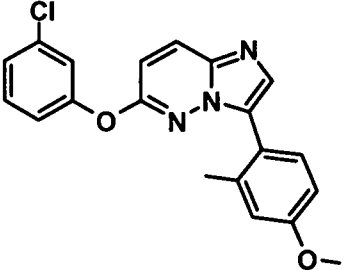
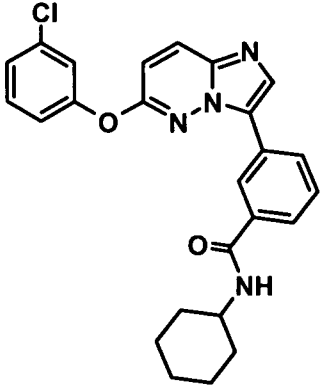


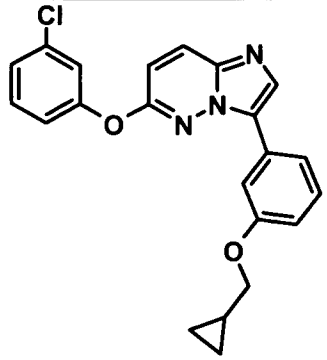
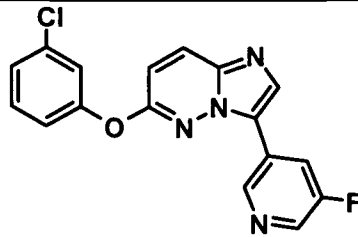
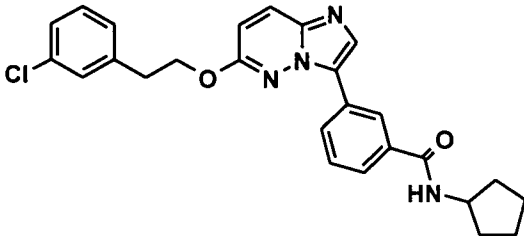
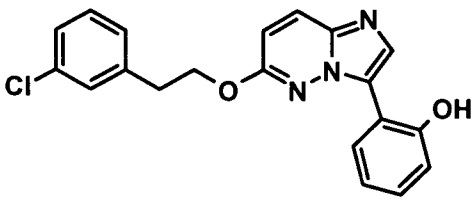
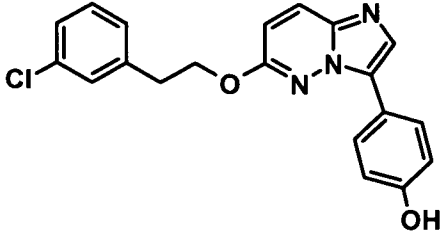
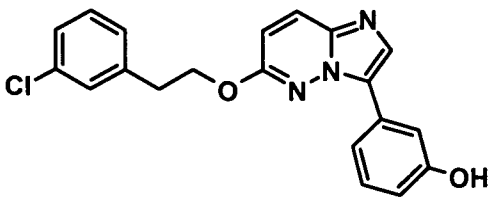
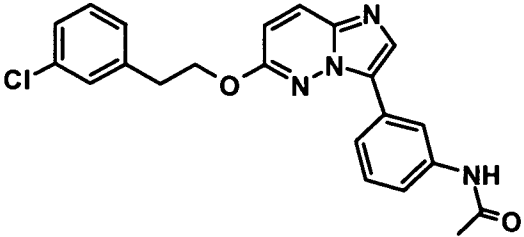
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 373 |    | 5.37 | 351 | 352 |
| 374 |    | 6.61 | 309 | 310 |
| 375 |    | 6.64 | 364 | 365 |
| 376 |   | 6.4  | 323 | 324 |
| 377 |  | 8.71 | 454 | 455 |
| 378 |  | 5.83 | 294 | 295 |
| 379 |  | 5.29 | 392 | 393 |

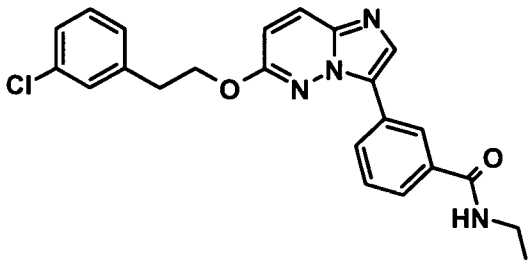
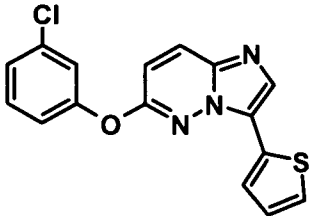
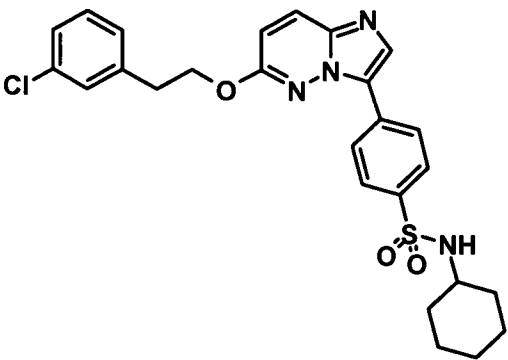
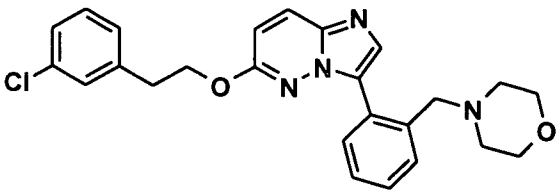
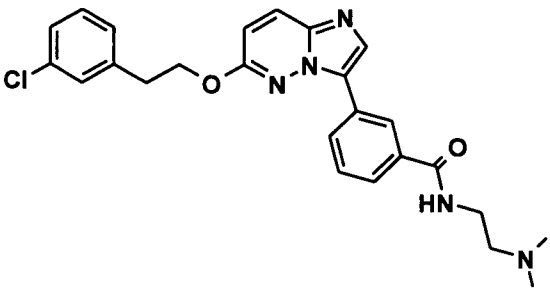
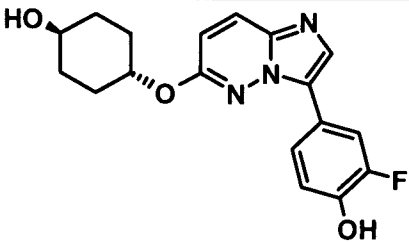
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 380 |    | 8.59  | 400 | 400 |
| 381 |    | 9.63  | 419 | 420 |
| 382 |   | 11.19 | 405 | 406 |
| 383 |  | 11.01 | 356 | 356 |
| 384 |  | 9.48  | 321 | 322 |
| 385 |  | 7.86  | 404 | 405 |

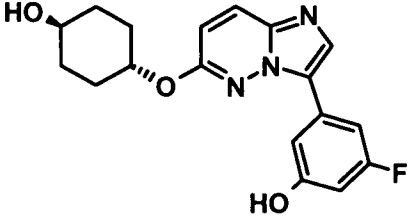
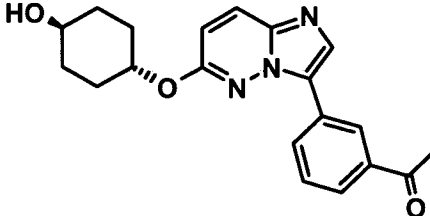
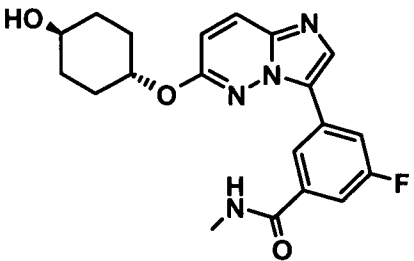
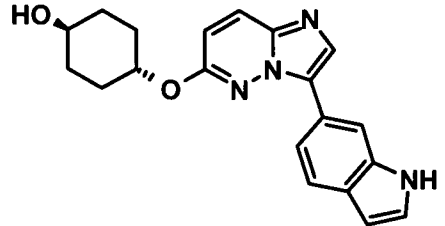
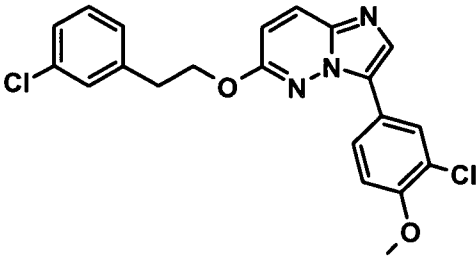
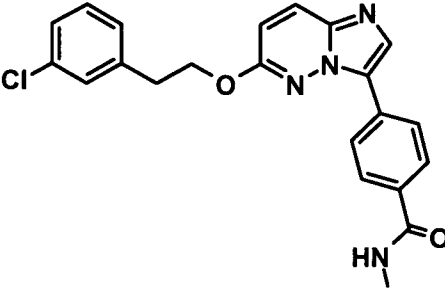
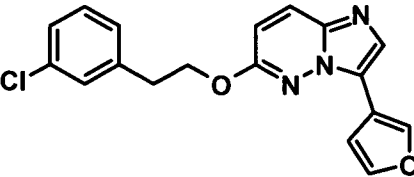
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 386 |    | 8.2   | 399 | 400 |
| 387 |    | 4.7   | 325 | 326 |
| 388 |   | 10.32 | 433 | 434 |
| 389 |  | 7.88  | 323 | 324 |
| 390 |  | 7.27  | 383 | 384 |
| 391 |  | 8.02  | 383 | 384 |
| 392 |  | 8.66  | 391 | 392 |

|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 393 |    | 9.52  | 351 | 352 |
| 394 |    | 8.25  | 414 | 415 |
| 395 |   | 10.18 | 387 | 388 |
| 396 |  | 9.16  | 352 | 353 |
| 397 |  | 7.03  | 378 | 379 |
| 398 |  | 7.22  | 407 | 408 |

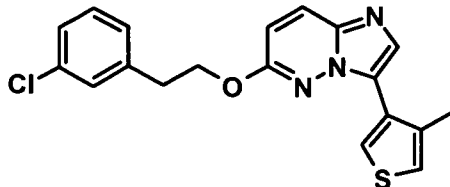
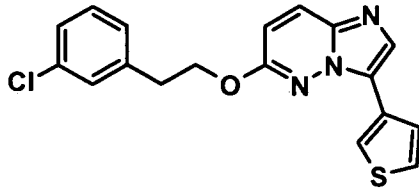
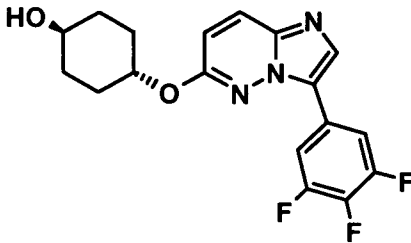
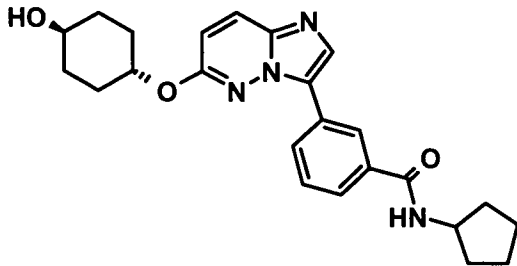
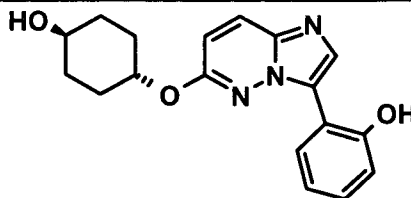
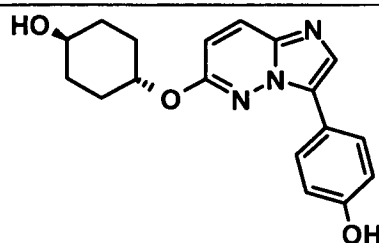
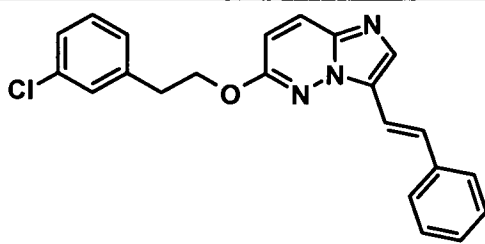
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 399 |    | 8.14  | 424 | 425 |
| 400 |    | 7.58  | 388 | 389 |
| 401 |    | 10.97 | 403 | 404 |
| 402 |   | 7.47  | 427 | 427 |
| 403 |  | 8.18  | 365 | 366 |
| 404 |  | 9.63  | 446 | 447 |

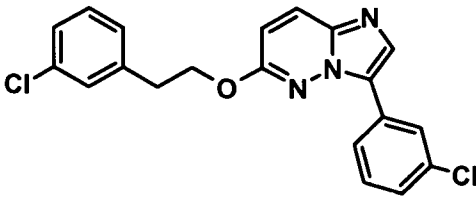
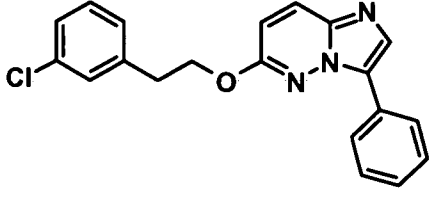
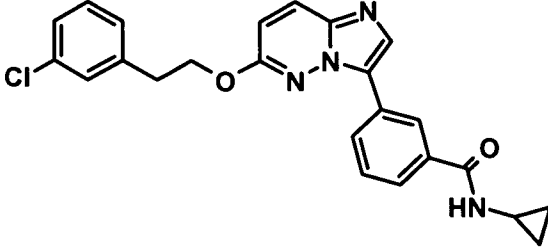
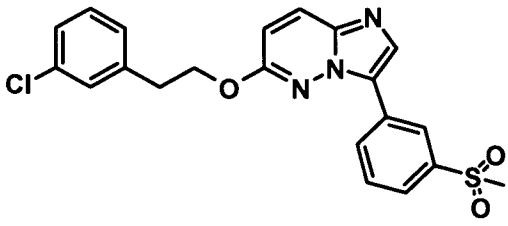
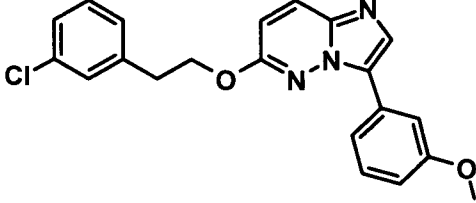
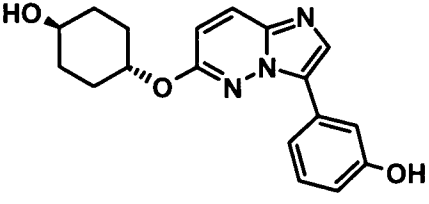
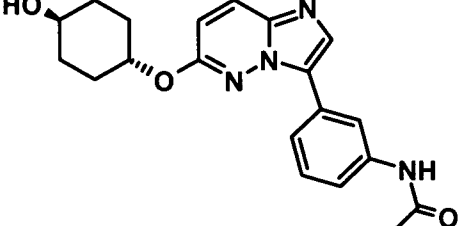
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 405 |    | 10.55 | 391 | 392 |
| 406 |    | 9.17  | 340 | 341 |
| 407 |   | 8.68  | 460 | 461 |
| 408 |  | 6.86  | 365 | 366 |
| 409 |  | 6.73  | 365 | 366 |
| 410 |  | 7.16  | 365 | 366 |
| 411 |  | 6.98  | 406 | 407 |

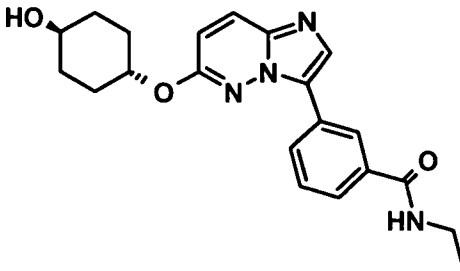
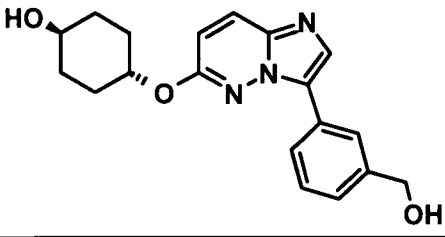
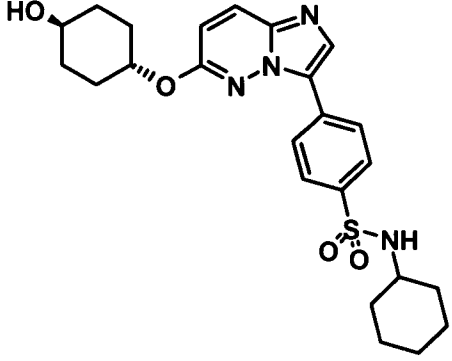
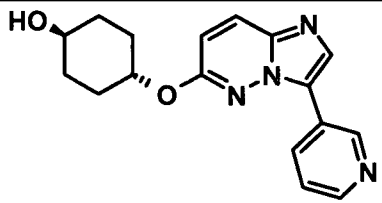
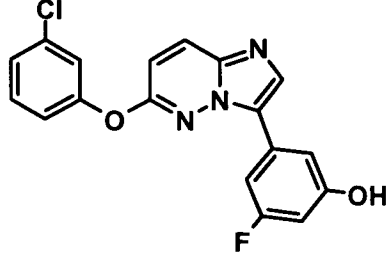
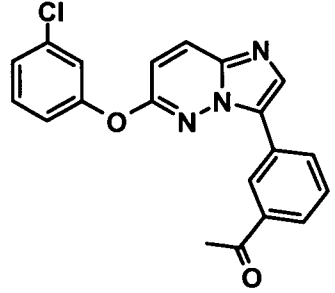
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 412 |    | 7.47 | 420 | 421 |
| 413 |    | 9.77 | 327 | 328 |
| 414 |   | 9.83 | 511 | 511 |
| 415 |  | 5.7  | 448 | 449 |
| 416 |  | 5.58 | 463 | 464 |
| 417 |  | 4.93 | 343 | 344 |

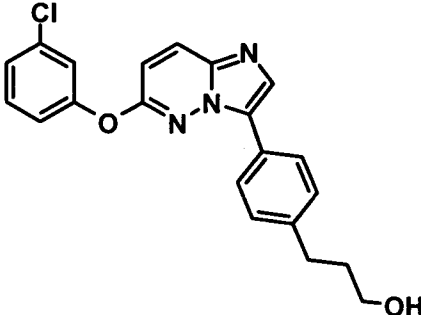
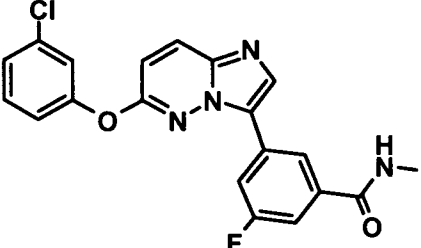
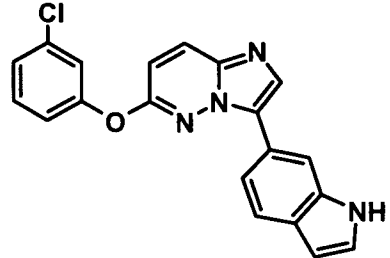
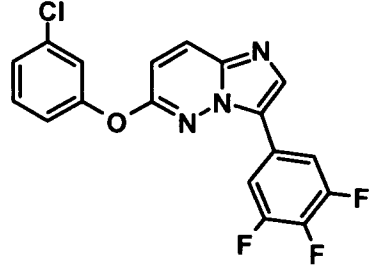
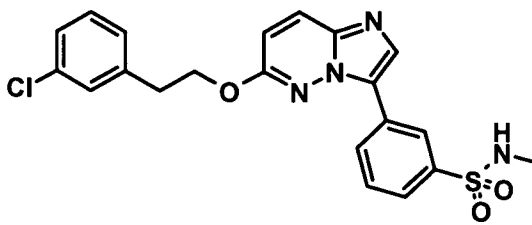
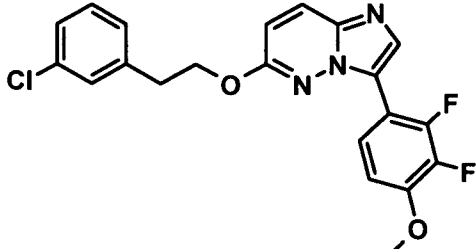
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 418 |    | 5.13 | 343 | 344 |
| 419 |    | 5.14 | 351 | 352 |
| 420 |    | 4.96 | 384 | 385 |
| 421 |   | 5.38 | 348 | 349 |
| 422 |  | 9.36 | 414 | 414 |
| 423 |  | 7.09 | 406 | 407 |
| 424 |  | 8.1  | 339 | 340 |

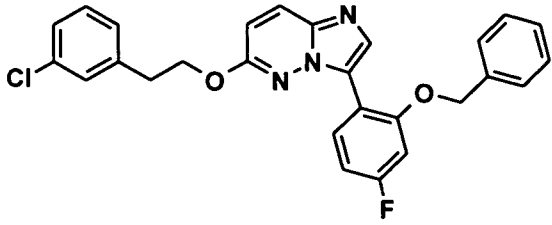
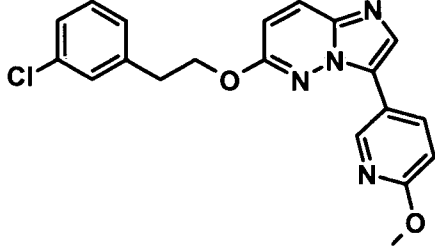
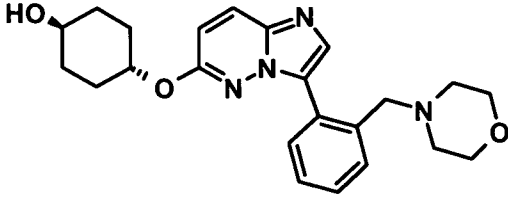
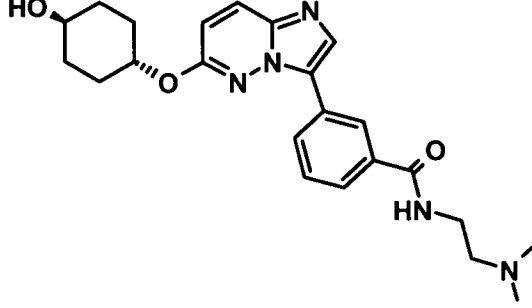
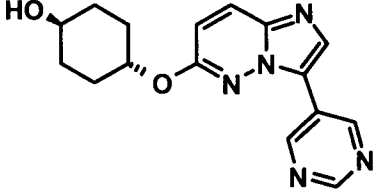
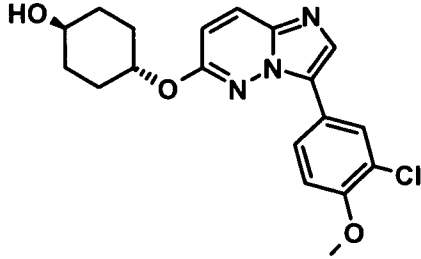
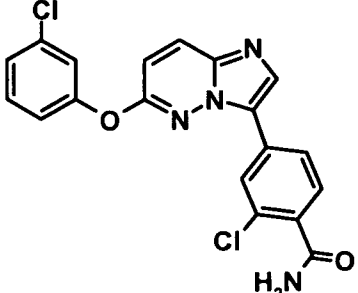


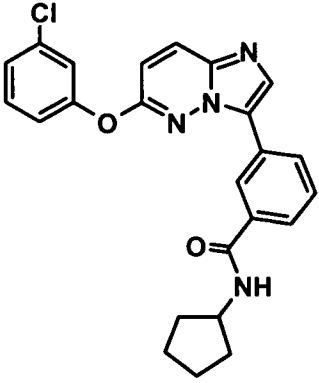
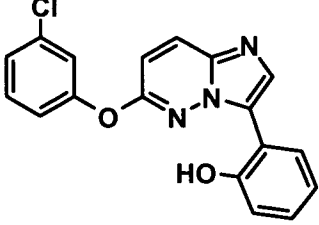
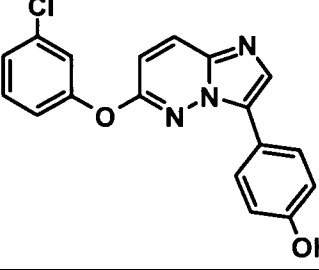
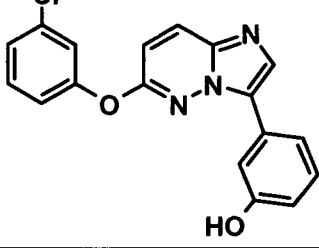
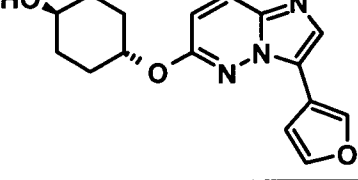
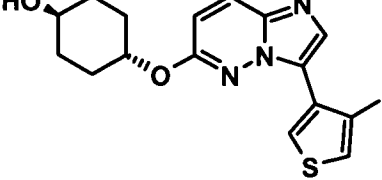
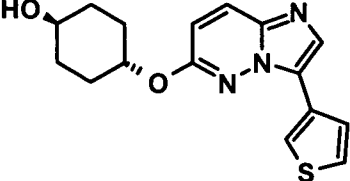
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 425 |    | 8.53 | 369 | 370 |
| 426 |    | 8.65 | 355 | 356 |
| 427 |    | 6.62 | 363 | 364 |
| 428 |   | 5.53 | 420 | 421 |
| 429 |  | 4.81 | 325 | 326 |
| 430 |  | 4.76 | 325 | 326 |
| 431 |  | 9.73 | 375 | 376 |

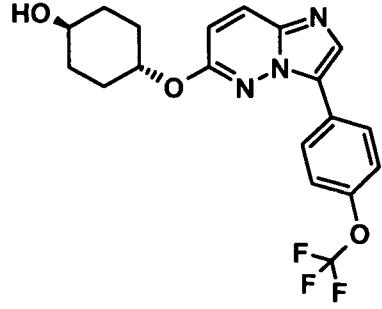
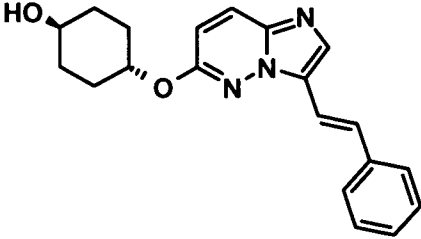
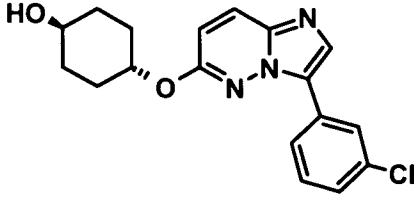
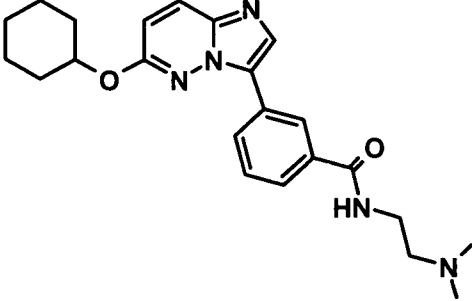
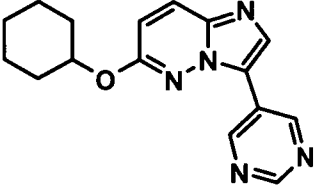
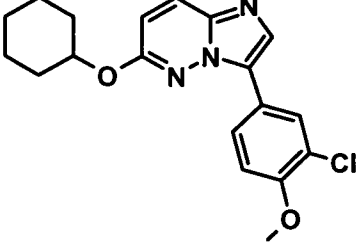
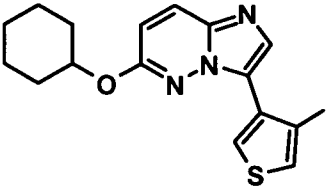
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 432 |    | 10.61 | 384 | 384 |
| 433 |    | 8.77  | 349 | 350 |
| 434 |    | 7.52  | 432 | 433 |
| 435 |   | 8.17  | 427 | 428 |
| 436 |  | 8.93  | 379 | 380 |
| 437 |  | 4.83  | 325 | 326 |
| 438 |  | 4.58  | 366 | 367 |

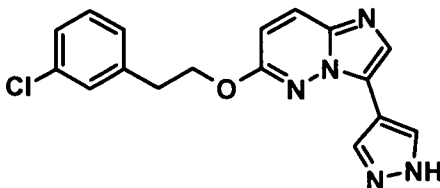
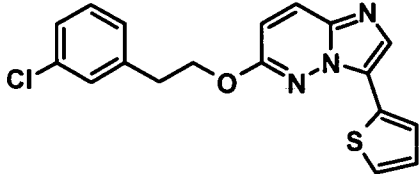
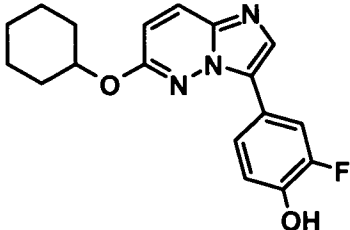
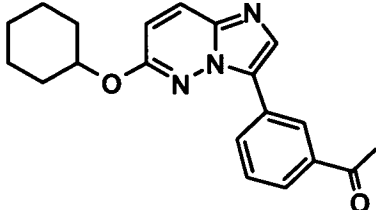
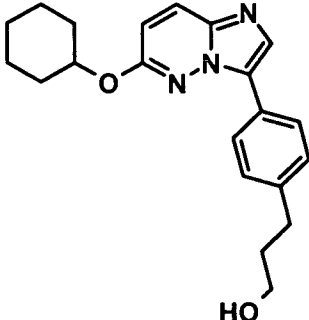
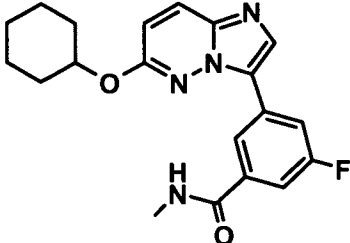
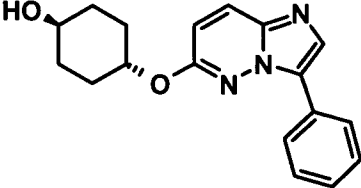
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 439 |    | 4.76 | 380 | 381 |
| 440 |    | 4.7  | 339 | 340 |
| 441 |   | 6.58 | 470 | 471 |
| 442 |  | 4.0  | 310 | 311 |
| 443 |  | 8.27 | 355 | 356 |
| 444 |  | 8.96 | 363 | 364 |

|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 445 |    | 7.55  | 379 | 380 |
| 446 |    | 8.18  | 396 | 397 |
| 447 |   | 8.08  | 360 | 361 |
| 448 |  | 11.26 | 375 | 376 |
| 449 |  | 7.92  | 442 | 443 |
| 450 |  | 9.41  | 415 | 416 |

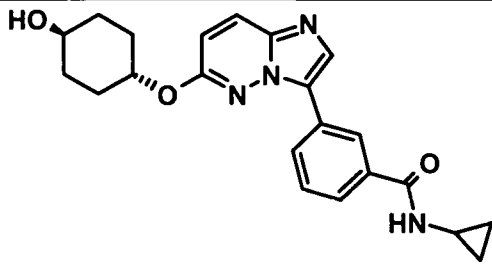
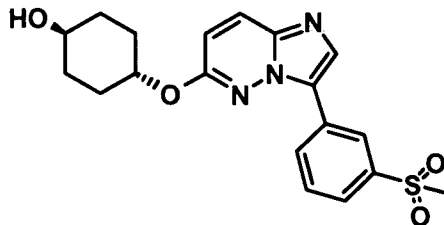
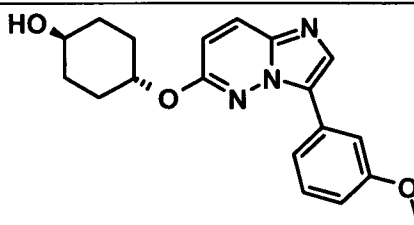
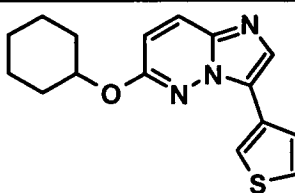
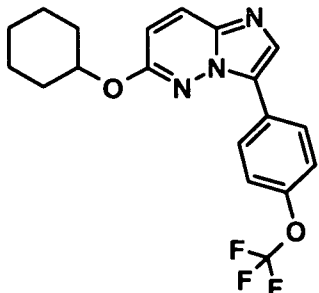
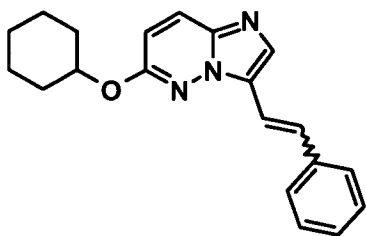
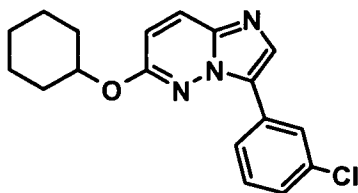
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 451 |    | 9.13 | 473 | 474 |
| 452 |    | 8.54 | 380 | 381 |
| 453 |    | 4.02 | 408 | 409 |
| 454 |   | 4.13 | 423 | 424 |
| 455 |  | 4.31 | 311 | 312 |
| 456 |  | 5.78 | 373 | 374 |
| 457 |  | 7.4  | 399 | 399 |

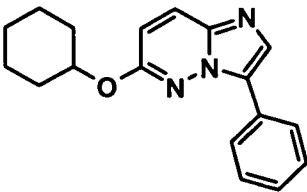
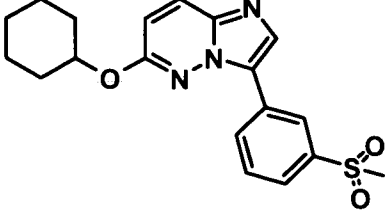
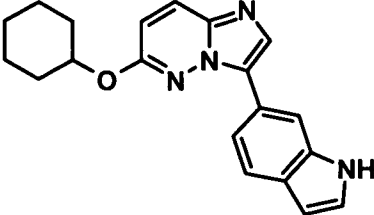
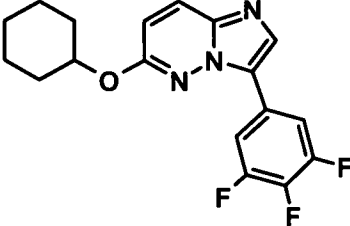
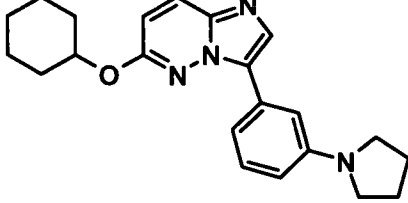
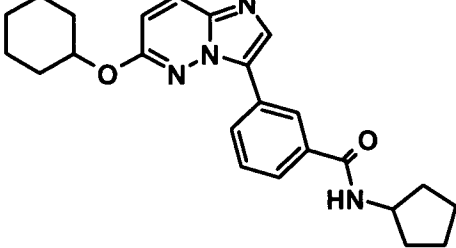
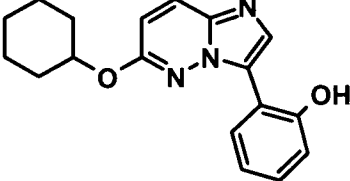
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 458 |    | 9.35 | 432 | 433 |
| 459 |    | 6.82 | 337 | 338 |
| 460 |   | 6.92 | 337 | 338 |
| 461 |  | 7.51 | 337 | 338 |
| 462 |  | 4.9  | 299 | 300 |
| 463 |  | 5.38 | 329 | 330 |
| 464 |  | 5.12 | 315 | 316 |

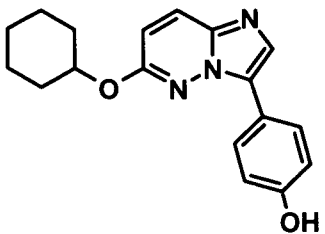
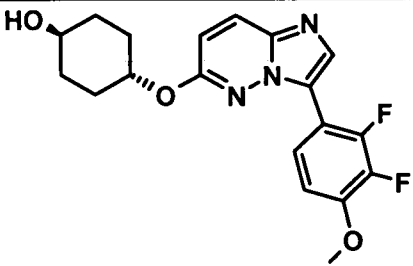
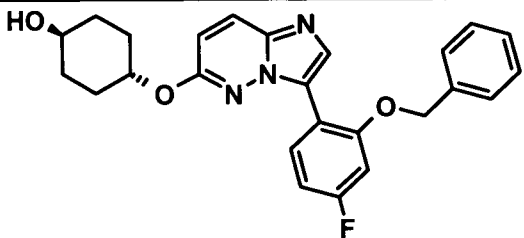
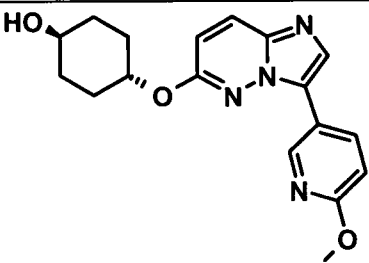
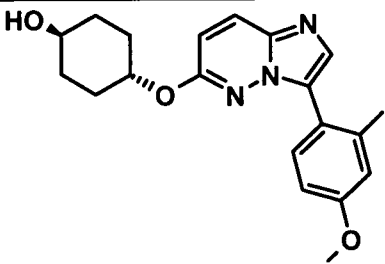
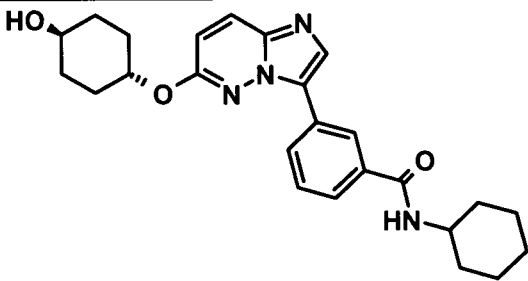
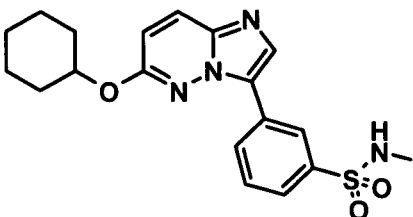
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 465 |    | 6.42 | 393 | 394 |
| 466 |    | 6.05 | 335 | 336 |
| 467 |    | 6.08 | 343 | 344 |
| 468 |  | 5.28 | 407 | 408 |
| 469 |  | 6.66 | 295 | 296 |
| 470 |  | 8.45 | 357 | 358 |
| 471 |  | 7.79 | 313 | 314 |

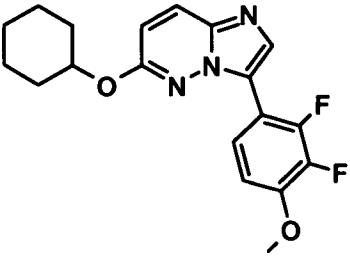
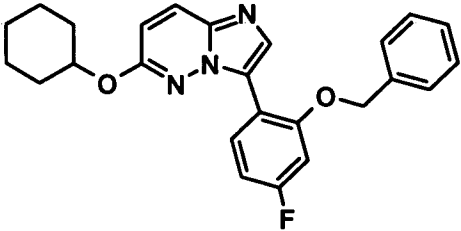
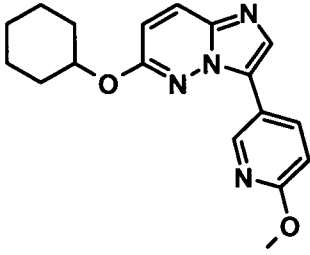
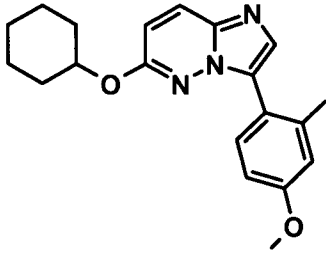
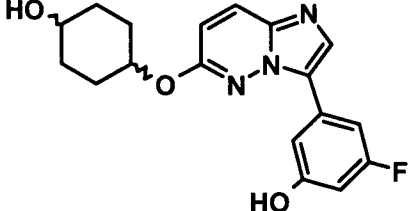
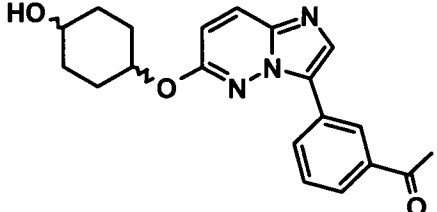
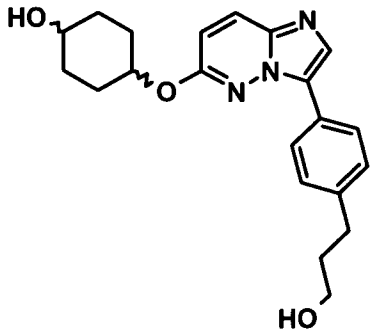
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 472 |    | 6.26 | 339 | 340 |
| 473 |    | 9.86 | 355 | 356 |
| 474 |    | 6.66 | 327 | 328 |
| 475 |   | 7.47 | 335 | 336 |
| 476 |  | 6.6  | 351 | 352 |
| 477 |  | 7.04 | 368 | 369 |
| 478 |  | 5.23 | 309 | 310 |

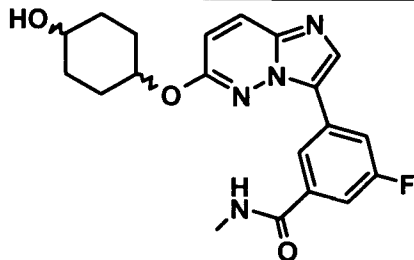
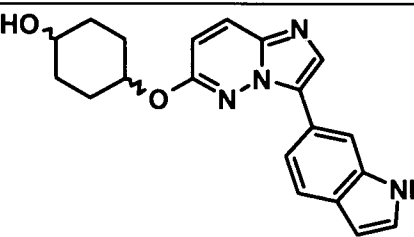
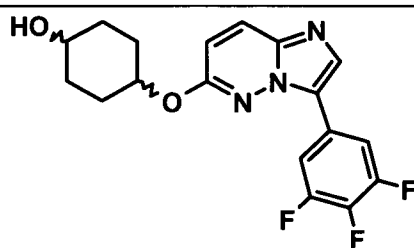
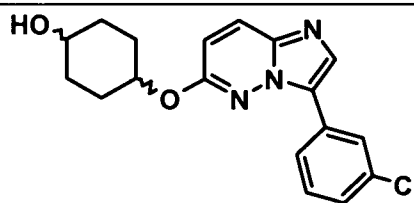
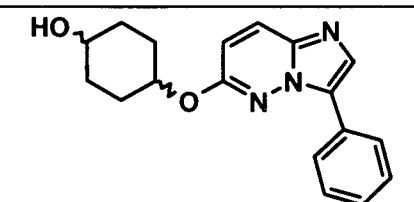
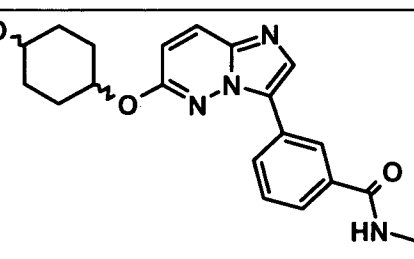
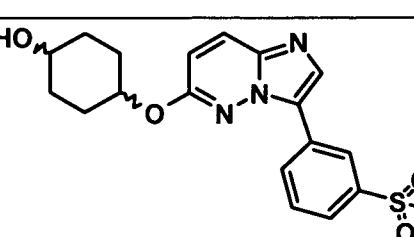


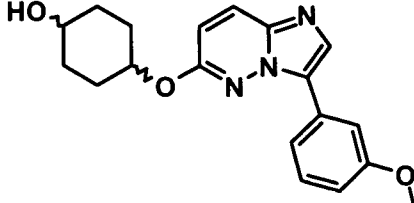
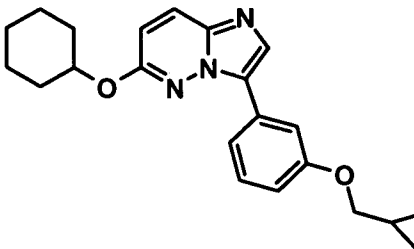
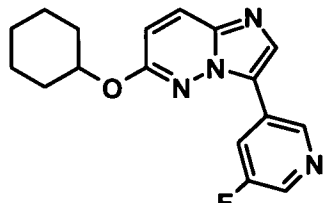
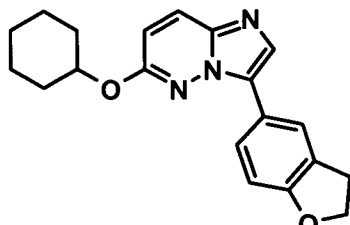
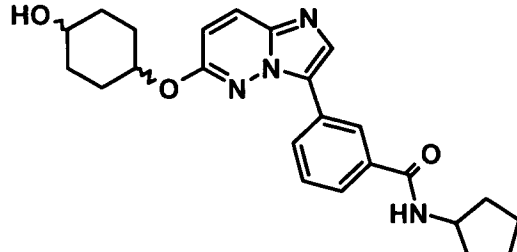
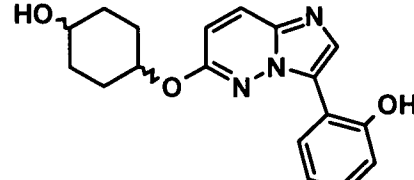
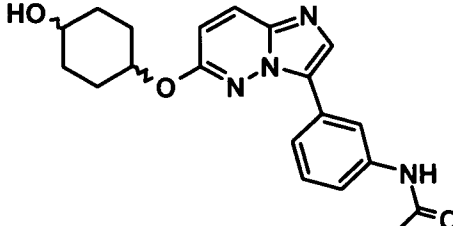
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 479 |    | 4.82 | 392 | 393 |
| 480 |    | 5.0  | 387 | 388 |
| 481 |    | 5.48 | 339 | 340 |
| 482 |   | 7.77 | 299 | 300 |
| 483 |  | 9.24 | 377 | 378 |
| 484 |  | 8.75 | 319 | 320 |
| 485 |  | 9.61 | 327 | 328 |

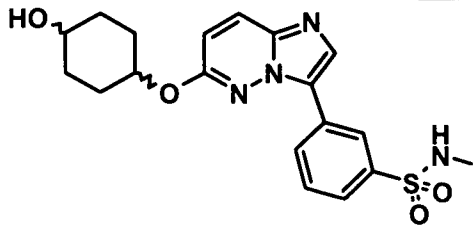
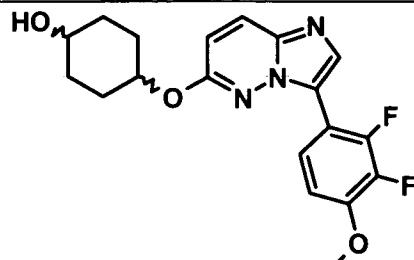
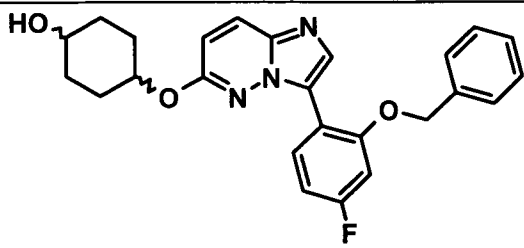
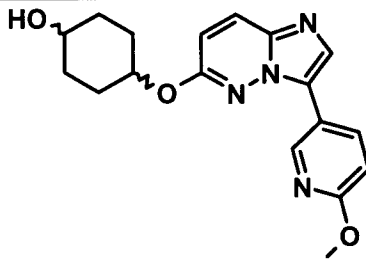
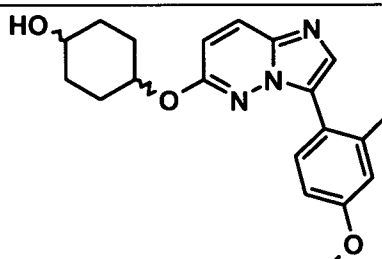
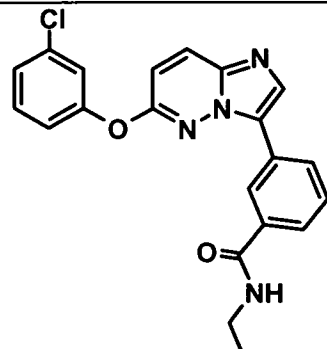
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 486 |    | 7.82  | 293 | 294 |
| 487 |    | 7.05  | 371 | 372 |
| 488 |    | 7.23  | 332 | 333 |
| 489 |   | 10.36 | 347 | 348 |
| 490 |  | 8.69  | 362 | 363 |
| 491 |  | 7.5   | 404 | 405 |
| 492 |  | 6.67  | 309 | 310 |

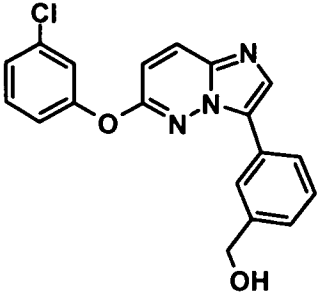
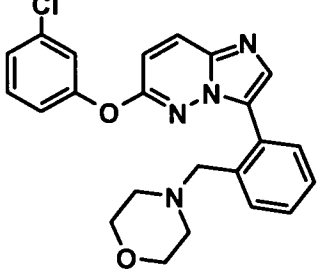
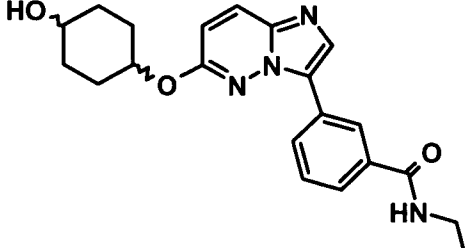
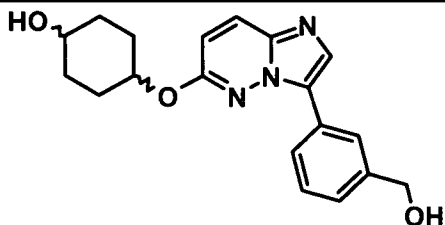
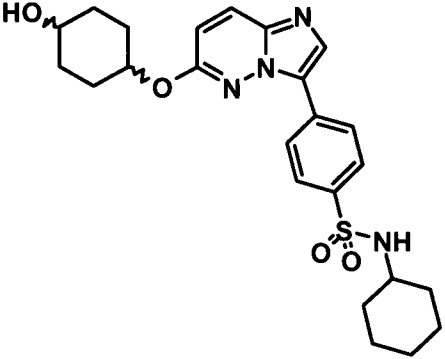
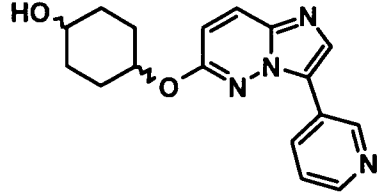
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 493 |    | 6.51 | 309 | 310 |
| 494 |    | 5.84 | 375 | 376 |
| 495 |    | 6.57 | 433 | 434 |
| 496 |   | 4.96 | 340 | 341 |
| 497 |  | 5.35 | 353 | 354 |
| 498 |  | 5.88 | 434 | 435 |
| 499 |  | 6.95 | 386 | 387 |

|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 500 |    | 0.0  | 359 | 360 |
| 501 |    | 8.58 | 417 | 418 |
| 502 |    | 7.43 | 324 | 325 |
| 503 |  | 7.37 | 337 | 338 |
| 504 |  | 5.22 | 343 | 344 |
| 505 |  | 5.26 | 351 | 352 |
| 506 |  | 4.98 | 367 | 368 |

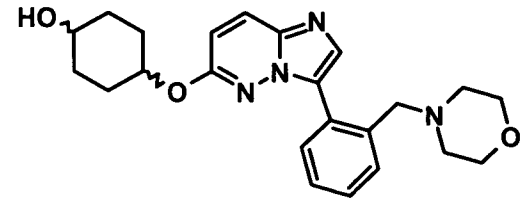
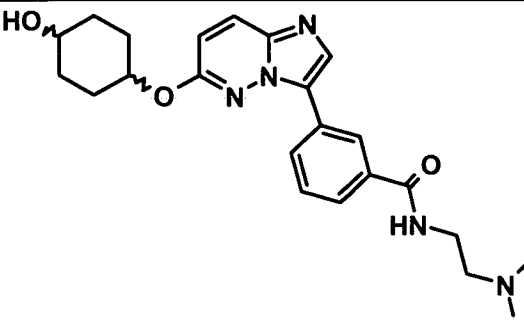
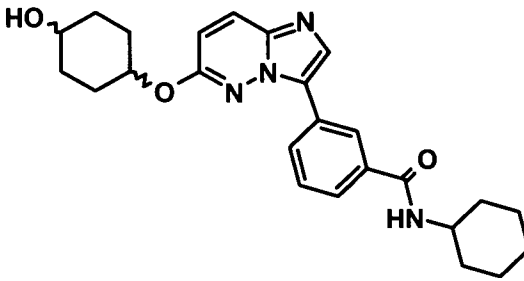
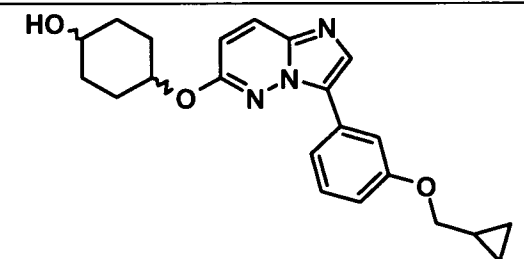
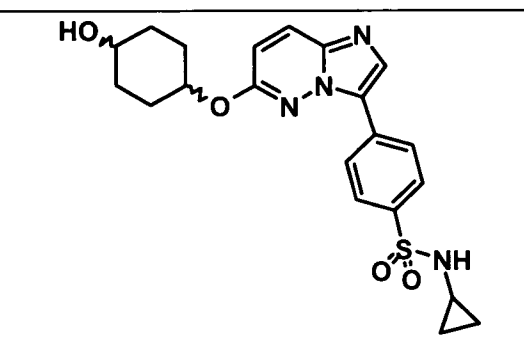
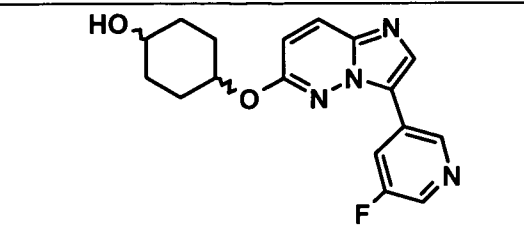
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 507 |    | 4.99 | 384 | 385 |
| 508 |    | 5.6  | 348 | 349 |
| 509 |    | 6.62 | 363 | 364 |
| 510 |   | 6.16 | 343 | 344 |
| 511 |  | 5.51 | 309 | 310 |
| 512 |  | 4.94 | 392 | 393 |
| 513 |  | 4.93 | 387 | 388 |

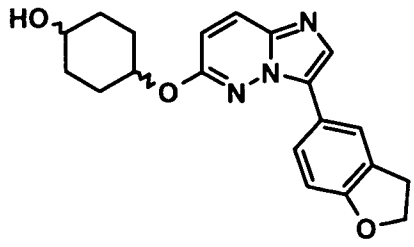
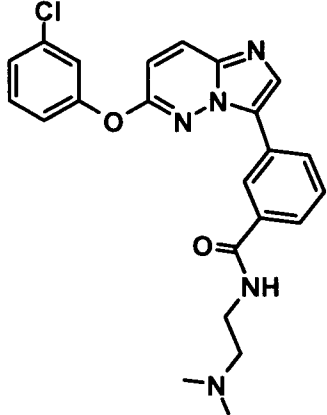
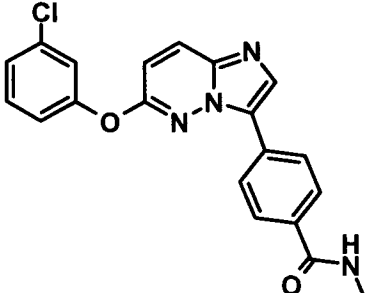
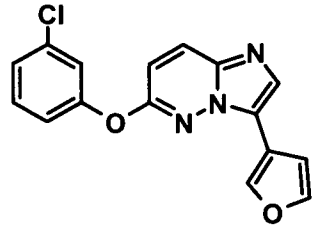
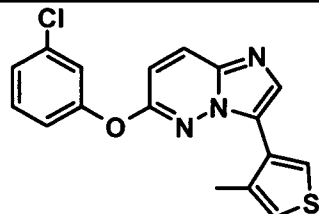
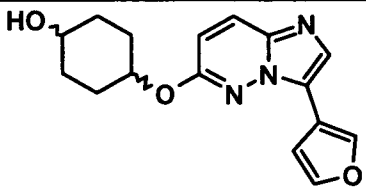
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 514 |    | 5.59 | 339 | 340 |
| 515 |    | 8.86 | 363 | 364 |
| 516 |    | 8.11 | 312 | 313 |
| 517 |   | 7.47 | 335 | 336 |
| 518 |  | 5.68 | 420 | 421 |
| 519 |  | 4.78 | 325 | 326 |
| 520 |  | 4.77 | 366 | 367 |

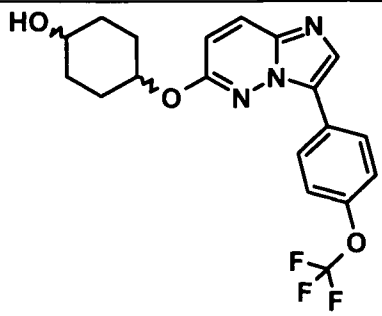
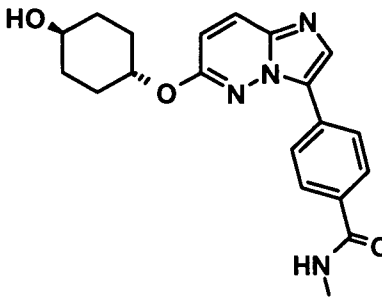
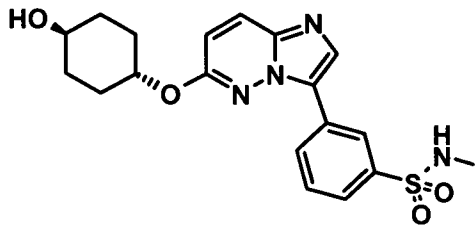
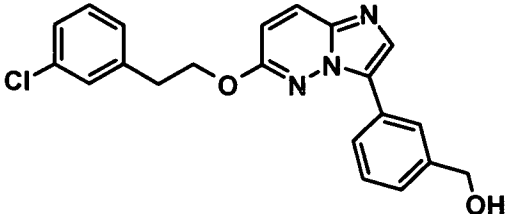
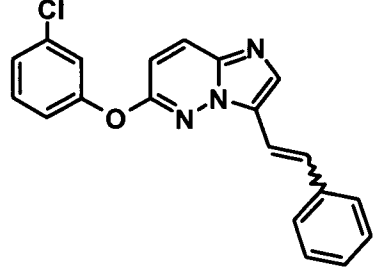
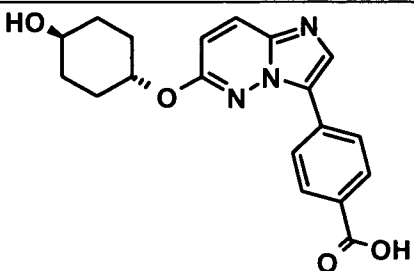
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 521 |    | 5.08 | 402 | 403 |
| 522 |    | 5.94 | 375 | 376 |
| 523 |    | 6.55 | 433 | 434 |
| 524 |   | 5.09 | 340 | 341 |
| 525 |  | 5.67 | 353 | 354 |
| 526 |  | 7.71 | 392 | 393 |

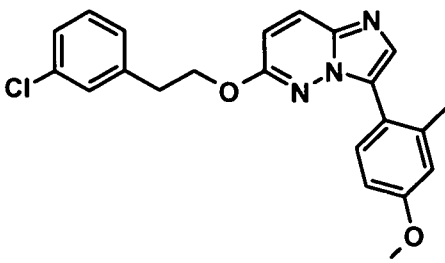
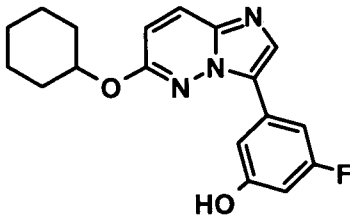
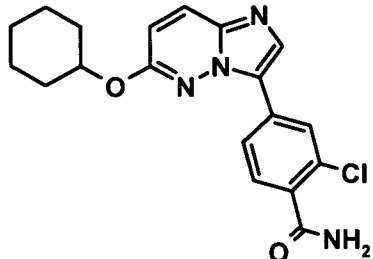
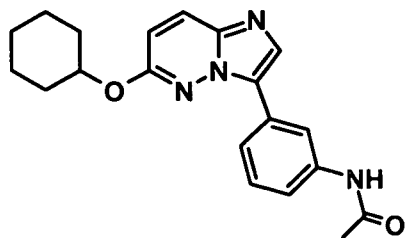
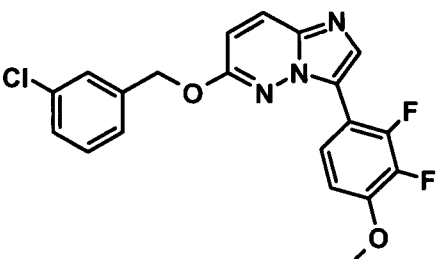
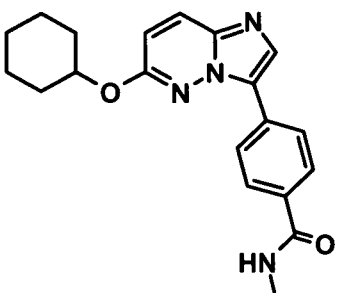
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 527 |    | 7.18 | 351 | 352 |
| 528 |    | 5.25 | 420 | 421 |
| 529 |   | 4.82 | 380 | 381 |
| 530 |  | 4.62 | 339 | 340 |
| 531 |  | 6.45 | 470 | 471 |
| 532 |  | 4.06 | 310 | 311 |

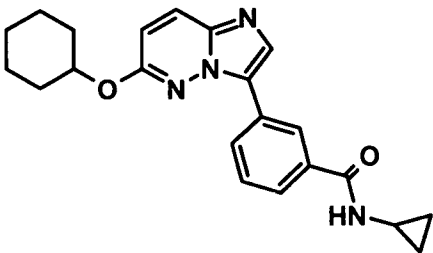
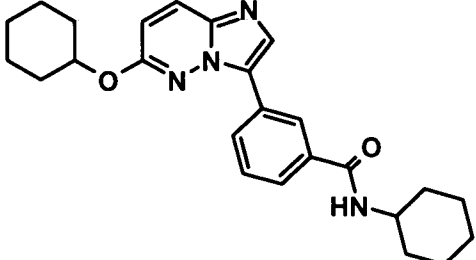


|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 533 |    | 3.96 | 408 | 409 |
| 534 |    | 4.02 | 423 | 424 |
| 535 |   | 5.98 | 434 | 435 |
| 536 |  | 6.33 | 379 | 380 |
| 537 |  | 5.47 | 428 | 429 |
| 538 |  | 4.97 | 328 | 329 |

|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 539 |    | 5.38 | 351 | 352 |
| 540 |    | 5.29 | 435 | 436 |
| 541 |   | 7.39 | 378 | 379 |
| 542 |  | 9.08 | 311 | 312 |
| 543 |  | 9.46 | 341 | 342 |
| 544 |  | 5.18 | 299 | 300 |

|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 545 |    | 6.61  | 393 | 394 |
| 546 |    | 4.61  | 366 | 367 |
| 547 |   | 5.0   | 402 | 403 |
| 548 |  | 6.98  | 379 | 380 |
| 549 |  | 11.07 | 347 | 348 |
| 550 |  | 4.92  | 353 | 354 |

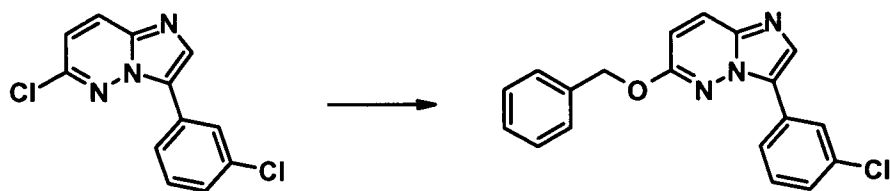
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 551 |    | 7.77 | 393 | 394 |
| 552 |    | 7.18 | 327 | 328 |
| 553 |    | 6.42 | 370 | 371 |
| 554 |   | 6.32 | 350 | 351 |
| 555 |  | 8.8  | 401 | 402 |
| 556 |  | 6.17 | 350 | 351 |

|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 557 |  | 6.56 | 376 | 377 |
| 558 |  | 7.93 | 418 | 419 |

### Variante B

Diese Variante der Herstellung der Endverbindungen lässt sich ebenfalls parallelsynthetisch, beispielsweise in einem Syntheseautomaten durchführen.

#### 5 Beispiel 559: 6-Benzoyloxy-3-(3-chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine



In einer Schutzgasatmosphäre werden 12 mg (0.26 mmol) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) in 2 ml THF suspendiert. Anschliessend 0.031 ml Benzylalkohol (0.3 mmol) in 0.5 ml THF zugegeben. Nach 15 min werden 47 mg (0.15 mmol) 6-Chloro-3-(3-chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 h geschüttelt.

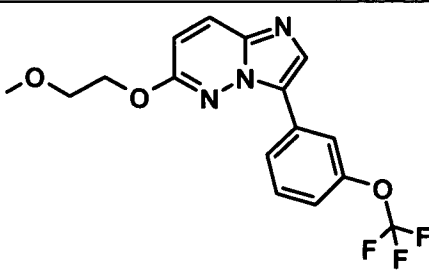
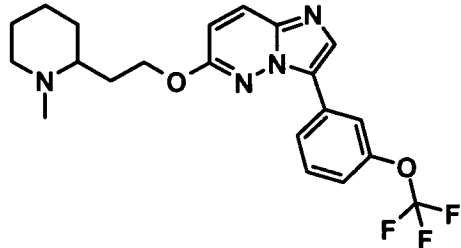
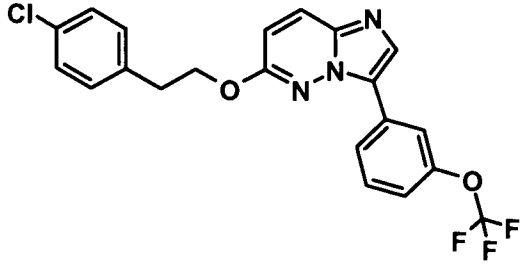
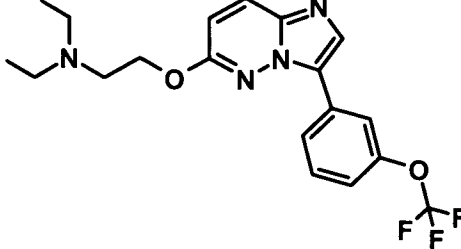
Nach Zugabe einer halbgesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung wird das erhaltene Gemisch mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und das Lösungsmittel verdampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 20 mg (40%) des gewünschten Produkts erhalten.

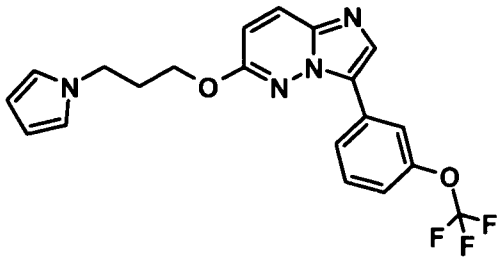
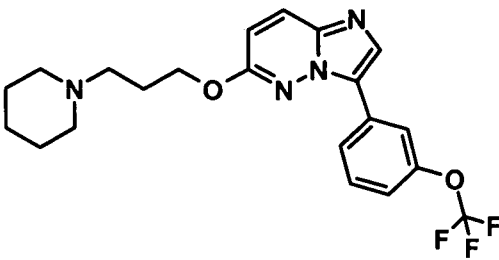
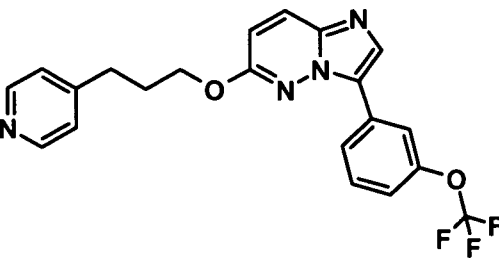
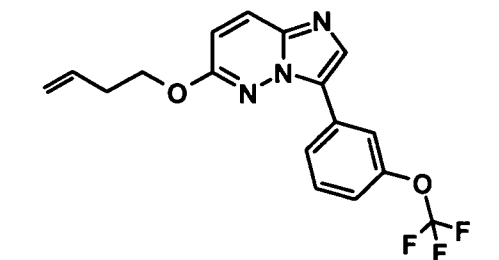
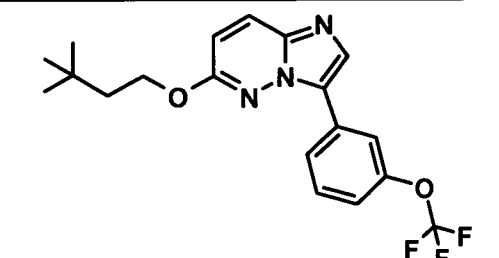
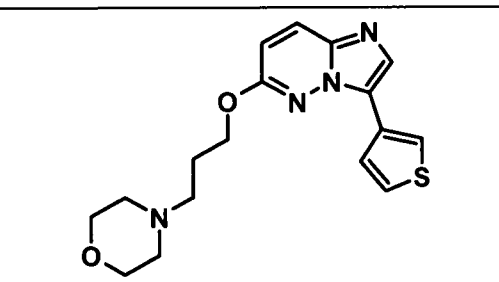
HPLC-MS (analytisch) des gereinigten Produktes:

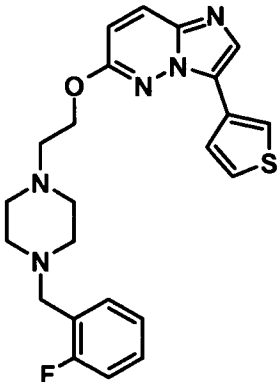
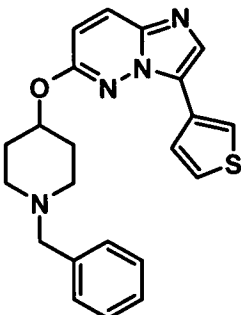
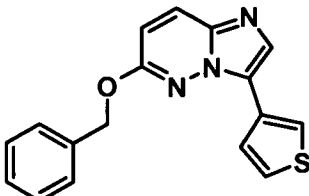
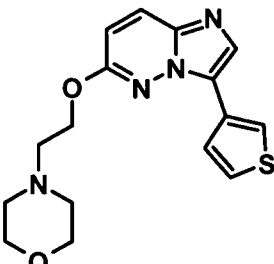
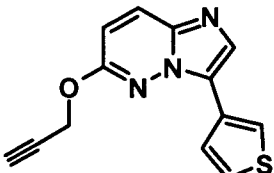
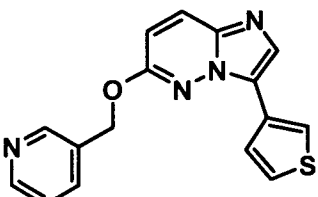
(Detektion: UV = 254 nm; Säule: Purospher STAR RP18e, 125x4mm, 5  $\mu$  (Merck KgGa, Darmstadt); Flussmittel: A: H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, B: CH<sub>3</sub>CN/0.1% TFA, Gradient: 5 bis 95% B in 10 min; Flussrate: 1ml/min):

Retentionszeit des Produktes = 8.66 min; MS des Produktes: m/z = 355 ([M+H]<sup>+</sup>)

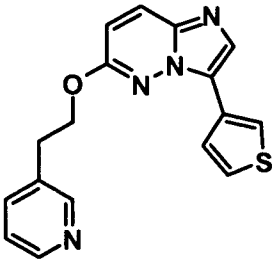
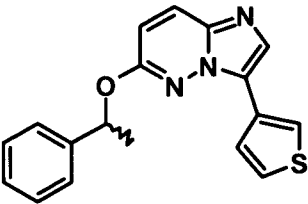
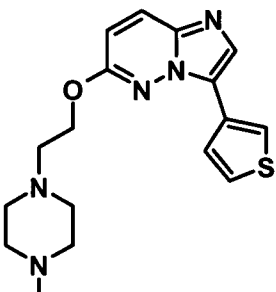
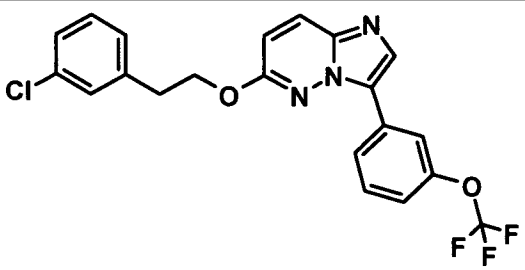
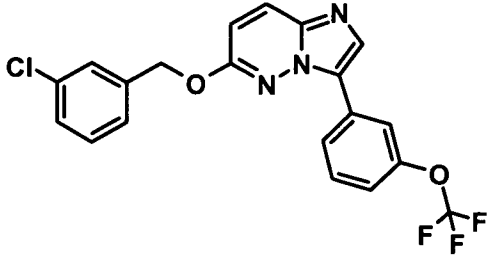
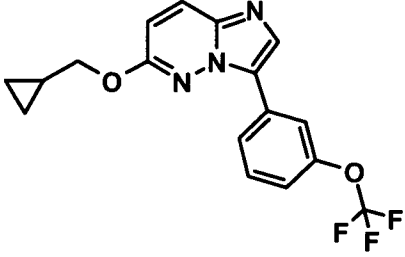
5 In analoger Weise wurden hergestellt:

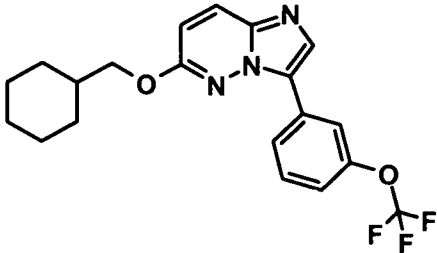
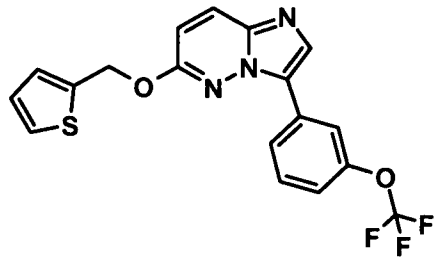
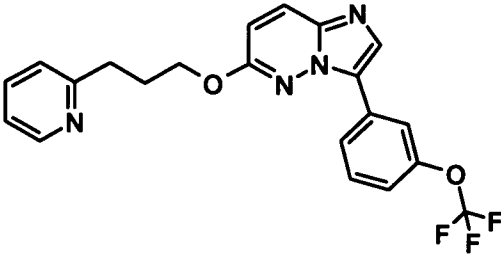
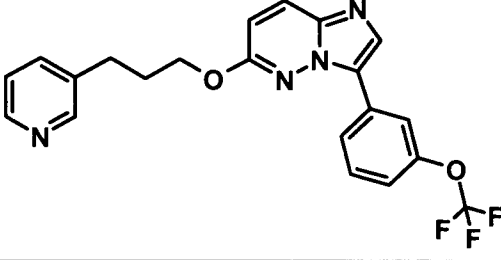
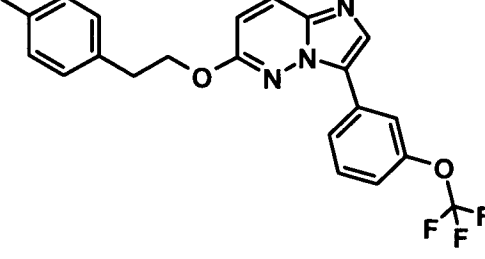
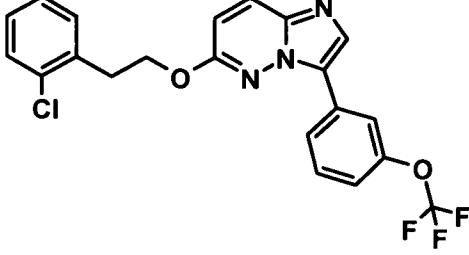
| Beispiel No. | Struktur  | Retentionszeit [min] | Mol. GW Berechnet | Mol. GW Gefunden |
|--------------|---|----------------------|-------------------|------------------|
| 560          |    | 7.22                 | 353               | 354              |
| 561          |   | 5.75                 | 420               | 421              |
| 562          |  | 9.77                 | 433               | 434              |
| 563          |  | 5.64                 | 394               | 395              |

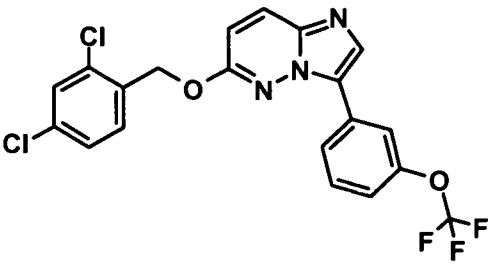
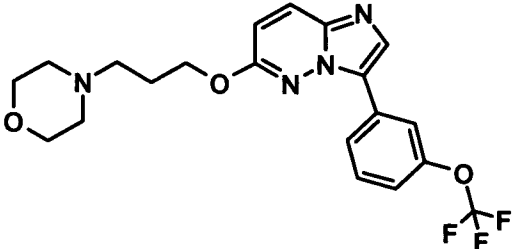
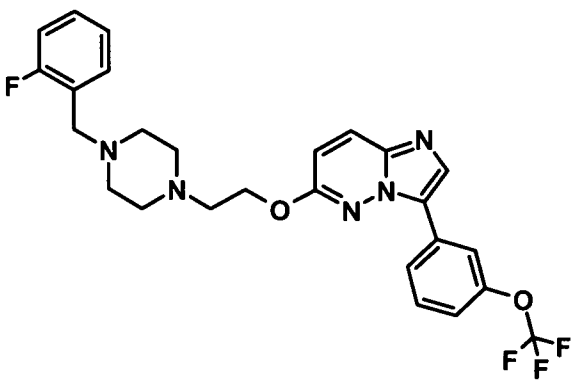
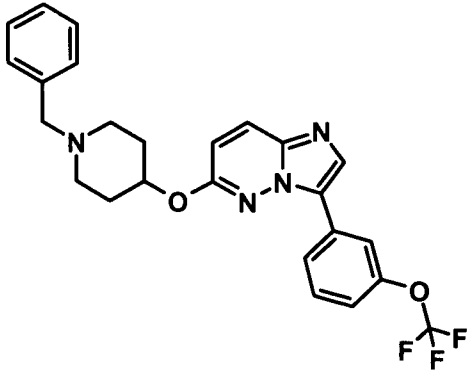
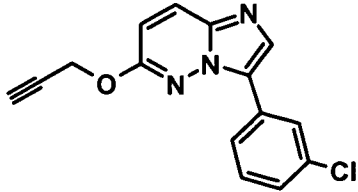
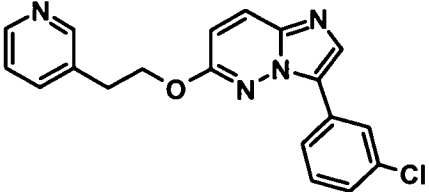
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 564 |    | 8.45  | 402 | 403 |
| 565 |    | 5.8   | 420 | 421 |
| 566 |   | 5.81  | 414 | 415 |
| 567 |  | 8.61  | 349 | 350 |
| 568 |  | 10.24 | 379 | 380 |
| 569 |  | 4.26  | 344 | 345 |

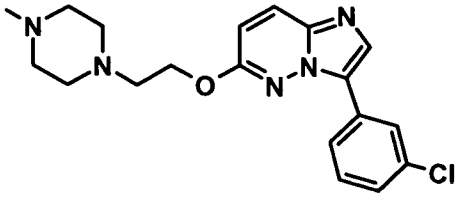
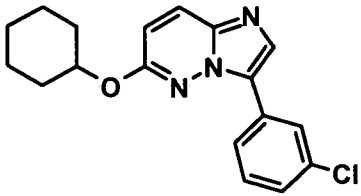
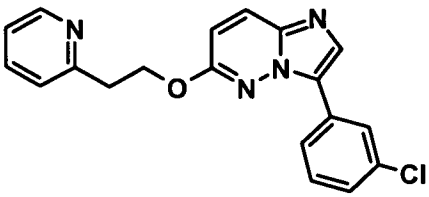
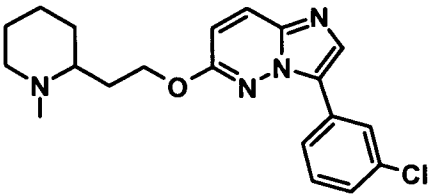
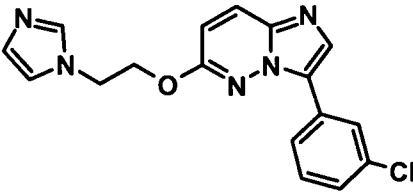
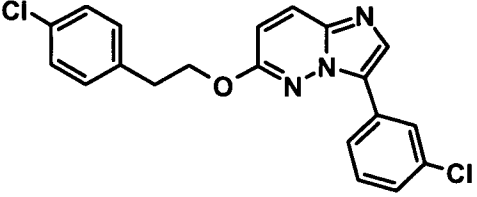
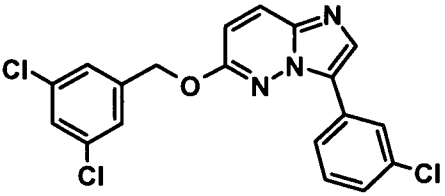
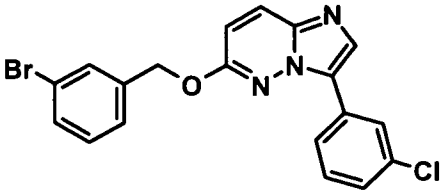
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 570 |    | 4.97 | 437 | 438 |
| 571 |    | 5.17 | 390 | 391 |
| 572 |   | 7.46 | 307 | 308 |
| 573 |  | 4.17 | 330 | 331 |
| 574 |  | 6.22 | 255 | 256 |
| 575 |  | 4.4  | 308 | 309 |

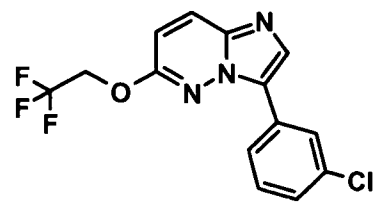
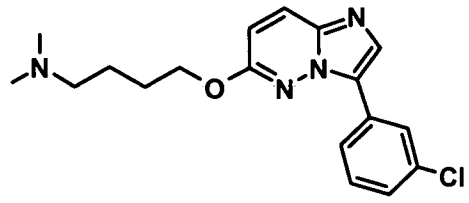
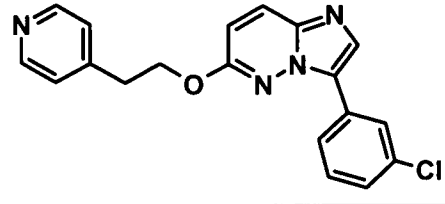
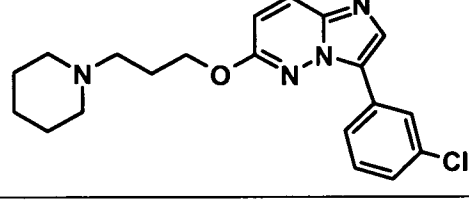
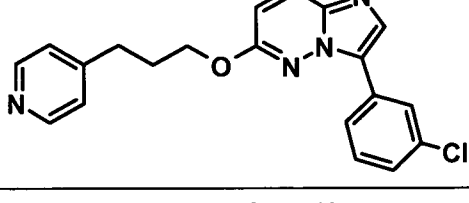
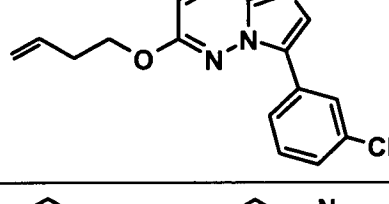
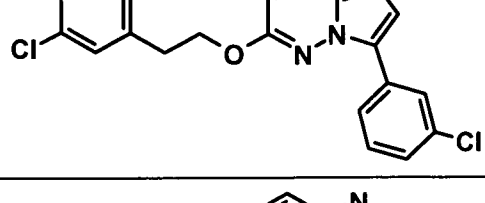
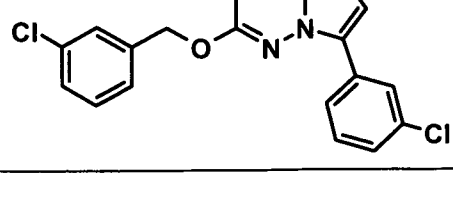


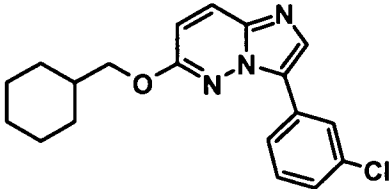
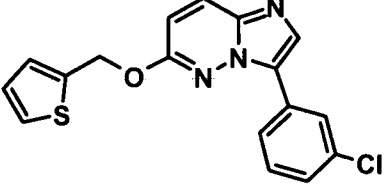
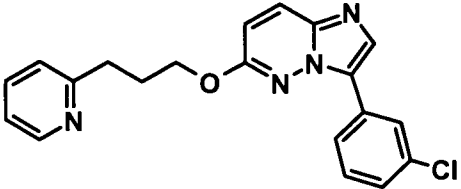
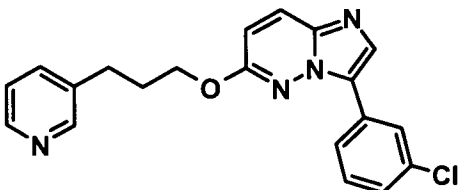
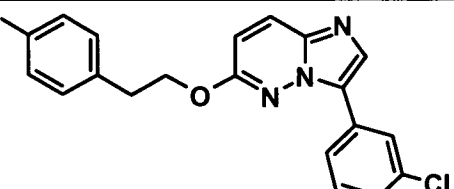
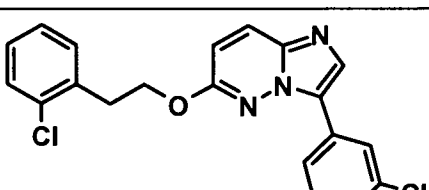
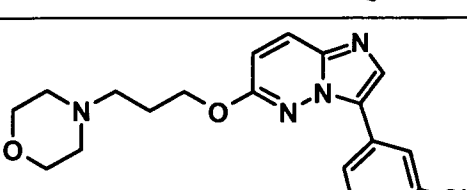
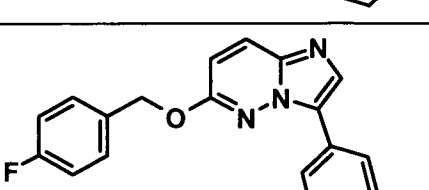
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 576 |    | 4.64 | 322 | 323 |
| 577 |    | 7.51 | 321 | 322 |
| 578 |    | 4.11 | 343 | 344 |
| 579 |  | 9.85 | 433 | 434 |
| 580 |  | 9.74 | 419 | 420 |
| 581 |  | 8.45 | 349 | 350 |

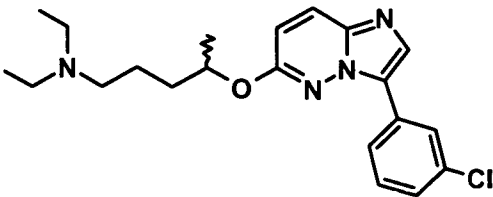
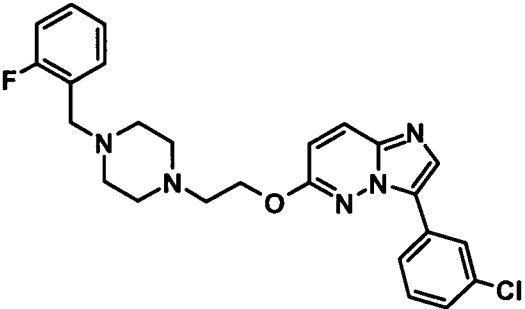
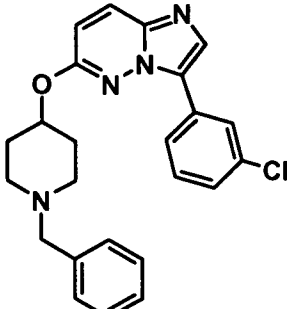
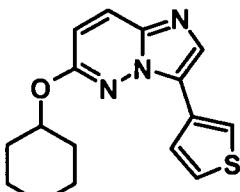
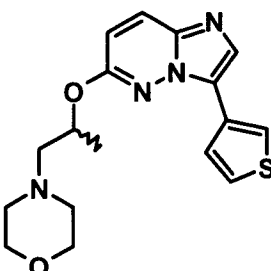
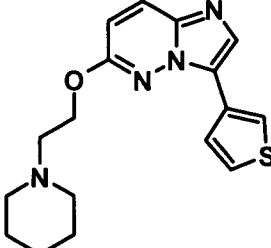
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 582 |    | 10.8 | 391 | 392 |
| 583 |    | 8.82 | 391 | 392 |
| 584 |   | 0    | 414 | 415 |
| 585 |  | 5.73 | 414 | 415 |
| 586 |  | 9.8  | 413 | 414 |
| 587 |  | 9.96 | 433 | 434 |

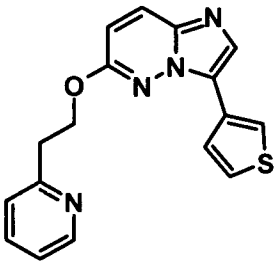
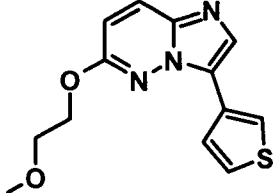
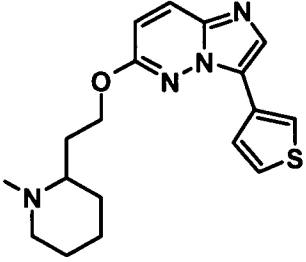
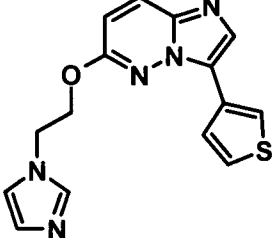
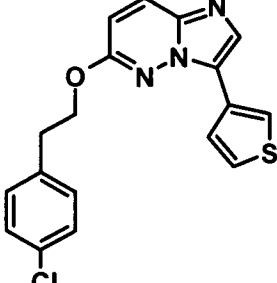
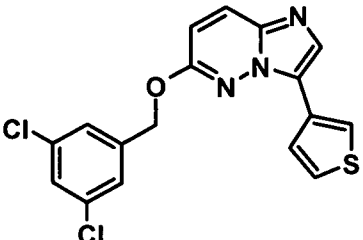
|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 588 |    | 10.72 | 454 | 454 |
| 589 |    | 5.47  | 422 | 423 |
| 590 |   | 5.92  | 515 | 516 |
| 591 |  | 6.22  | 468 | 469 |
| 592 |  | 7.27  | 283 | 284 |
| 593 |  | 5.34  | 350 | 351 |

|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 594 |    | 4.65  | 371 | 372 |
| 595 |    | 10.58 | 327 | 328 |
| 596 |    | 5.1   | 350 | 351 |
| 597 |   | 5.31  | 370 | 371 |
| 598 |  | 55    | 339 | 340 |
| 599 |  | 9.58  | 384 | 384 |
| 600 |  | 10.17 | 404 | 404 |
| 601 |  | 9.41  | 414 | 414 |

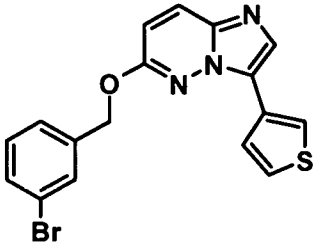
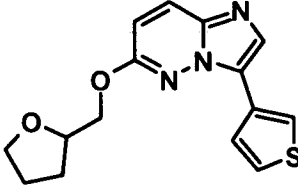
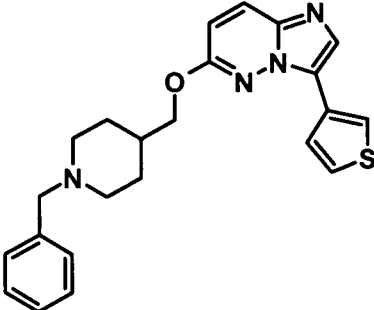
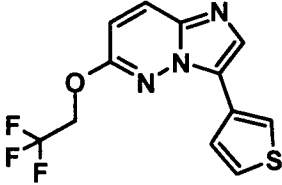
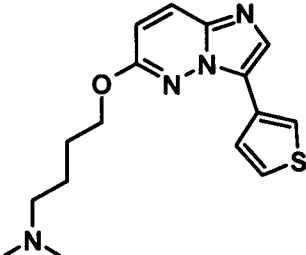
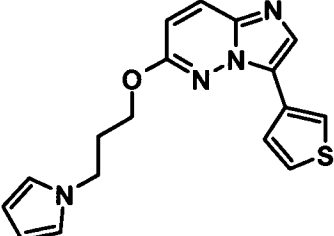
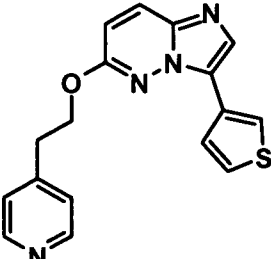
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 602 |    | 8.43 | 327 | 328 |
| 603 |    | 5.12 | 344 | 345 |
| 604 |    | 5.2  | 350 | 351 |
| 605 |   | 5.39 | 370 | 371 |
| 606 |  | 5.3  | 364 | 365 |
| 607 |  | 8.21 | 299 | 300 |
| 608 |  | 9.56 | 384 | 384 |
| 609 |  | 9.27 | 370 | 370 |

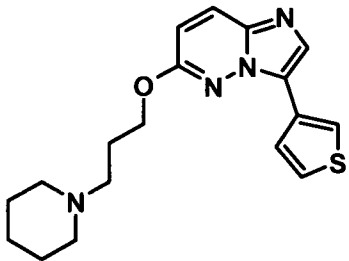
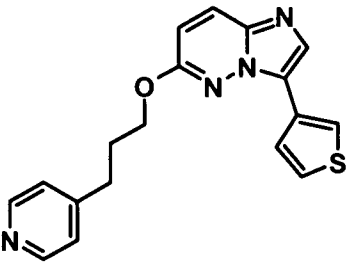
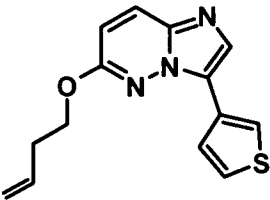
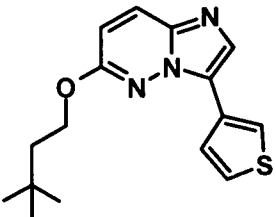
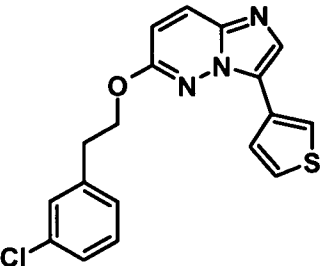
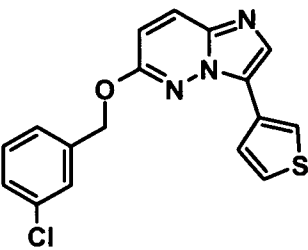
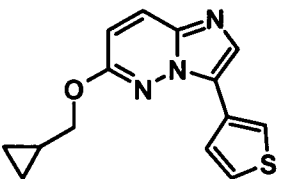
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 610 |    | 10.6 | 341 | 342 |
| 611 |    | 8.39 | 341 | 342 |
| 612 |    | 5.26 | 364 | 365 |
| 613 |   | 5.36 | 364 | 365 |
| 614 |  | 9.55 | 363 | 364 |
| 615 |  | 9.45 | 384 | 384 |
| 616 |  | 5.1  | 372 | 373 |
| 617 |  | 8.71 | 353 | 354 |

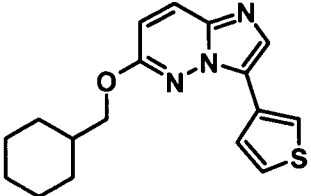
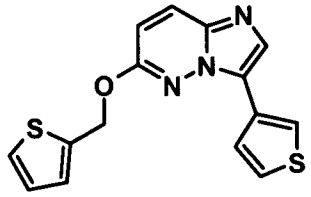
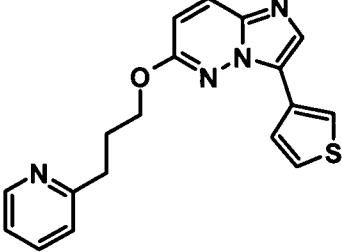
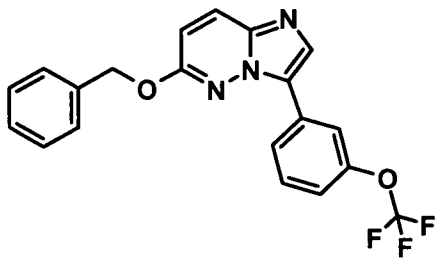
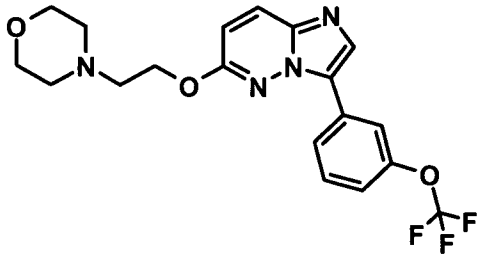
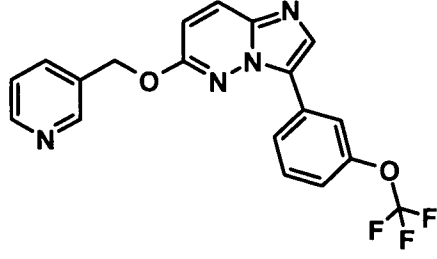
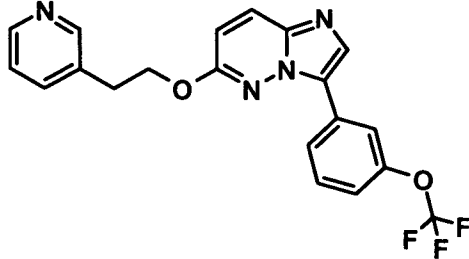
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 618 |    | 5.61 | 386 | 387 |
| 619 |    | 5.57 | 465 | 466 |
| 620 |   | 5.91 | 418 | 419 |
| 621 |  | 8    | 299 | 300 |
| 622 |  | 4.54 | 344 | 345 |
| 623 |  | 4.47 | 328 | 329 |

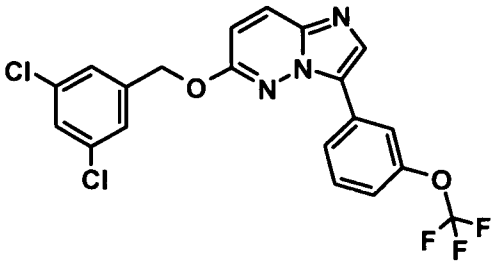
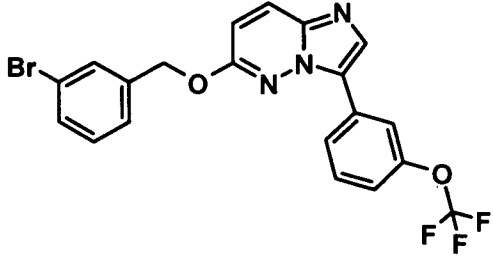
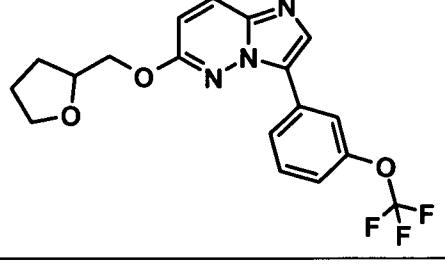
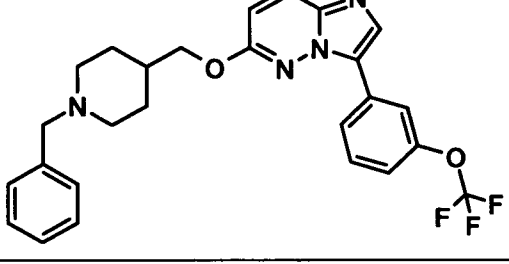
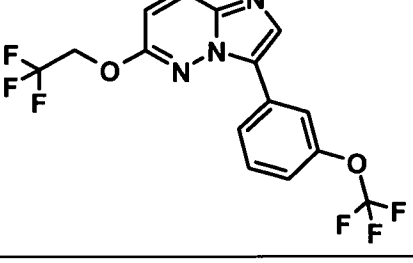
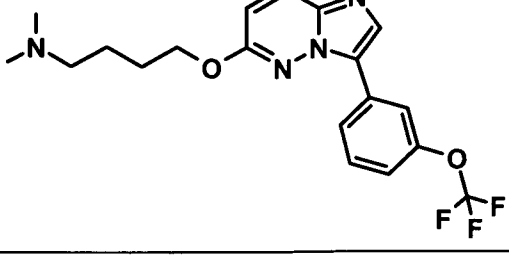
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 624 |    | 4.44 | 322 | 323 |
| 625 |    | 5.8  | 275 | 276 |
| 626 |    | 4.81 | 342 | 343 |
| 627 |  | 4.32 | 311 | 312 |
| 628 |  | 8.17 | 355 | 356 |
| 629 |  | 8.76 | 376 | 376 |

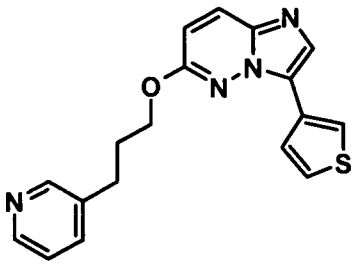
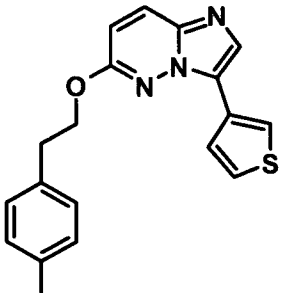
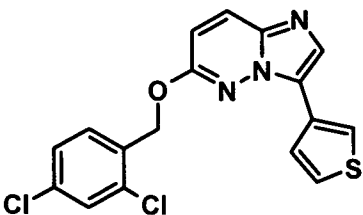
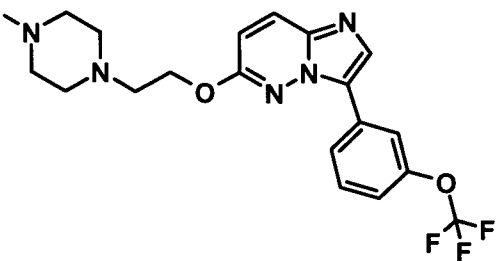
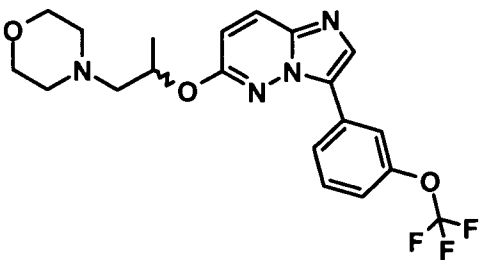
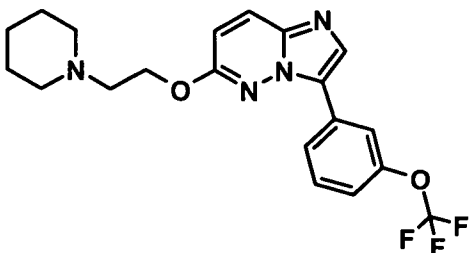


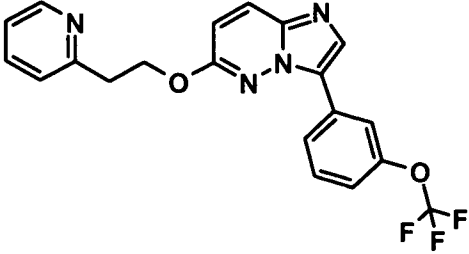
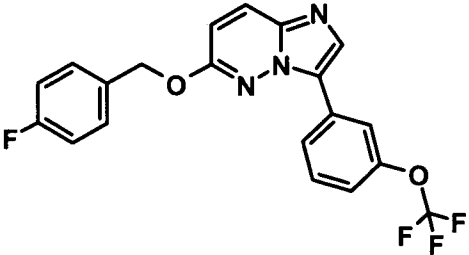
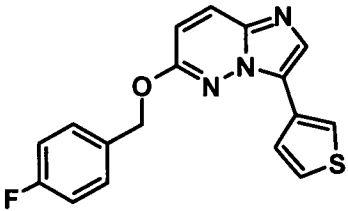
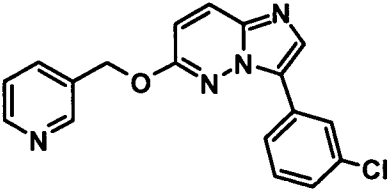
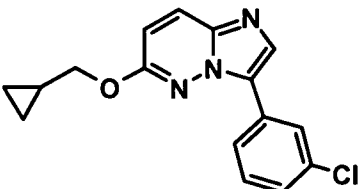
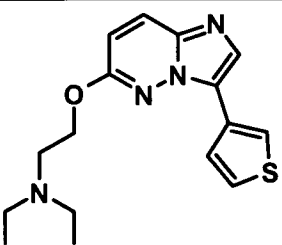
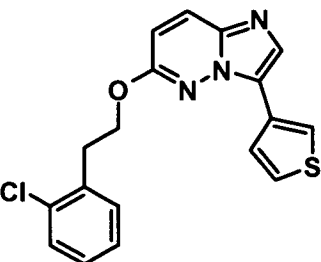
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 630 |    | 8    | 386 | 386 |
| 631 |    | 67   | 301 | 302 |
| 632 |    | 5.57 | 404 | 405 |
| 633 |  | 7.11 | 299 | 300 |
| 634 |  | 4.6  | 316 | 317 |
| 635 |  | 7.16 | 324 | 325 |
| 636 |  | 4.65 | 322 | 323 |

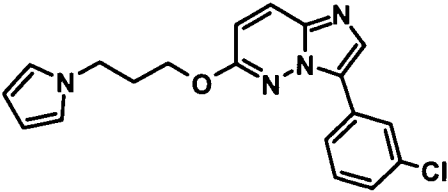
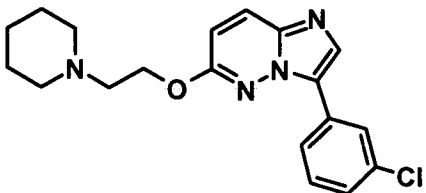
|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 637 |    | 4.77 | 342 | 343 |
| 638 |    | 4.76 | 336 | 337 |
| 639 |    | 72   | 271 | 272 |
| 640 |   | 8.38 | 301 | 302 |
| 641 |  | 8.24 | 355 | 356 |
| 642 |  | 7.88 | 341 | 342 |
| 643 |  | 6.87 | 271 | 272 |

|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 644 |    | 8.78 | 313 | 314 |
| 645 |    | 7.49 | 313 | 314 |
| 646 |    | 4.57 | 336 | 337 |
| 647 |   | 9.11 | 385 | 386 |
| 648 |  | 5.37 | 408 | 409 |
| 649 |  | 5.64 | 386 | 387 |
| 650 |  | 5.68 | 400 | 401 |

|     |   |       |     |     |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 651 |    | 10.67 | 454 | 454 |
| 652 |    | 9.91  | 464 | 464 |
| 653 |   | 7.5   | 379 | 380 |
| 654 |  | 6.39  | 482 | 483 |
| 655 |  | 8.97  | 377 | 378 |
| 656 |  | 5.68  | 394 | 395 |

|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 657 |    | 4.66 | 336 | 337 |
| 658 |    | 8.42 | 335 | 336 |
| 659 |   | 9.55 | 376 | 376 |
| 660 |  | 5.15 | 421 | 422 |
| 661 |  | 5.72 | 422 | 423 |
| 662 |  | 5.76 | 406 | 407 |

|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 663 |    | 5.55 | 400 | 401 |
| 664 |    | 9.1  | 403 | 404 |
| 665 |    | 7.94 | 325 | 326 |
| 666 |   | 5.12 | 336 | 337 |
| 667 |  | 82   | 299 | 300 |
| 668 |  | 4.51 | 316 | 317 |
| 669 |  | 8.61 | 355 | 356 |

|     |   |      |     |     |
|-----|---|------|-----|-----|
| 670 |  | 87   | 352 | 353 |
| 671 |  | 5.27 | 356 | 357 |

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der  
 5 erfindungsgemäßen Verbindungen:

### Bedeutung von IL-2 in der T-Zellimmunantwort

Im folgenden Testsystem wurde untersucht, in welchem Maße Prüfsubstanz die  
 Antikörper-induzierte Interleukin 2 (IL-2) Sekretion beeinflussen. IL-2 stellt ein  
 zentrales Zytokin dar, welches von aktivierten T-Zellen gebildet und ausgeschüttet  
 10 wird. Die IL-2 Synthese in den T-Zellen wird von mehreren Kinasen reguliert. Eine  
 inhibitorische Wirkung von Substanzen an Kinasen führt u.a. zu einer Hemmung der  
 IL-2 Synthese und einer Hemmung der T-Zellimmunantwort. Die Zytokin-  
 Bestimmungen wurden mittels ELISA-Kits durchgeführt.

### Beschreibung des Testsystems

15 Periphere Blut Mononukleäre Zellen (PBMC) wurden aus heparinisierten humanem  
 Vollblut über Gradientenzentrifugation mit Histopaque 1077 (Sigma) bei  
 Raumtemperatur isoliert, die Erythrozyten hypotonisch lysiert und nach  
 zweimaligem Waschen in PBS in Zellkulturmedium (10 % fötales inaktiviertes  
 Kälberserum in RPMI-1640 + Glutamax-I [Gibco]) aufgenommen.

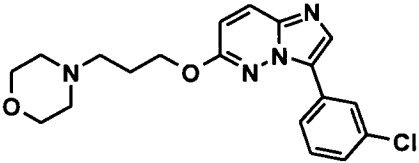
20 Die 96 well Kulturplatten (Costar) wurden zuvor mit 100 µl Antikörper-Lösung in  
 PBS 0.1 µg/ml in PBS [Gibco]) pro Well für 18 Stunden bei 4 °C inkubiert. Die

verwendeten Antikörper waren anti-CD3 und anti-CD28 monoklonale Antikörper (PharMingen). Nach dreimaligem Waschen mit PBS wurden die Platten mit 200  $\mu$ l der Zellsuspension versehen (40000 Zellen/well). Zusätzlich wurden die Prüfsbstanz in Konzentrationen dazugegeben, so dass sie in den Konzentrationen von  $1 \times 10^{-6}$  -  $1 \times 10^{-12}$  M vorlagen.

Die Kulturen wurden über 20 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Nach dieser Inkubation wurden die Platten kurz geschüttelt, zentrifugiert und 250  $\mu$ l Überstand abgenommen, die Überstände wurden dann bei -20°C eingefroren.

Die Interleukin-2 Bestimmung erfolgte mit einem ELISA-Kit (Bioscience) und die Absorption des Farbumschlages wurde am SpectraMax 340 PC (Wellenlänge 450 nm) analysiert. Wirksame Substanzen bewirkten eine Herabsetzung der Absorption.

Tabelle 1: Assay-Daten

| Beispiel Nr. | Struktur   | Inhibition PKC theta IC50 [mol/l] | IC50 [mol/l] (Konzentration zur IL-2 Hemmung um 50%) Hemmung bei 10 $\mu$ M |
|--------------|--|-----------------------------------|---|
| 1            |  <p>3-(3-Chloro-phenyl)-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine</p> | $4.1 \times 10^{-6}$              | $1,3 \times 10^{-6}$ , >95% Hemmung bei 10 $\mu$ M                          |

### PKC-theta Kinase Assay

Die Hemmung der Enzymaktivität der Proteinkinase C theta wurde mit Hilfe des PKC-theta HTRF-Assays bestimmt.

Rekombinantes PKC-theta Protein wurde von der Firma ProQinase (Freiburg) gekauft. Als Kinase-Substrat wurde das biotinylierte Peptid mit der Aminosäuresequenz biotin-RFARKGSLRQKNVHEVK verwendet, das bei der Fa. Biosynthan (Berlin) gekauft wurde.

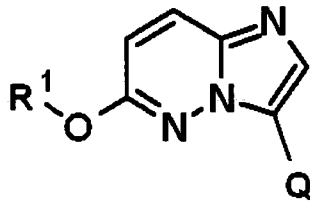


PKC-theta [0.7 nM im Testansatz, Testvolumen 5 µl] wurde für 15 min bei 22 °C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie 10 Messpunkten innerhalb des Bereiches 0,001 - 20 µM in Doppelwerten) in Assaypuffer [50 mM Hepes/NaOH pH 7.4, 1.0 mM MnCl<sub>2</sub>, 10.0 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.0 mM Dithiothreitol, 0.1 mM Natriumorthovanadat, 10 µM Adenosine-tri-phosphat (ATP), 0.5 µM Substratpeptid, 0.1 mg/ml Phosphatidylserin, 0.01 mg/ml Diacylglycerol, 1 % (v/v) Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 µl einer EDTA/Detektions-Lösung [50 mM Hepes/NaOH pH 7.4, 400 mM KF, 40 mM EDTA, 0.1% Bovinem Serumalbumin, 100 nM Streptavidin-XLlent (Fa. Cisbio, #611SAXLB), 1.8 nM anti-phospho PKC Substrat Krypat Konjugat Antikörper (CisBio: #61P03KAZ)] gestoppt. Nach 60 Minuten Inkubation bei 22 °C, in der die Bildung des trimeren Komplexes aus biotinyliertem und phosphoryliertem Substratpeptid, Streptavidin-XLlent und anti-phospho PKC Substrat Europiumkrypat Konjugat Antikörpers erfolgte, wurde die zeitaufgelöste Fluoreszenz der Testansätze in einem Rubystar HTRF-Messgerät (Fa. BMG Labsystems) nach Anregung mit Licht der Wellenlänge 350 nm bei den Wellenlängen 620 nm (Europiumkryptat Fluoreszenz) und 665 nm (Fluoreszenzresonanz Energietransfer vom Europiumkryptat auf Streptavidin-XLlent) bestimmt. Der Phosphorylierungsgrad des Substratpeptids ist dabei proportional zu Ratio der Emissionen bei 665 nm und 620 nm.

Die Messdaten wurden normalisiert auf 0% Inhibition (Enzymreaktion ohne Inhibitor) und 100% Inhibition (Assaykomponenten ohne Enzym). Die Bestimmung der IC<sub>50</sub> Werte erfolgte mittels eines 4-Parameter Fits unter Benutzung firmeneigener Software.

## Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in der

- 5 Q für einen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht, welcher an beliebiger Position mit dem Imidazo[1,2b]pyridazin-rest verknüpft sein kann und welcher gegebenenfalls unabhängig voneinander substituiert sein kann durch
- 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, Nitrogruppen oder Cyanogruppen
- 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylgruppen, welche gegebenenfalls durch 1-3
- 10 Hydroxy und/oder 1-3 Halogen- oder Cyanogruppen und/oder 1-3 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxygruppen und/oder 1-3 COOR<sup>6</sup>-Gruppen und/oder 1-3 NHR<sup>6</sup>-Gruppen und/oder 1-3 NHCOR<sup>6</sup>-Gruppen und/oder 1-3 N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-Gruppen substituiert oder durch 1-3 Ketogruppen unterbrochen sein können,
- 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fluoralkylgruppen, welche gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxy
- 15 und/oder 1-3 gegebenenfalls fluorierte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxygruppen und/oder 1-3 COOR<sup>2</sup>-Gruppen substituiert sein können,
- 1-3 Pyrrolidingruppen,
- 1-3 (CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>-Gruppen, worin u für die Zahlen 1, 2 oder 3 steht,
- 1-3 R<sup>2</sup> -Gruppen,
- 20 1-3 O-CO-R<sup>6</sup> -Gruppen,
- 1-3 CO-O-R<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 CO-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-Gruppen,

1-3 NH-CO-R<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> -Gruppen,

1-3 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> -Gruppen,

5 1-3 NH-CONHR<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 OR<sup>6</sup> -Gruppen,

1-3 SO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> -Gruppen,

1-3 SO<sub>2</sub>-OR<sup>2</sup>-Gruppen,

1-3 SO<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-Gruppen,

10 1-3 NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> -Gruppen,

und/oder

1-3 SR<sup>2</sup> -Gruppen,

worin R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander

15 ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, einen gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest oder

20 einen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest, der seinerseits optional 1-5 fach mit Hydroxyresten, Cyanogruppen, Phenylgruppen, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylresten, SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)-resten, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)-Resten, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)]<sub>2</sub>-Resten, und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxyresten substituiert ist

oder

einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest

darstellt

worin  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander entweder

für einen Rest  $R^2$ ,

für einen Aryl- oder Heteroarylrest, der seinerseits optional unabhängig voneinander 1-3-fach mit Hydroxyresten, Halogenatomen, Cyanogruppen und/oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxyresten substituiert sein kann,

einen Rest  $-(CH_2)_u-Q^5$  steht, in dem  $u$  für die Zahlen 1, 2 oder 3 steht und in dem  $Q^5$  für einen Aryl- oder Heteroarylrest, der seinerseits optional unabhängig voneinander 1-3-fach mit Hydroxyresten, Halogenatomen, Cyanogruppen und/oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxyresten substituiert sein kann,

wobei in der Aryl- oder Heteroarylgruppe vorliegende vicinale Hydroxygruppen auch mit Aldehyden oder Ketonen oder halogenierten Aldehyden oder halogenierten Ketonen kondensiert sein können,

und in der

$R^1$  für

einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest steht, der 1-3-fach mit  $-R^2$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^2$  substituiert sein kann, worin  $R^2$  die oben genannte Bedeutung und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die weiter unten genannte Bedeutung hat,

einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkenylrest steht, der 1-3-fach mit  $-R^2$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^2$  substituiert sein kann, worin  $R^2$  die oben genannte Bedeutung und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die weiter unten genannte Bedeutung hat,

einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkynylrest steht, der 1-3-fach mit  $-R^2$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^2$  substituiert sein kann, worin  $R^2$  die oben genannte Bedeutung und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die weiter unten genannte Bedeutung hat,

einen  $-(CH_2)_n-NR^3R^4$  Rest, wobei  $n$  eine Zahl 2-6 ist und worin  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen  $-COR^6$ -Rest, einen  $-SO_2R^2$ -Rest, oder einen  $C_1$ - $C_5$  Alkylrest stehen, der seinerseits optional 1-3-fach mit

einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-R^2$ , einer Gruppe  $-NHR^2$ , einer Gruppe  $-N(R^2)_2$ ,

einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-NR}^3\text{R}^4$  Rest,

wobei Z für eine Gruppe  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{NR}^2\text{-}$ ,  $-\text{CHR}^5\text{-}$  oder  $-\text{C(R}^5)_2\text{-}$  steht,

5 m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht, t für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht und worin  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die oben genannte Bedeutung hat,

und worin  $\text{R}^5$  für einen  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-Alkenyl-}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-Alkinyl-}$ , einen Phenyl- oder einen  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-}$ rest steht,

einen  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{R}^8$  Rest, wobei n eine Zahl 1-6 ist und worin  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$

10 gemeinsam einen 3-7gliedrigen Ring bilden, wobei der 3-7gliedrige Ring ein weiteres Heteroatom enthalten kann und wobei der 3-7gliedrige Ring

optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ ,

einer Gruppe  $-\text{N(R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer

15 Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist oder durch 0-3 Ketogruppen unterbrochen ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CH)R}^7\text{R}^8$  Rest, wobei n,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^8$  Rest,

20 wobei t, m, Z,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-(CH)R}^7\text{R}^8$  Rest,

wobei t, m, Z,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^1$  Rest, wobei r eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^1$  für einen Piperidin oder Pyrrolidin-ring steht, wobei der Piperidin oder Pyrrolidin-ring optional

25 1-3 fach unabhängig voneinander mit einem Halogenatom, einer

Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ ,

einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N(R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer

Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-Y}^1$  Rest,

30 worin t, m, Z,  $\text{Y}^1$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^2$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^2$  für einen Morpholin-ring steht, wobei der Morpholin-ring optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z}-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^2$  Rest,  
wobei  $t, m, Z, \text{Y}^2$ , die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^3$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^3$  für einen Piperazin-ring steht, der am Stickstoffatom optional eine  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl- oder eine  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl-gruppe trägt,

wobei der Piperazin-ring optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z}-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^3$  Rest,  
wobei  $t, m, Z, \text{Y}^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^4$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^4$  für einen  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl-ring steht, der optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $-\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$  einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  oder einer Gruppe  $-\text{OR}^2$  substituiert ist,

einen  $-(\text{CH}_2)_t\text{-Z}-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^4$  Rest,  
wobei  $t, m, Z, \text{Y}^4$  die oben genannte Bedeutung haben,

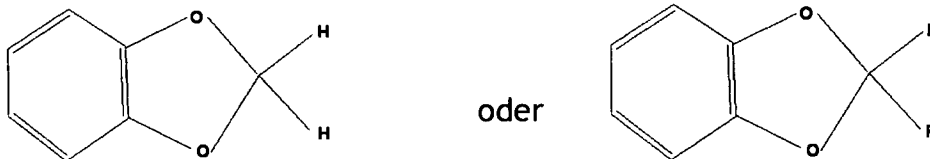
einen  $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^5$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $\text{Y}^5$  für einen Aryl oder Heteroaryl-ring steht, der optional 1-3 fach mit einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Gruppe  $\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{NHR}^2$ , einer Gruppe  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ , einer Gruppe  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ , einer Gruppe  $-\text{OCOR}^6$ , einer Gruppe  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ , einer

Gruppe  $-SO_2N(R^2)_2$ , einer Gruppe  $-NHSO_2R^2$ , einer Gruppe  $-NHCOR^6$ , einer Gruppe  $-NHCONHR^6$  oder einer Gruppe  $-OR^2$  substituiert ist,

einen  $-(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^5$  Rest,

wobei  $t, m, Z, Y^5$  die oben genannte Bedeutung haben,

5 einen  $-(CH_2)_r-Y^6$  Rest, wobei  $r$  eine Zahl 0-3 ist und  $Y^6$  für einen Rest



steht, der an beliebiger Stelle mit der  $(CH_2)_r$  - Gruppe verknüpft sein kann,

10 einen  $-(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^6$  Rest,

wobei  $t, m, Z, Y^6$  die oben genannte Bedeutung haben

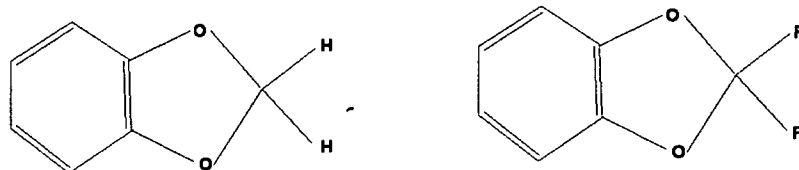
in der Form der verschiedenen Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel I

sowie die Salze der Stereoisomere der allgemeinen Formel I mit  
15 physiologisch verträglichen Gegenionen.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin der Aryl oder Heteroarylrest für

Phenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Anthranyl, Indanyl, Indenyl, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazin, Azaindolizin, 2H- und 4H-Pyran, 2H- und 4H-Thiopyran, Furan, Thiophen, 1H- und 4H-Pyrazol, 1H- und 2H-Pyrrol, Oxazol, 20 Thiazol, Furazan, 1H- und 4H-Imidazol, Isoxazol, Isothiazol, Oxadiazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Indolyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Indolonyl-, Dihydroindolonyl-, Isoindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzofuranyl-, Benzimidazolyl-, Dihydroisochinolinyll-, Dihydrochinolinyll-, 25 Benzoxazinonyll-, Phthalazinonyll-, Dihydrophtalazinonyll- Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chinolonyll-, Isochinolonyll-, Chinazolinyll-, Chinoxalinyll-, Cinnolinyll-, Phthalazinyl-, Dihydrophtalazinyl-, 1,7- oder 1,8-

Naphthyridinyl-, Cumarinyl-, Isocumarinyl-, Indolizinyl-, Isobenzofuranlyl-,  
 Azaindolyl-, Azaisoindolyl-, Furanopyridyl-, Furanopyrimidinyl-,  
 Furanopyrazinyl-, Furanopyridazinyl-, Dihydrobenzofuranlyl-,  
 Dihydrofuranopyridyl-, Dihydrofuranopyrimidinyl-, Dihydrofuranopyrazinyl-,  
 Dihydrofuranopyridazinyl-, Dihydrobenzofuranlyl-, Chromenyl-, Isochromenyl-,  
 Chromenonyl-, Isochromenonylgruppe, Tetrahydropyranlyl, 2H-Pyranlyl, 4H-  
 Pyranlyl, Piperidyl, Tetrahydropyridyl, Dihydropyridyl, 1H-Pyridin-2-onyl,  
 1H-Pyridin-4-onyl, 4-Aminopyridyl, 1H-Pyridin-4-ylidenaminyl, Chromanyl,  
 Isochromanyl, Thiochromanyl, Decahydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl,  
 Dihydrochinolinyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-chinolin-4-onyl, Decahydro-  
 isoquinolinyl, Tetrahydroisoquinolinyl, Dihydroisoquinolinyl, 3,4-Dihydro-  
 2H-benz[1,4]oxazinyl, 1,2-Dihydro[1,3]benzoxazin-4-onyl, 3,4-Dihydro-  
 benz[1,4]oxazin-4-onyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl,  
 4H-Benzo[1,4]thiazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalyl, 1H-Cinnolin-4-onyl,  
 3H-Chinazolin-4-onyl, 1H-Chinazolin-4-onyl, 3,4-Dihydro-1H-chinoxalin-2-  
 onyl, 2,3-1,2,3,4-Tetrahydro[1,5]naphthyridinyl, Dihydro-1H-  
 [1,5]naphthyridyl, 1H-[1,5]naphthyrid-4-onyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-  
 naphthyridin-4-onyl, 1,2-Dihydropyrido[3,2-d][1,3]oxazin-4-onyl, Octahydro-  
 1H-indolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Octahydro-2H-isoindolyl, 1,3-Dihydro-2H-  
 isoindolyl, 1,2-Dihydroindazolyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, 2,3-Dihydro-1H-  
 pyrrolo[2,3-b]pyridyl, 2,2-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-onyl oder für  
 die Reste



steht.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> für einen  
 3-Dimethylaminopropyl-  
 3-Diethylaminopropyl-  
 3-Piperidin-1-yl-propyl-  
 2-Dimethylaminoethyl-



2-Diethylaminoethyl-  
1-Methylpiperidin-3-yl-methyl-  
1-Methylpyrrolidin-2-yl-ethyl-  
4-Diethylamino-1-methyl-butyl-

5 oder  
3-(4-Methyl)piperazin-1-yl-propyl-rest steht.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin  $R^1$  für einen  
- $(CH_2)_n-NR^3R^4$  Rest, wobei n für 3 oder 4 steht und worin  
 $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für einen  $C_1-C_3$  Alkylrest stehen.

10 5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin  $R^1$  für einen  
- $(CH_2)_n-NR^7R^8$  Rest, wobei n für 3 oder 4 steht und worin  
 $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam einen 5-7gliedrigen Ring bilden.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin Q für einen gegebenenfalls  
substituierten

15 Phenyl-  
Thiophenyl-,  
Biphenyl-,  
Furanyl-,  
Benzofuranyl-,  
20 Indolyl-,  
Pyridinyl-,  
Benzothiophenyl-  
oder  
Naphthalinyl-Rest steht.

25 7. Verbindungen gemäß Anspruch 6, worin der in Q enthaltene Aryl- oder  
Heteroarylrest durch mindestens einen der folgenden Reste substituiert ist:

Cyclopropylmethoxy-  
Fluor,  
Chlor,  
30 Hydroxy-,  
Cyano-,  
Trifluormethyl-,

Trifluormethoxy-,

Methyl-,

Methoxy-,

Pyrrolidinyl-,

5 -CO-OCH<sub>3</sub>

-CO-CH<sub>3</sub>

-CO<sub>2</sub>H

-CO-NH<sub>2</sub>

-CH<sub>2</sub>-CN

10 -CH<sub>2</sub>-OH

-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>

-S-CH<sub>3</sub>

-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

oder

15 -NHCOCH<sub>3</sub>.

8. Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, nämlich

6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-

b]pyridazine; 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-

propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-

20 3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-

piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-2-yl-

6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-

Fluoro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-

b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-phenyl-imidazo[1,2-

25 b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(4-methylsulfanyl-

phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-

piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 1-(3-{6-[3-(4-Methyl-

piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-phenyl)-ethanone; 6-

[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-

30 imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(3-

trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Biphenyl-3-yl-6-[3-(4-

methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; (3-{6-[3-(4-

Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-phenyl)-

methanol; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(3-methylsulfonyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(5-Methyl-furan-2-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-{6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-benzotrile; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; (4-{6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-phenyl)-acetonitrile; 3-{6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-benzoic acid methyl ester; 3-(1H-Indol-4-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzofuran-2-yl-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-6-methyl-pyridin-3-yl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; Diethyl-[4-(3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-amine; {4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine;

Diethyl-[4-(3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-amine; {4-[3-(3-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine; [4-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine; Diethyl-{4-[3-(4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-{4-[3-(4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; {4-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine; 1-{3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-ethanone; Diethyl-{4-[3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-{4-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; [4-(3-Biphenyl-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine; {3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol; Diethyl-{4-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-{4-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-{4-[3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; {4-[3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine; Diethyl-{4-[3-(5-methyl-furan-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-{4-[3-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-[4-(3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-amine; {4-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine; {4-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine; 3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile; Diethyl-{4-[3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; {4-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile; 3-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester; Diethyl-{4-[3-(1H-indol-4-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; [4-(3-Benzofuran-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine; Diethyl-[4-(3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-amine; Diethyl-{4-[3-(3-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; [4-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amine; {4-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-

yl oxy]-pentyl}-diethyl-amine; Diethyl-{4-[3-(6-fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-{4-[3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; Diethyl-{4-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-amine; {5-[6-(4-Diethylamino-1-methyl-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-thiophen-2-yl}-methanol; {4-[3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-pentyl}-diethyl-amine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 1-(3-{6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-phenyl)-ethanone; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Biphenyl-3-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; (3-{6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-phenyl)-methanol; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin ; 3-{6-[2-(1-Methyl-

pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-benzotrile; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; (4-{6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-phenyl)-acetonitrile; 3-{6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-benzoic acid methyl ester; 3-(1H-Indol-4-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Fluoro-pyridin-3-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzofuran-2-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-6-methyl-pyridin-3-yl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 1-{3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-ethanone; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-

Biphenyl-3-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine;  
{3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-  
phenyl}-methanol; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(3-methylsulfanyl-  
phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(2-  
5 trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-phenyl)-6-(1-  
methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-  
piperidin-3-ylmethoxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-  
b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-  
ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(5-Methyl-furan-2-yl)-6-(1-methyl-  
10 piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-4-methoxy-  
phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-  
Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-  
Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-  
b]pyridazine; 3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-  
15 imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-  
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile; 6-(1-Methyl-piperidin-3-  
ylmethoxy)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; {4-[6-(1-  
Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-  
acetonitrile; 3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-  
20 3-yl]-benzoic acid methyl ester; 3-(1H-Indol-4-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-  
ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Fluoro-pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-  
piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzofuran-2-yl-6-(1-  
methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-  
piperidin-3-ylmethoxy)-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-  
25 phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-  
Benzo[b]thiophen-3-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-  
b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-  
imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-  
piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-  
30 ylmethoxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-  
Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-  
b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-  
phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(1-  
methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; Diethyl-[3-(3-

thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine; Diethyl-[3-(3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine; Diethyl-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-[3-(3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine; {3-[3-(3-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine; 5 [3-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amine; Diethyl-{3-[3-(4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-[3-(3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine; Diethyl-{3-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; {3-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine; 10 1-{3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-ethanone; Diethyl-{3-[3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-{3-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-{3-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; [3-(3-Biphenyl-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amine; {3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol; Diethyl-{3-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; 20 Diethyl-{3-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; {3-[3-(2-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine; Diethyl-{3-[3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-{3-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; {3-[3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine; Diethyl-{3-[3-(5-methyl-furan-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-{3-[3-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-[3-(3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine; {3-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine; Diethyl-{3-[3-(3-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; {3-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethyl-amine; 3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile; Diethyl-{3-[3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-



6-yloxy]-propyl}-amine; {4-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile; 3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester; N-{3-[6-(3-Diethylamino-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetamide;

5 Diethyl-{3-[3-(1H-indol-4-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; [3-(3-Benzofuran-2-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethylamine; Diethyl-[3-(3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-amine; Diethyl-{3-[3-(3-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; [3-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethylamine; {3-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethylamine; Diethyl-{3-[3-(6-fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; Diethyl-{3-[3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; {3-[3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethylamine; Diethyl-{3-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-amine; {3-[3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-propyl}-diethylamine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Methoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(2-methylsulfonyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Biphenyl-3-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; {3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-methylsulfonyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-

10  
15  
20  
25  
30

5 yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-

10 (5-Methyl-furan-2-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Methoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; {4-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-

15 acetonitrile; 3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester; N-{3-[6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetamide; 3-(1H-Indol-4-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzofuran-2-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-p-tolyl-

20 imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-3-yl-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo;

25 [1,2-b]pyridazine; 3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-

30

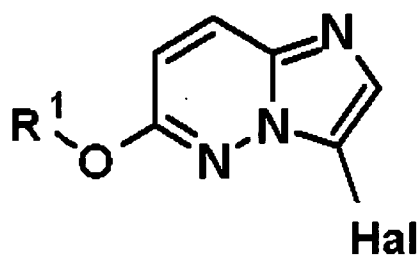
Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 1-{3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-ethanone; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Biphenyl-3-yl-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; {3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester; N-{3-[6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetamide; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(1H-indol-4-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzofuran-2-yl-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(6-fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-

imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Naphthalen-1-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Methoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzo[b]thiophen-2-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Phenyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 1-{3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-ethanone; 3-(2-Methylsulfonyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Biphenyl-3-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; {3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol; 3-(3-Methylsulfonyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(2-Chloro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(5-Methyl-furan-2-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Methoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-

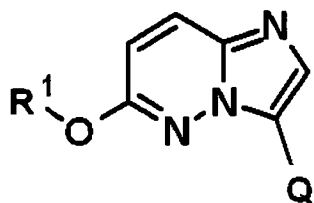
propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile; 3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzotrile; {4-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile; 3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester; N-{3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetamide; 3-(1H-Indol-4-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-Benzofuran-2-yl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(3-Fluorophenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Chlorophenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(6-Fluoro-5-methyl-pyridin-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazine; 3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazine; Dimethyl-[4-(3-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine; Dimethyl-[4-(3-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine; {4-[3-(4-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine; Dimethyl-[4-(3-m-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine; {4-[3-(4-Fluoro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine; Dimethyl-[4-(3-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine; Dimethyl-{4-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; {4-[3-(4-Chloro-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine; 1-{3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-ethanone; Dimethyl-{4-[3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; Dimethyl-{4-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; Dimethyl-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; [4-(3-Biphenyl-3-yl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-dimethyl-amine; {3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-methanol; Dimethyl-{4-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; Dimethyl-{4-[3-(2-trifluoromethyl-

phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; Dimethyl-{4-[3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; Dimethyl-{4-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; {4-[3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine; Dimethyl-[4-(3-o-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine; {4-[3-(3-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine; Dimethyl-{4-[3-(4-methylthiophen-2-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; {4-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetonitrile; 3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-benzoic acid methyl ester; N-{3-[6-(4-Dimethylamino-butoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-phenyl}-acetamide; {4-[3-(1H-Indol-4-yl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine; Dimethyl-[4-(3-p-tolyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-amine; Dimethyl-{4-[3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; Dimethyl-{4-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-amine; {4-[3-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy]-butyl}-dimethyl-amine; 6-Phenoxy-3-m-tolyl-imidazo[1,2b] pyridazin.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb

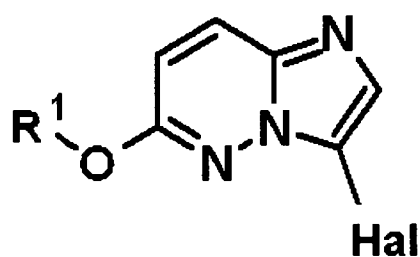


worin R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 definierte Bedeutung hat und worin Hal für ein Chlor-, Brom- oder Iodatome steht mit einem Aryl- oder Heteroaryl-derivat in einer, gegebenenfalls metallkatalysierten, Kreuzkupplungsreaktion, umgesetzt wird zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I



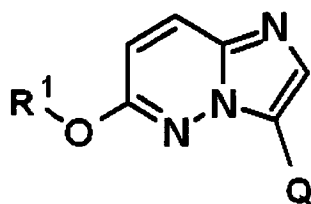
worin R<sup>1</sup> und Q, die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



**Formel IIb**

- 5 worin R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 definierte Bedeutung hat und worin Hal für ein Chlor-, Brom- oder Iodatome steht, mit einer Aryl- oder Heteroarylboronsäure des gewünschten Aryl- oder Heteroarylderivates palladiumkatalysiert umgesetzt wird zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I



- 10 worin R<sup>1</sup> und Q, die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

11. Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, nämlich:  
 3-Brom-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-[2-(1-methyl-

pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, [3-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-propyl]-diethyl-amin, 3-Brom-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-imidazo[1,2b]pyridazin, [4-(3-Brom-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-butyl]-dimethyl-amin, [4-(3-Brom-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)-pentyl]-diethyl-amin, 3-Brom-6-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-imidazo[1,2-b]pyridazin, 3-Brom-6-phenoxy-imidazo[1,2b]pyridazin.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
  13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, onkologischen Erkrankungen, autoimmun-Erkrankungen, oder zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.
  14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes Typ II, Asthma, Dermatitis, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Kontaktdermatitis, atopische Dermatitis, Kontaktallergie, Multiple Sklerose, entzündlicher Darmerkrankungen oder Transplantatabstoßungen.
  15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von soliden Tumoren oder Metastasen.



16. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel 1 zusammen mit pharmazeutisch verträglichen zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/005697

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P11/00 A61P17/00 A61P35/00  
A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.         |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | WO 02/066481 A (ASTRAZENECA AB [SE];<br>ASTRAZENECA UK LTD [GB]; THOMAS ANDREW<br>PETER [GB]) 29 August 2002 (2002-08-29)<br>claims 15-19; compounds 16,17,24,25,33-36<br>-----   | 1, 2, 6,<br>12, 13,<br>15, 16 |
| X         | BYTH K F ET AL:<br>"Imidazo[1,2-b]pyridazines: a potent and<br>selective class of CDK inhibitors"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>OXFORD, GB,<br>vol. 14, 2004, pages 2249-2252,<br>XP002415769<br>ISSN: 0960-894X<br>page 2249, left-hand column; compound 4A<br>-----<br>-/-- | 1, 2, 12,<br>13, 15, 16       |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2007

Date of mailing of the international search report

11/10/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beys-Kahana, E11en

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/005697

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.       |
|-----------|---|-----------------------------|
| X         | WO 2006/049339 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; SATO YOSHIYUKI [JP]; KURIHARA HIDEKI [JP]; K) 11 May 2006 (2006-05-11)<br>compound 164<br>-----   | 1,2,6,7,<br>12,13,<br>15,16 |
| P,X       | WO 2007/013673 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; NAKAI KAZUO [JP]; TAKAHASHI FUMIE [JP]; FUJI) 1 February 2007 (2007-02-01)<br>page 73, line 19; claims 6-13<br>page 114, lines 16,17<br>page 118, lines 21,22<br>page 147, line 24<br>page 148, line 5<br>----- | 1,2,6,<br>12-14,16          |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/005697

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02066481                               | A | 29-08-2002          | AT 288436 T                | 15-02-2005          |
|   |   |                     | BR 0207294 A               | 02-03-2004          |
|   |   |                     | CA 2438646 A1              | 29-08-2002          |
|   |   |                     | CN 1524081 A               | 25-08-2004          |
|   |   |                     | DE 60202844 D1             | 10-03-2005          |
|   |   |                     | DE 60202844 T2             | 12-01-2006          |
|   |   |                     | EP 1362050 A1              | 19-11-2003          |
|   |   |                     | ES 2236494 T3              | 16-07-2005          |
|   |   |                     | JP 2004521916 T            | 22-07-2004          |
|   |   |                     | MX PA03007351 A            | 04-12-2003          |
|   |   |                     | NO 20033635 A              | 15-08-2003          |
|   |   |                     | NZ 527367 A                | 29-04-2005          |
|   |   |                     | PT 1362050 T               | 31-05-2005          |
|   |   |                     | US 2004097506 A1           | 20-05-2004          |
|   |   |                     | ZA 200306081 A             | 17-11-2004          |
| WO 2006049339                             | A | 11-05-2006          | AU 2005301568 A1           | 11-05-2006          |
|   |   |                     | CA 2586259 A1              | 11-05-2006          |
|   |   |                     | EP 1813613 A1              | 01-08-2007          |
| WO 2007013673                             | A | 01-02-2007          | NONE                       |                     |

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2007/005697

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P11/00 A61P17/00 A61P35/00  
A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr.        |
|------------|---|---------------------------|
| X          | WO 02/066481 A (ASTRAZENECA AB [SE];<br>ASTRAZENECA UK LTD [GB]; THOMAS ANDREW<br>PETER [GB]) 29. August 2002 (2002-08-29)<br>Ansprüche 15-19; Verbindungen<br>16,17,24,25,33-36  | 1,2,6,<br>12,13,<br>15,16 |
| X          | BYTH K F ET AL:<br>"Imidazo[1,2-b]pyridazines: a potent and<br>selective class of CDK inhibitors"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>OXFORD, GB,<br>Bd. 14, 2004, Seiten 2249-2252,<br>XP002415769<br>ISSN: 0960-894X<br>Seite 2249, linke Spalte; Verbindung 4A | 1,2,12,<br>13,15,16       |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

|  |  |
|--|--|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br><br>4. Oktober 2007 | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts<br><br>11/10/2007 |
|--|--|

|   |   |
|---|---|
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Beys--Kahana, E I I en |
|---|---|

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/005697

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.          |
|------------|--|-----------------------------|
| X          | WO 2006/049339 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; SATO YOSHIYUKI [JP]; KURIHARA HIDEKI [JP]; K) 11. Mai 2006 (2006-05-11)<br>Verbindung 164<br>-----   | 1,2,6,7,<br>12,13,<br>15,16 |
| P,X        | WO 2007/013673 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; NAKAI KAZUO [JP]; TAKAHASHI FUMIE [JP]; FUJI) 1. Februar 2007 (2007-02-01)<br>Seite 73, Zeile 19; Ansprüche 6-13<br>Seite 114, Zeilen 16,17<br>Seite 118, Zeilen 21,22<br>Seite 147, Zeile 24<br>Seite 148, Zeile 5<br>----- | 1,2,6,<br>12-14,16          |

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/005697

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 02066481  | A 29-08-2002                  | AT 288436 T                       | 15-02-2005                    |
|  |                               | BR 0207294 A                      | 02-03-2004                    |
|  |                               | CA 2438646 A1                     | 29-08-2002                    |
|  |                               | CN 1524081 A                      | 25-08-2004                    |
|  |                               | DE 60202844 D1                    | 10-03-2005                    |
|  |                               | DE 60202844 T2                    | 12-01-2006                    |
|  |                               | EP 1362050 A1                     | 19-11-2003                    |
|  |                               | ES 2236494 T3                     | 16-07-2005                    |
|  |                               | JP 2004521916 T                   | 22-07-2004                    |
|  |                               | MX PA03007351 A                   | 04-12-2003                    |
|  |                               | NO 20033635 A                     | 15-08-2003                    |
|  |                               | NZ 527367 A                       | 29-04-2005                    |
|  |                               | PT 1362050 T                      | 31-05-2005                    |
|  |                               | US 2004097506 A1                  | 20-05-2004                    |
|  |                               | ZA 200306081 A                    | 17-11-2004                    |
| <hr/>  |                               |                                   |                               |
| WO 2006049339                                      | A 11-05-2006                  | AU 2005301568 A1                  | 11-05-2006                    |
|  |                               | CA 2586259 A1                     | 11-05-2006                    |
|  |                               | EP 1813613 A1                     | 01-08-2007                    |
| <hr/>  |                               |                                   |                               |
| WO 2007013673                                      | A 01-02-2007                  | KEINE                             |                               |
| <hr/>  |                               |                                   |                               |