

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0616393-9 A2**

(22) Data de Depósito: 22/09/2006
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04 2006.01
A61K 31/437 2006.01
A61P 29/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DE QUINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 21/09/2006 US 11/524,996,
22/09/2005 US 60/719,519

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

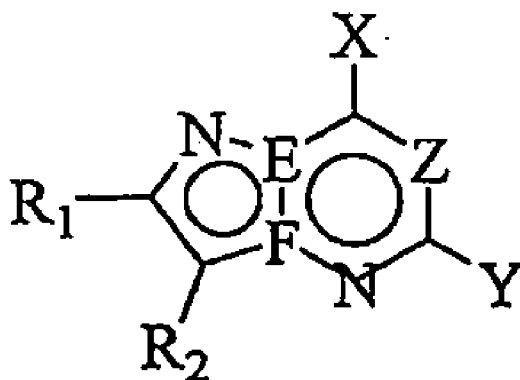
(72) Inventor(es): CHRISTOPHER P. MUSSARI, CHUNJIAN LIU,
DAVID R. TORTOLANI, DHARMPAL S. DODD, JAMES LIN, JOHN S.
TOKARSKI, STEPHEN T. WROBLESKI, TRAM N. HUYNH, WAYNE
VACCARO, ZHONG CHEN

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006037056 de 22/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/038314 de 05/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DE QUINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos tendo a Fórmula (I), e enantiômeros, e diastereômeros, sais e hidratos farmaceuticamente aceitáveis destes, que são úteis como moduladores de quinase, incluindo modulação de MK2, em que um de E e F é um átomo de nitrogênio e o outro de E e F é um átomo de carbono, Z é N ou CR₃, e R₁, R₂, R₃, X e I são como definidos aqui.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DE QUINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS"**.

Este pedido reivindica o benefício de prioridade sob Título 35 § 119(e) de Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 60/719.519 depositado em 22 de setembro de 2005, o conteúdo do qual é incorporado aqui por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos fundidos úteis como moduladores de quinase, incluindo a modulação de MAP-KAP quinase-2 (MK2). A invenção também é relativa às composições farmacêuticas contendo pelo menos um composto de acordo com a invenção que são úteis para o tratamento de condições relacionadas à modulação de quinase e métodos de inibição da atividade de quinases, incluindo MK2, em um mamífero.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Um grande número de citocinas participa na resposta inflamatória, incluindo IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . A superprodução de citocinas tal como IL-1 e TNF- α está implicada em uma ampla de doenças, incluindo doença inflamatória do intestino, artrite reumatoide, psoríase, esclerose múltipla, choque endotóxico, osteoporose, doença de Alzheimer, e insuficiência cardíaca congestiva. Veja, por exemplo, Henry e outros, *Drugs Fut.*, Vol. 24 (1999), nas páginas. 1345-1354; e Salituro e outros, *Curr. Med. Chem.*, Vol. 6 (1999), nas páginas. 807-823. Evidência em pacientes humanos indica que os antagonistas de proteína de citocinas são eficazes no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, tal como, por exemplo, anticorpo monoclonal para TNF- α (Enbrel) (veja Rankin e outros, *Br. J. Rheumatol.*, Vol 34 (1995), nas páginas. 334-342), e proteína de fusão de receptor-Fc de TNF- α solúvel (Etanercept) (veja Moreland e outros, *Ann. Intern. Med.*, Vol.130 (1999), nas páginas. 478-486).

A biossíntese de TNF- α ocorre em muitos tipos de célula em resposta a um estímulo externo, tal como, por exemplo, um mitógeno, um

organismo infeccioso, ou trauma. Importantes mediadores de produção de TNF- α são as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAP), incluindo p38 quinase (p38). A ativação de p38 requer fosforilação dual uma MAP quinase a montante (MKK3 e MKK6) em treonina e tirosina dentro de um
 5 motivo Thr-Gly-Tyr característico de p38 isozimas. A p38 quinase é uma quinase a montante de proteína quinase-2 ativada por proteína quinase ativada por mitógeno (MAPKAP K2 ou MK2). Veja Freshney e outros, *Cell*, Vol. 78 (1994), nas páginas. 1039-1049.

10 MK2 é uma proteína que parece ser predominantemente regulada por p38 em células. De fato, MK2 foi o primeiro substrato de p38 α a ser identificado, e a fosforilação in vitro de MK2 por p38 α é requerida para a ativação de MK2. MK2, sucessivamente, fosforila os substratos incluindo, porém não limitado a, proteína de choque térmico 27 (HSP27), proteína específica de linfócito 1 (LAP-1), proteína-1 específica de leucócito (LSP-1), 5-
 15 lipoxigenase (5-LO), proteína de ligação de elemento de resposta de cAMP (CREB), ATF1, fator de resposta de soro (SRF), tirosina hidroxilase, e mais importantemente, proteínas de ligação de elemento rico em adenosina e uridina (ARE). Proteína de ligação de ARE regulam a estabilidade de mRNA de mediadores inflamatórios tais como TNF α e COX-2.

20 Mutações direcionadas foram introduzidas no gene de camundongo MK2 que resultou na geração de camundongos deficientes de MK2. Veja Kotlyarov e outros, *Nat. Cell Biol.*, Vol. 1 (1999), nas páginas. 94-97. Estes camundongos deficientes de MK2 exibiram resistência ao estresse aumentada para choque endotóxico induzido por LPS e tiveram uma melhor
 25 taxa de sobrevivência em comparação aos camundongos que retiveram o gene MK2. Veja *id.* Esplenócitos isolados destes camundongos desafiados com LPS tiveram níveis reduzidos de TNF α , IL-1 β , IL-6 e IFN γ . Veja *id.* Mais recentemente, Lehner e outro reportaram que os camundongos deficientes de MK2 mostraram suscetibilidade aumentada à infecção *Listeria monocytogenes* e concluíram que MK2 teve um papel essencial em defesa de hospedeiro contra bactéria intracelular, possivelmente por meio da regulação de
 30 TNF α e IFN γ , duas citocinas requeridas para a ativação de mecanismos e-

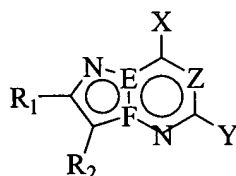
factores antibacterianos. Veja Lehner e outros, *J. Immunol.*, Vol. 168 (2002), nas páginas. 4667-4673. Além disso, visto que MK2 é localizada imediatamente a jusante de p38 na trilha de sinalização de p38, é reconhecido que MK2 pode agir como um ponto focal para modular mais seletivamente a tri-
 5 lha inflamatória, desse modo reduzindo a possibilidade de efeitos colaterais indesejados.

Derivados de pirazol[1,5-a]pirimidina foram descritos no WO2004076458(A1) e descritos como tendo atividade de inibição de quina-
 se.

10 Novos compostos e métodos de modulação da atividade de quina-
 nases, incluindo MK2, seriam desejáveis no tratamento de doenças e distúr-
 bios que são mediadas por citocinas, tal como $TNF\alpha$. Seria ainda mais de-
 sejável fornecer inibidores de MK2 que têm potência melhorada e efeitos
 colaterais indesejáveis reduzidos.

15 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos úteis no tratamento de
 doença inflamatória ou imune tendo a Fórmula (I):



(I)

ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável
 20 destes,

em que:

um de E ou F for N, e o outro de E ou F for C;

X seja NR_4R_5 ;

Z é N ou CR_3 , contanto que se E for N então Z seja N;

25 Y é selecionado de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alqueni-
 la substituída, alquinila, alquinila substituída, halogênio, nitro, ciano, SR_8 ,
 $S(O)_pR_8$, OR_8 , NR_6R_7 , CO_2R_8 , $C(=O)R_8$, $O-C(=O)R_8$, $C(=O)NR_8R_9$, cicloalqui-
 la, cicloalquenila, cicloalquinila, heterociclo, arila, e heteroarila, contanto que

se Y for hidrogênio então R_4 seja fenila substituída com um grupo carboxamido;

R_1 e R_2 são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, halogênio, nitro, ciano, SR_{10} , OR_{10} , $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(=O)R_{11}$, CO_2R_{10} , $C(=O)R_{10}$, $-O-C(=O)R_{10}$, $C(=O)NR_{10}R_{11}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila; ou (ii) R_1 é tomado juntamente com R_2 e os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila, arila, heteroarila, ou ciclo-heteroalquila de 5, 6, ou 7 membros;

10 R_3 é selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SR_{13} , OR_{13} , $NR_{13}R_{14}$, $NR_{13}C(=O)R_{14}$, CO_2R_{13} , $C(=O)R_{13}$, $-O-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila;

15 R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, OR_{15} , SR_{15} , $C(=O)R_{15}$, CO_2R_{15} , $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(W)OR_{16}$, $S(O)_pR_{17}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila; ou (ii) R_4 é tomado juntamente com R_5 e o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados e/ou R_6 é tomado juntamente com R_7 e o átomo de nitrogênio ao qual eles
20 são ambos ligados para formar uma heteroarila ou heterociclo;

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual
25 eles são ligados, R_8 é tomado juntamente com R_9 , e/ou R_{10} é tomado juntamente com R_{11} , e/ou R_{13} é tomado juntamente com R_{14} , e/ou R_{15} é tomado juntamente com R_{16} para formar uma heteroarila ou heterociclo;

R_{12} , R_{17} , e R_{18} em cada ocorrência são independentemente selecionados de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo;
30

W em cada ocorrência é O, S, N, CN, ou NH; e

p é 1 ou 2,

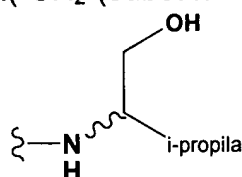
com as seguintes condições:

(1) se E for C, F for N, Z for CR_3 , e X for $NH(Me)$, $NH(Me)_2$, $NH(fenila\ não-substituída)$, ou $NHNH_2$, então Y seja diferente de hidrogênio ou halogênio; e

5 (2) se E for N, F seja C, Z é N, e Y seja NR_6R_7 ;

(a) então X é diferente de $NH(C_{1-4}alquila)$, $N(C_{1-4}alquila)_2$, $NH(C_{1-4}alquenila)$, $NH(-CH_2-furila)$, $NHNH_2$, $NH(Cmetoxialquilenos)$, e $NHAc$;

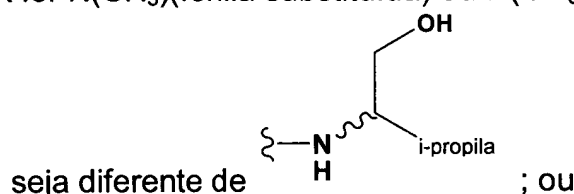
(b) e se X for $NH(-CH_2-(substituído\ ou\ não-substituído)\ piridila)$ ou $NH(-CH_2-(substituído\ ou\ não-substituído)\ fenila)$, então Y seja diferente de



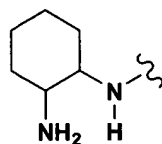
, $NH(piperidina\ substituída)$, ou $NH(-CH_2-piridina)$;

(c) e se X for $NH(ciclopentila)$, então Y seja diferente de $NH(ciclopentila)$;

(d) e se X for $N(CH_3)(fenila\ substituída)$ ou $N(CH_3)(piridila)$, então Y



(e) e se X for $NH(fenila\ substituída)$, então Y seja diferente de



10 A presente invenção também está direcionada a composições farmacêuticas úteis no tratamento de doenças associadas à modulação de quinase, incluindo modulação (especialmente inibição) de MK2, compreendendo compostos de Fórmula (I), ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes, e veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. A invenção também refere-se a métodos de tratamento de doenças associadas com the

15 modulação de quinase, incluindo a modulação de MK2, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As seguintes definições de termos usados nesta especificação e reivindicações anexadas. A definição inicial fornecida para um grupo ou termo aqui aplica-se àquele grupo ou termo por todo o relatório descritivo e reivindicações, individualmente ou como parte de outro grupo, a menos que de outro modo indicado.

O termo "alquila" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 8 átomos de carbono. Grupos alquila inferior, isto é, grupos alquila de 1 a 4 átomos de carbono, são mais preferidos. Quando os números aparecerem em um subscrito após o símbolo "C", o subscrito define com mais especificidade o número de átomos de carbono que um particular grupo pode conter. Por exemplo, "C₁₋₆alquila" refere-se a grupos alquila de cadeia linear ou ramificada com um a seis átomos de carbono, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, n-pentila, e assim por diante. O subscrito "0" refere-se a uma ligação. Desse modo, o termo hidróxi(C₀₋₂)alquila ou (C₀₋₂)hidroxialquila inclui hidróxi, hidroximetila e hidroxietila.

O termo "alquila substituída" refere-se a um grupo alquila como definido abaixo tendo um, dois, três substituintes selecionados do grupo consistindo em halo (por exemplo, trifluorometila), alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquil)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -OC(O)R_a, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(C₁₋₄alquilenos)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(C₁₋₄alquilenos)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquila, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a e R_b são selecionados de hidrogênio, alquila, alquenila, CO₂H, CO₂(alquila), C₃₋₇cicloalquila, fenila, benzila, feniletila, naftila, um heterociclo de quatro a sete membros, ou uma heteroarila de cinco a seis membros, ou quando ligados aos ao mesmo átomo de nitrogênio podem unir-se para formar uma heterociclo ou heteroarila, e R_c é selecionado dos mesmos grupos como R_a e R_b porém não é hidrogênio. Cada grupo R_a e R_b quando diferentes de hidrogênio, e

cada grupo R_c opcionalmente tem até três outros substituintes ligados em qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível de R_a , R_b , e/ou R_c , o(s) referido(s) substituinte(s) sendo selecionado(s) do grupo consistindo em (C_{1-6})alquila, (C_{2-6})alquenila, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, =O (como a valência
 5 permite), CF_3 , $O(C_{1-6}alquila)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-6}alquila)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}alquila)$, $NHCO_2(C_{1-6}alquila)$, $-S(C_{1-6}alquila)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-6}alquila)$, $N(C_{1-6}alquil)_2$, $N(CH_3)_3^+$, $SO_2(C_{1-6}alquila)$, $C(=O)(C_{1-4}alquileno)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}alquileno)NH(alquila)$, $C(=O)(C_{1-4}alquileno)N(C_{1-4}alquil)_2$, C_{3-7} cicloalquila, fenila, benzila, feniletila, fenilóxi, benzilóxi, naftila, um heterociclo ou cicloalquila de quatro a sete membros, ou uma heteroarila de cinco de
 10 seis membros. Quando uma alquila substituída for substituída com um grupo arila (incluindo, por exemplo, fenila e naftila), heterociclo, cicloalquila, ou heteroarila, os referidos sistemas em anéis são como definidos abaixo e desse modo, ter zero, um, dois, ou três substituintes, também como definidos
 15 abaixo.

Alguém versado na técnica entenderá que, quando a designação " CO_2 " for usada aqui, destina-se a referir-se ao grupo $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-O- \end{array}$.

Quando o termo "alquila" for usado juntamente com outro grupo, tal como em "arilalquila", esta conjunção define com mais especificidade pelo menos um dos substituintes que a alquila substituída conterà. Por exemplo, "arilalquila" refere-se ao grupo alquila substituída como definido a-
 20 baixo em que pelo menos um dos substituintes é uma arila, tal como benzila. Desse modo, o termo aril(C_{0-4})alquila inclui uma alquila substituída inferior tendo pelo menos uma substituinte de arila e também inclui uma arila diretamente ligada a outro grupo, isto é, aril(C_0)alquila.

O termo "alquenila" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos
 25 uma ligação dupla. Grupos alquenila de 2 a 6 átomos de carbono e tendo uma ligação dupla são mais preferidos.

O termo "alquinila" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma li-
 30 gação tripla. Grupos alquinila de 2 a 6 átomos de carbono e tendo uma li-

ção tripla são mais preferidos.

O termo "alquileno" refere-se a grupos hidrocarbonetos bivalentes de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 8 átomos de carbono, por exemplo, $\{-\text{CH}_2-\}_n$, em que n é 1 a 12, preferivelmente 1-8. Grupos alquileno inferior, isto é, grupos alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, são mais preferidos. Os termos "alquenileno" e "alquinileno" refere-se a radicais bivalentes de grupos alquenila e alquinila, respectivamente, como definido acima.

Quando a referência é feita a um grupo alquenila substituída, alquinila, alquileno, alquenileno, ou alquinileno, estes grupos são substituídos com um a três substituintes como definido abaixo para grupos alquila substituída.

O termo "heteroalquileno" é usado aqui para referir-se a grupos hidrocarbonetos bivalentes saturados e insaturados de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 8 átomos de carbono, em que um ou dois átomos de carbono na cadeia linear são substituídos por heteroátomo(s) selecionado(s) de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-$, e $-\text{NHSO}_2-$. Desse modo, o termo "heteroalquileno" inclui grupos alcóxi, tialquila, e aminoalquila, como definido abaixo, bem como grupos alquileno e alquenileno tendo uma combinação de heteroátomos na cadeia de alquila. Como uma ilustração, um "heteroalquileno" aqui a seguir pode compreender grupos tal como $-\text{S}-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, e assim por diante. Preferivelmente, um heteroalquileno não tem dois átomos adjacentes simultaneamente selecionados de $-\text{O}-$ e $-\text{S}-$. Quando um subscrito for usado com o termo heteroalquileno, por exemplo, como em $\text{C}_{2-3}\text{heteroalquileno}$, o subscrito refere-se ao número de átomos de carbono no grupo em adição aos heteroátomos. Desse modo, por exemplo, um $\text{C}_{1-2}\text{heteroalquileno}$ pode incluir grupos tais como $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ e assim por diante.

O termo "heteroalquileno substituído" refere-se a um grupo heteroalquileno como definido abaixo em que pelo menos um dos átomos nitrogênio ou carbono em uma cadeia de heteroalquileno é ligado a (ou substituído com) um grupo diferente de hidrogênio. Átomos de carbono na cadeia de heteroalquileno podem ser substituídos com um grupo selecionado daqueles mencionados acima para grupos alquila substituída, ou com um outro grupo alquila ou alquila substituída. Átomos de nitrogênio da cadeia heteroalquileno podem ser substituídos com um grupo selecionado de alquila, alquenila, alquinila, ciano, ou $A_1-Q-A_2-R_h$, em que A_1 é uma ligação, C_{1-2} alquileno, ou C_{2-3} alquenileno; Q é uma ligação, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_d-$, $-C(=S)NR_d-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR_d-$, $-CO_2-$, ou $-NR_dCO_2-$; A_2 é uma ligação, C_{1-3} alquileno, C_{2-3} alquenileno, $-C_{1-4}$ alquileno- NR_d- , $-C_{1-4}$ alquileno- $NR_dC(=O)-$, $-C_{1-4}$ alquileno-S-, $-C_{1-4}$ alquileno- SO_2- , ou $-C_{1-4}$ alquileno-O-, em que os referidos grupos A_2 alquileno são ramificados ou de cadeia linear e opcionalmente substituídos como definido aqui para alquileno substituído; R_h é hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, arila, heteroarila, heterociclo, ou cicloalquila; e R_d é selecionado de hidrogênio, alquila, e alquila substituída, como definido aqui, contanto que, entretanto, para um heteroalquileno substituído R_h não seja hidrogênio quando A_1 , Q e A_2 são cada um ligações. Quando R_h é arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclo, estes anéis são, por sua vez, opcionalmente substituídos com um a três grupos como definido abaixo nas definições para estes termos.

O termo "alcóxi" refere-se a um átomo de oxigênio substituído por alquila ou alquila substituída, como definido aqui. Por exemplo, o termo "alcóxi" ou inclui o grupo $-O-C_{1-6}$ alquila.

O termo "alquiltio" refere-se a um átomo de enxofre que é substituído por um grupo alquila ou alquila substituída como definido aqui. Por exemplo, o termo "tialquila" inclui o grupo $-S-C_{1-6}$ alquila, e assim por diante.

O termo "alquilamino" refere-se a um grupo amino substituído com um grupo alquila ou alquila substituída como definido acima. Por exemplo, o termo "alquilamino" inclui o grupo $-NR-C_{1-12}$ alquila. (em que R é preferivelmente hidrogênio, porém pode incluir alquila ou alquila substituída como

definido acima).

Quando um subscrito for usado com referência a um alcóxi, tialquila ou aminoalquila, o subscrito refere-se ao número de átomos de carbono que o grupo pode conter em adição aos heteroátomos. Desse modo, por exemplo, C₁₋₂aminoalquila monovalente inclui os grupos -CH₂-N(CH₃)₂, e - (CH₂)₂-NH₂. Uma aminoalquila inferior compreende uma aminoalquila tendo um a quatro átomos de carbono. O termo (C₁₋₄alquil)₀₋₂amino inclui os grupos NH₂, -NH(C₁₋₄alquila), e -N(C₁₋₄alquil)₂. "Amino" refere-se ao grupo NH₂. Um "amino substituído" refere-se a um grupo amino substituído como descrito acima para o átomo de nitrogênio de uma cadeia de heteroalquilenos e inclui, por exemplo, os termos alquilamino e acilamino (-NR_dC(O)R_e).

Os grupos alcóxi, tialquila, ou aminoalquila podem ser monovalentes ou bivalentes. Por "monovalente" entende-se que o grupo tem uma valência (isto é, capacidade de combinar-se com outro grupo), de um, e por "bivalente" entende-se que o grupo tem uma valência de dois. Desse modo, por exemplo, um alcóxi monovalente inclui grupos tal como -O-C₁₋₁₂alquila, enquanto um alcóxi bivalente inclui grupos tal como -O-C₁₋₁₂alquilenos-.

Deve-se entender que as seleções para todos os grupos, incluindo por exemplos, alcóxi, tialquila, e aminoalquila, serão feitas por alguém versado na técnica para fornecer compostos estáveis. Desse modo, por exemplo, em compostos de Fórmula (I), quando G é ligado a um átomo de nitrogênio (N*) de anel A e é selecionado de um grupo alcóxi ou alquitio, os grupos alcóxi e alquitio terão pelo menos um átomo de carbono ligado diretamente ao anel A (em N*), com os átomos de oxigênio ou enxofre sendo pelo menos um átomo de distância do referido átomo de nitrogênio.

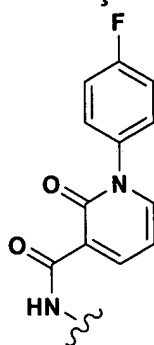
O termo "carbonila" refere-se a um grupo carbonila bivalente -C(=O)-. Quando o termo "carbonila" é usado juntamente com outro grupo, tal como em "heterociclocarbonila", esta conjunção define com mais especificidade pelo menos um dos substituintes que a carbonila substituída conterá. Por exemplo, "heterociclocarbonila" refere-se a um grupo carbonila como definido abaixo em que pelo menos um dos substituintes é um heterociclo,

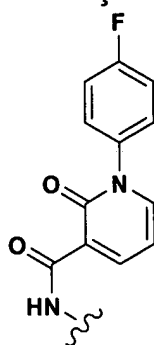
tal como morfolinila.

O termo "acila" refere-se a um grupo carbonila ligado a um radical orgânico, mais particularmente, o grupo $C(=O)R_e$. O grupo R_e pode ser selecionado de alquila, alquenila, alquinila, aminoalquila, alquila substituída (isto é, alquilenos substituídos), alquenila substituída, substituídos alquinila, 5 cicloalquila, heterociclo, arila, ou heteroarila, como definido aqui. Quando R_e é arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclo, estes anéis são, por sua vez, opcionalmente substituídos com um a três grupos como definido abaixo nas definições para estes termos.

O termo "alcoxicarbonila" refere-se a um grupo carbóxi ($\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$ ou $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$) ligado a um radical orgânico (CO_2R_e), bem como os grupos bivalentes $\text{—CO}_2\text{—}$, $\text{—CO}_2R_e\text{—}$ que são ligados a radicais orgânicos em compostos de Fórmula (I), em que R_e é como definido abaixo para acila. O radical orgânico ao qual o grupo carbóxi é ligado pode ser monovalente (por exemplo, $\text{—CO}_2\text{—alquila}$ ou —OC(=O)alquila), ou bivalente (por exemplo, $\text{—CO}_2\text{—alquilenos}$, —OC(=O)alquilenos , etc.) Consequentemente, em compostos de Fórmula (I), quando é mencionado que G pode ser "alcoxicarbonile," este destina-se abranger uma seleção para G de $\text{—CO}_2\text{—}$ e também os grupos $\text{—CO}_2R_e\text{—}$ ou $\text{—R}_e\text{CO}_2\text{—}$, em que neste caso, o grupo R_e será selecionado de grupos bivalentes, por exemplo, alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, aminoalquila bivalente, alquilenos substituídos, alquenilenos substituídos, ou alquinilenos substituídos.

O termo "carboxamida", "carboxamidila", ou "carboxamido" refere-se ao grupo $\text{—NR}_d\text{C(=O)R}_e$, em que os grupos R_d e R_e são definidos como mencionado acima nas definições para heteroalquila, alcoxicarbonila e acila.



Por exemplo, o grupo  é um grupo carboxamido em que R_e é um heterociclo substituído de acordo com as definições aqui.

O termo "amida", "amidila", ou "amido" refere-se ao grupo - $C(=O)NR_aR_b$, em que os grupos R_a e R_b são definidos como mencionado acima na definição para grupos alquila substituída.

O termo "ureia" refere-se ao grupo $-NR_dC(=O)NR_aR_b$, em que os grupos R_a , R_b , e R_d são definidos como mencionado acima na definição para grupos alquila substituída. Adicionalmente, o grupo ureia pode ser bivalente, em cujo caso um dos grupos R_a e R_b serão uma ligação. Desse modo, em compostos de Fórmula (I), quando é estabelecido que G pode ser ureia, pode significar que G é um grupo $-NR_d(C(=O)NR_a-$ onde apropriado.

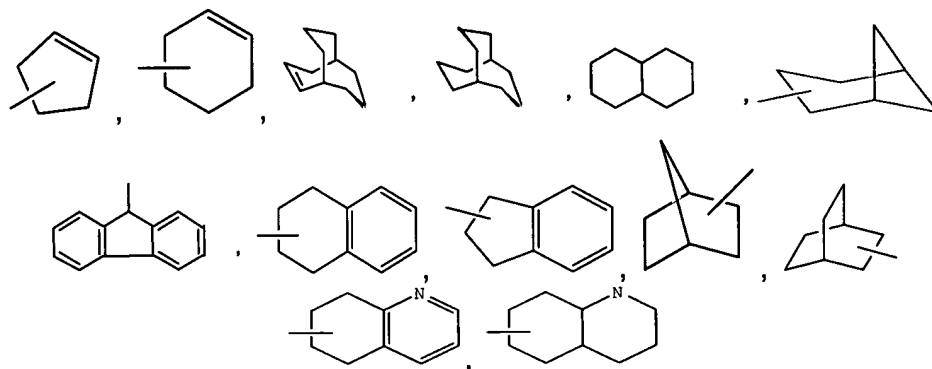
O termo "sulfonila" refere-se a um grupo sulfóxido ligado a um radical orgânico em compostos de Fórmula (I), mais particularmente, ao grupo monovalente $-S(O)_2-R_e$. Adicionalmente, o grupo sulfonila pode ser bivalente, em cujo caso R_e é uma ligação. Consequentemente, em compostos de Fórmula (I), quando é mencionado que G pode ser "sulfonila," pode significar que G é um grupo $-S(O)$ onde apropriado. O grupo R_e é selecionado daqueles mencionados acima para grupos acila e alcóxicarbonila, com a exceção de que R_e não seja hidrogênio.

Os termos "sulfonamida", "sulfonamidila", ou "sulfonamido" refere-se ao grupo $-S(O)_2NR_aR_b$, em que R_a e R_b são como definidos abaixo para grupos alquila substituída.

O termo "cicloalquila" refere-se a anéis de hidrocarboneto totalmente saturados e parcialmente insaturados (e, portanto, inclui anéis de hidrocarboneto também conhecidos como "anéis de cicloalquênila") de 3 a 9, preferivelmente 3 a 7 átomos de carbono. O termo "cicloalquila" inclui tais anéis tendo zero, um, dois, três substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquênila, alquênila substituída, alquinila, nitro, ciano, oxo ($=O$), OR_a , SR_a , ($=S$), $-NR_aR_b$, $-N(alquila)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}alquileno)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}alquileno)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}alquileno)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-alquila$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a , R_b e R_c são como

- definidos abaixo para grupos alquila substituída, e são também, por sua vez
 opcionalmente substituídos como mencionado acima na definição para gru-
 pos alquila substituída. O termo "cicloalquila" também inclui tais anéis tendo
 um segundo anel fundido a eles (por exemplo, incluindo anéis benzo, hete-
 rociclo, ou heteroarila) ou tendo uma ligação de carbono-carbono de 3 a 4
 5 átomos de carbono. Quando uma cicloalquila é substituída com um outro
 anel (ou tem um segundo anel fundido a eles), o referido anel, por sua vez é
 opcionalmente substituído com um a dois de (C₁₋₄)alquila, (C₂₋₄)alquenila,
 (C₂₋₄)alquinila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF₃, O(C₁₋₄alquila), OCF₃,
 10 C(=O)H, C(=O)(C₁₋₄alquila), CO₂H, CO₂(C₁₋₄alquila), NHCO₂(C₁₋₄alquila), -
 S(C₁₋₄alquila), -NH₂, NH(C₁₋₄alquila), N(C₁₋₄alquil)₂, N(C₁₋₄alquil)₃⁺, SO₂(C₁₋₄
 alquila), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH₂, C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH(alquila),
 C(=O)(C₁₋₄alquilenos)N(C₁₋₄alquil)₂ e/ou fenila opcionalmente substituída com
 quaisquer um dos grupos precedentes. Como a valência permite, se o refe-
 15 rido outro anel for cicloalquila ou heterociclo ele é adicionalmente opcional-
 mente substituído com =O (oxo).

Consequentemente, em compostos de Fórmula (I), o termo "ci-
 cloalquila" inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-
 heptila, biciclo-octila, etc., bem como os seguintes sistemas de anel,



e os semelhantes, que podem opcionalmente ser substituídos em quaisquer
 átomos disponíveis do(s) anel(is). Grupos cicloalquila preferidos incluem ci-

clopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, e .

- 20 O termo "halo" ou "halogênio" refere-se a cloro, bromo, flúor e
 iodo.

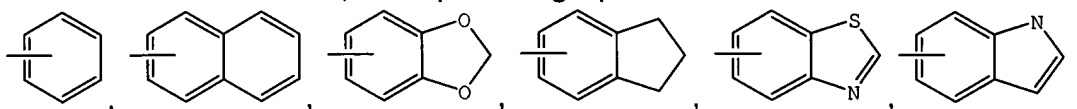
O termo "haloalquila" significa uma alquila substituída tendo um

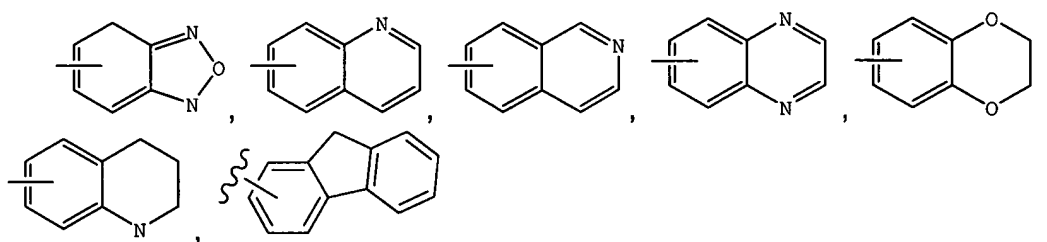
ou mais substituintes halo. Por exemplo, "haloalquila" inclui mono, bi, e trifluorometila.

O termo "haloalcóxi" significa um grupo alcóxi tendo um ou mais substituintes halo. Por exemplo, "haloalcóxi" inclui OCF_3 .

- 5 O termo "arila" refere-se uma fenila, bifenila, fluorenila, 1-naftila e 2-naftila. O termo "arila" inclui tais anéis tendo zero, um, dois, ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=\text{S})$, SO_3H , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{N}(\text{alquil})_3^+$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2$, -
- 10 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, SO_3H , $-\text{PO}(\text{OH})_2$, - $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{NR}_a\text{R}_b$, - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$, - $\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{CO}_2\text{R}_b$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a , R_b e R_c são como definidos abaixo para grupos alquila substituída, e
- 15 são também por sua vez opcionalmente substituídos como mencionado acima. Adicionalmente, dois substituintes ligados a um grupo arila, particularmente um fenila, podem unir-se para formar um outro anel tal como um anel fundido ou espiro, por exemplo, ciclopentila ou ciclo-hexila, ou heterociclo fundido ou heteroarila. Quando uma arila é substituída com um outro
- 20 anel (ou tem um segundo anel fundido a ele), o referido anel por sua vez é opcionalmente substituídos com um a dois de (C_{1-4}) alquila, (C_{2-4}) alquenila, (C_{2-4}) alquinila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF_3 , $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, OCF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, - $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_3^+$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{NH}(\text{alquila})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$ e/ou fenila opcionalmente substituída com quaisquer um dos grupos precedentes. Como a valência permite, se o referido outro anel for cicloalquila ou heterociclo é adicionalmente opcionalmente substituídos com $=\text{O}$ (oxo).
- 25

30 Desse modo, exemplos de grupos arila incluem:





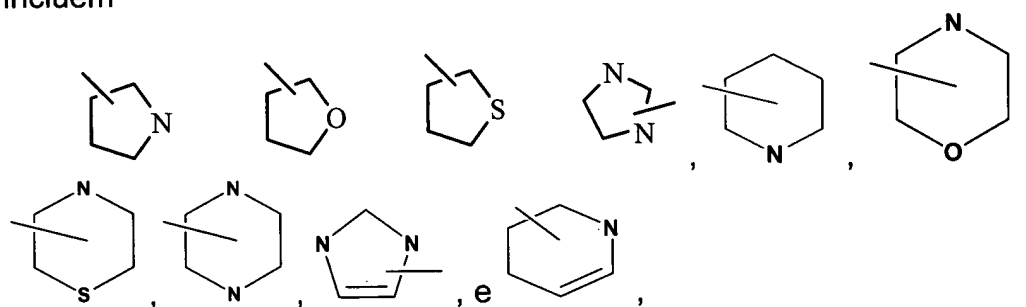
(fluorenila) e os semelhantes, que podem opcionalmente ser substituídos em qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Um grupo arila preferida é fenila opcionalmente substituída.

Os termos "heterocicloalquila", "heterociclo" ou "heterocíclico" podem ser usados alternadamente e refere-se a grupos monocíclicos de 3 a 7 membros substituídos e não-substituídos não aromáticos, grupos bicíclicos de 7 a 11 membros, e grupos tricíclicos de 10 a 15 membros, em que pelo menos um dos anéis tem pelo menos um heteroátomo (O, S ou N), o referido heteroátomo contendo anel preferivelmente tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, e N. Cada anel um tal grupo contendo a heteroátomo podem conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio contando que o número total de heteroátomos em cada anel é quatro ou menos, e também contando que o anel contenha pelo menos um átomo de carbono. Os átomos nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quartenizados. Os anéis fundidos completando os bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados, ou insaturados. O grupo heterociclo pode ser ligado em qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível. O anel heterociclo pode conter zero, um, dois, ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a , SR_a , (=S), $-NR_aR_b$, $-N(alquil)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}alquilen)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-alquila$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a , R_b e R_c são como definidos abaixo para grupos alquila substituída, e são também por sua vez

opcionalmente substituídos como mencionado acima. Quando um heterociclo é substituído com um outro anel, o referido anel por sua vez é opcionalmente substituído com um a dois de (C₁₋₄)alquila, (C₂₋₄)alquenila, (C₂₋₄)alquinila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF₃, O(C₁₋₄alquila), OCF₃,
 5 C(=O)H, C(=O)(C₁₋₄alquila), CO₂H, CO₂(C₁₋₄alquila), NHCO₂(C₁₋₄alquila), -S(C₁₋₄alquila), -NH₂, NH(C₁₋₄alquila), N(C₁₋₄alquil)₂, N(C₁₋₄alquil)₃⁺, SO₂(C₁₋₄alquila), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH₂, C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH(alquila), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)N(C₁₋₄alquil)₂ e/ou fenila opcionalmente substituída com quaisquer um dos grupos precedentes. Como a valência permite, se o referido outro anel for cicloalquila ou heterociclo é adicionalmente opcionalmente substituídos com =O (oxo).
 10

Grupos monocíclicos exemplares incluem azetidinila, pirrolidinila, oxetanila, imidazolinila, oxazolidinila, isoxazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienila e os semelhantes. Grupos heterociclo bicíclicos exemplares incluem quinuclidinila.

Grupos de heterociclo preferidos em compostos de Fórmula (I) incluem
 20



que podem opcionalmente ser substituídos.

O termo "heteroarila" refere-se a grupos monocíclicos de 5 ou 6 membros aromáticos substituídos e não-substituídos, grupos bicíclicos de 9 ou 10 membros, e grupos tricíclicos de 11 a 14 membros que têm pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis, o referido anel contendo heteroátomo preferivelmente tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, e N. Cada anel do grupo heteroarila contendo um hete-
 25

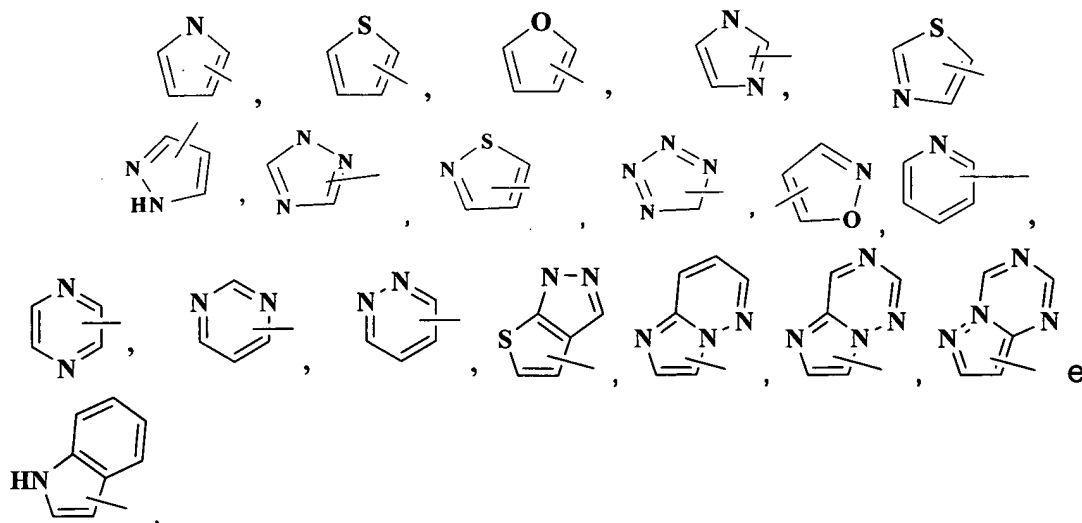
- roátomo podem conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio contando que o número total de heteroátomos em cada anel é quatro ou menos e cada anel tem pelo menos um átomo de carbono. Os anéis fundidos completando os grupos bicíclicos e
- 5 tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados, ou insaturados. Os átomos nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quartenizados. Grupos heteroarila que são bicíclicos ou tricíclicos devem incluir pelo menos um anel totalmente aromático, porém, o outro
- 10 anel ou anéis fundidos podem ser aromáticos ou não aromáticos. O grupo heteroarila pode ser ligado em qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível de qualquer anel. O sistema de anel heteroarila pode conter zero, um, dois, ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquenila,
- 15 alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(alquil)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}alquilen)CO_2R_b$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a , R_b e R_c são como definidos abaixo para
- 20 grupos alquila substituída, e são também por sua vez opcionalmente substituídos como mencionado acima. Quando a heteroarila é substituído com um outro anel, o referido anel por sua vez é opcionalmente substituídos com um a dois de $(C_{1-4})alquila$, $(C_{2-4})alquenila$, $(C_{2-4})alquinila$, halogênio, hidróxi,
- 25 ciano, nitro, CF_3 , $O(C_{1-4}alquila)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}alquila)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}alquila)$, $NHCO_2(C_{1-4}alquila)$, $-S(C_{1-4}alquila)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}alquila)$, $N(C_{1-4}alquil)_2$, $N(C_{1-4}alquil)_3^+$, $SO_2(C_{1-4}alquila)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)NH(alquila)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)N(C_{1-4}alquil)_2$ e/ou fenila opcionalmente substituída com quaisquer um dos grupos precedentes.
- 30 Como a valência permite, se o referido outro anel for cicloalquila ou heterociclo é adicionalmente opcionalmente substituídos com $=O$ (oxo).

Grupos heteroarila monocíclicos exemplares incluem pirrolila, pirazolila, pirazolinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, furanila, tienila, oxadiazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila e os semelhantes.

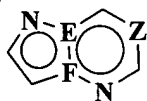
- 5 Grupos heteroarila bicíclicos exemplares incluem indolila, benzotiazolila, benzodioxolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofuranila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridila, di-hidroisoindolila, tetra-hidroquinolinila
- 10 e os semelhantes.

Grupos heteroarila tricíclicos exemplares incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e os semelhantes.

- 15 Em compostos de Fórmula (I), grupos heteroarila preferidos incluem



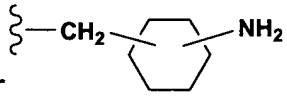
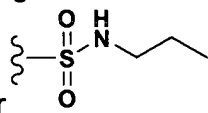
e os semelhantes, que podem opcionalmente ser substituídos em qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Anéis aromáticos podem também ser designados por um ciclo não-rompido no anel. Por exemplo, o nú-

cleo anel Fórmula (I), , representa um grupo heteroarila bicíclico.

A menos que de outro modo indicado, quando a referência é feita a uma arila especificamente denominada (por exemplo, fenila), cicloal-

quila (por exemplo, ciclo-hexila), heterociclo (por exemplo, pirrolidinila, piperidinila, e morfolinil) ou heteroarila (por exemplo, tetrazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tiazolila, e furila), a menos que de outro modo especificamente indicado a referência destina-se incluir anéis tendo 0 a 3, preferivelmente 0-2, substituintes selecionados daqueles mencionados acima para os grupos arila, cicloalquila, heterociclo e/ou heteroarila, como apropriado.

Geralmente, uma substituinte de não-fórmula listando uma combinação de grupos, a menos que especificamente designado de outro modo, o último grupo da combinação é o ponto de ligação com grupos adjacentes sequencialmente ligados. Consequentemente, por exemplo, o termo "ami-

nociclo-hexilmetila" destina-se significar  e N-(n-propil)sulfonamido destina-se significar .

O termo "heteroátomos" deve incluir oxigênio, enxofre e nitrogênio.

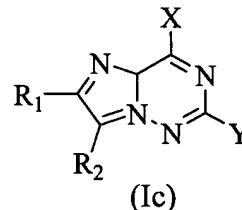
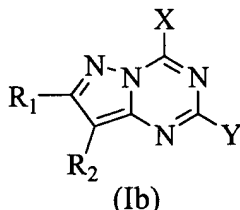
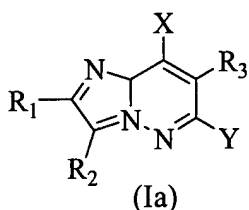
O termo "carbocíclico" significa um anel monocíclico ou bicíclico saturado ou insaturado em que todos os átomos de todos os anéis são carbono. Desse modo, o termo inclui anéis cicloalquila e arila. O anel carbocíclico pode ser substituído em cujo caso os substituintes são selecionados daqueles mencionados acima para grupos cicloalquila e arila.

Quando o termo "insaturado" é usado aqui para referir-se a um anel ou grupo, o anel ou grupo pode ser totalmente insaturado ou parcialmente insaturado.

Quando o termo "opcionalmente substituído" é usado aqui para referir-se a um anel ou grupo, o anel ou grupo pode ser substituído ou não-substituído.

Por todo o relatório descritivo, grupos e substituintes desta podem ser escolhidos por alguém versado na técnica para fornecer compostos e porções estáveis úteis como compostos farmaceuticamente aceitáveis e/ou compostos intermediários úteis na fabricação de compostos farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com as definições anteriores, a presente invenção fornece compostos dentro do escopo da Fórmula (I) tendo as fórmulas (Ia), (Ib), ou (Ic):



em que os grupos R_1 , R_2 , R_3 , X e Y, são como definidos aqui.

- 5 Os compostos de Fórmula (I) podem formar sais que são também dentro do escopo desta invenção. A menos que de outro modo indicado, referência a um composto inventivo entende-se incluir referência a sais deste. O termo "sal(is)" significa sais ácidos e/ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicos e/ou orgânicos. Além disso, o termo "sal(s) pode
- 10 incluir híbridos (sais internos), por exemplo, quando um composto de Fórmula (I) contenha quanto uma porção básica, tal como um anel amina ou piridina ou imidazol, tanto uma porção ácida, tal como ácido carboxílico. Sais Farmaceuticamente aceitáveis (*isto é*, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, tais como, por exemplo, sais de metal e amina aceitáveis
- 15 veis em que o cátion não contribui significativamente para a toxicidade ou atividade biológica do sal. Entretanto, outros sais podem ser úteis, por exemplo, em etapas de isolamento ou purificação que podem ser empregadas durante a preparação, e desse modo, são contempladas dentro do escopo da invenção. Sais dos compostos de Fórmula (I) podem ser formados, por
- 20 exemplo, reagindo-se um composto da Fórmula (I) com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como aquele em que o sal precipita-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

- Sais de adição de ácido exemplares incluem (tais como aqueles
- 25 formados com ácido acético ou ácido tri-haloacético, por exemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canfor-sulfonatos, ciclopentanopropionatos, digliconatos, dodecilsulfatos, etanos-

sulfonatos, fumaratos, glico-heptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos (formados com ácido clorídrico), bromidratos (formados com brometo de hidrogênio), iodidratos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos (formados com ácido maleico),
 5 metanossulfonatos (formados com metanossulfônico acid), 2-naftalenossulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como aqueles formados com ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como aqueles mencionados aqui), tartaratos, toluenossulfonatos tal como tosilatos, undecanoatos, e os semelhantes.

Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio, lítio, e potássio; sais de metal alcalino-terroso tais como sais de cálcio e magnésio; sais de bário, zinco, e alumínio; sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tal como trialkilaminas tal como trietilamina, procaína, dibenzilamina, N-benzil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenziletileno-diamina, desidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, diciclo-hexilamina ou farmaceuticamente aceitáveis aminas similares e sais com aminoácidos tal como arginina, lisina e os semelhantes. Grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo, iodetos, brometos e cloretos de butila, propila, etila e metila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila), haletos de cadeia longa (por exemplo, iodetos, brometos e cloretos de estearila, miristila, laurila e decila), haletos de aralquila (por exemplo, brometo de benzila e fenetila), e outros. Os sais preferidos incluem sais de monocloridrato, hidrogenossulfato, metanossulfonato, fosfato ou nitrato.

Profármacos e solvatos dos compostos inventivos são também contemplados. O termo "pró-fármaco" significa um composto que, sob administração a um indivíduo, passa por conversão química por processos metabólicos ou químicos para produzir um composto da Fórmula (I), e/ou um sal e/ou solvato deste. Qualquer composto que sera convertido *in vivo* para fornecer o agente bioativo (*isto é*, o composto para Fórmula I) é um profármaco

dentro do escopo e espírito da invenção. Por exemplo, compostos contendo um grupo carbóxi podem formar ésteres fisiologicamente hidrolizáveis que servem como profármacos por serem hidrolizados no corpo para produzir compostos de Fórmula (I) *per se*. Tais profármacos são preferivelmente administrados por via oral visto que a hidrólise em muitos casos ocorre principalmente sob a influência das enzimas digestivas. Administração parenteral pode ser usada onde o éster *per se* é ativo, ou naqueles casos em que a hidrólise ocorre no sangue. Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolizáveis de compostos de Fórmula (I) incluem C₁₋₆alquilbenzila, 4-metoxibenzila, indanila, ftalila, metoximetila, C₁₋₆alcanoilóxi-C₁₋₆alquila, por exemplo, acetoxietila, pivaloioximetila ou propionioximetila, C₁₋₆alcoxicarbonilóxi-C₁₋₆alquila, por exemplo, metoxycarbonil-oximetila ou etoxycarboniloximetila, glicioximetila, fenilglicioximetila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metila e outros ésteres fisiologicamente hidrolizáveis bem conhecidos usados, por exemplo, na técnica de penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados por técnicas convencionais bem conhecidas na técnica.

Várias formas de profármacos são bem-conhecidas na técnica. Por exemplos de tais derivados de profármaco, veja:

- a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, e outros, (Acamedic Press, 1985);
- b) *A Textbook of Drug Design e Development*, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of produgs," por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); e
- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), cada dos quais é incorporado aqui por referência.

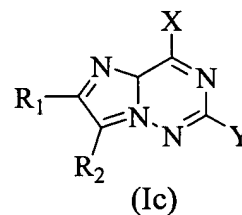
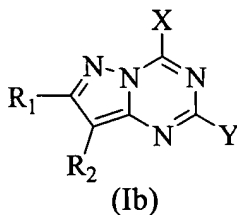
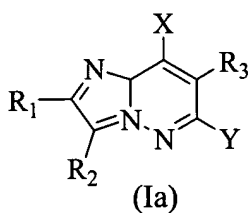
Compostos de Fórmula (I) e sais destes podem existir em sua forma tautomérica, em que os átomos de hidrogênio são transpostos a outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente recombinadas. Deve-se entender que todas as formas tautoméricas, à medida em que elas possam existir, incluem-se na

invenção. Adicionalmente, compostos invenção podem ter isômeros *trans* e *cis* e podem conter um ou mais centro quirais, por esse motivo existindo em formas enantioméricas e diastereoméricas. A invenção inclui todos os isômeros, bem como misturas de isômeros *cis* e *trans*, misturas de diastereô-
 5 meros e misturas racêmicas de enantiômeros (isômeros ópticos). Quando nenhuma menção específica é feita da configuração (*cis*, *trans* ou R ou S) de um composto (ou de um carbono assimétrico), então qualquer um dos isômeros ou uma mistura de mais do que um isômero é pretendido. Ao processo para a preparação pode usar racematos, enantiômeros ou diastereô-
 10 meros como materiais de partida. Quando produtos enantioméricos ou diastereoméricos são preparados, eles podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, cristalização cromatográfica ou fracional. Os compostos invenção podem ser na forma de hidrato ou livre.

Deve-se entender também que solvatos (por exemplo, hidratos)
 15 dos compostos de Fórmula (I) estão também no escopo da presente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica.

COMPOSTOS PREFERIDOS

Compostos preferidos são aqueles dentro do escopo da Fórmula (I) (acima) e têm as seguintes Fórmulas (Ia), (Ib) ou (Ic),



20 seus enantiômeros, diastereômeros, um hidrato, ou sal farmaceuticamente aceitável, destes. Compostos de cada Fórmula, (Ia), (Ib), ou (Ic), são alternativamente preferidos.

Outros compostos preferidos, incluindo enantiômeros, diastereô-
 ômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, dentro do
 25 escopo da cada uma das Fórmulas (Ia), (Ib) ou (Ic) são aqueles em que:

R₄ é -AM;

R₅ é hidrogênio ou C₁₋₄alquila (mais preferivelmente R₅ é hidrogênio ou metila);

ou R_4 e R_5 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heteroarila ou heterociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heteroarila ou heterociclo bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído com um a três grupos, T_1 , T_2 ; e/ou T_3 ;

- 5 A é uma ligação, C_{1-3} alquilenos, C_{2-4} alquenilenos, C_{2-4} alquinilenos, $-C(O)-$, ou $-SO_2-$;

M é (i) hidrogênio, $NR_{15}R_{16}$, alquila, alcóxi, ou alquenila; ou (ii) cicloalquila, heterociclo, arila, ou heteroarila, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;

- 10 T_1 , T_2 , e T_3 são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SO_3H , SR_{19} , $S(O)_pR_{21}$, $S(O)_pNR_{19}R_{20}$, $NR_{19}S(O)_pR_{21}$, OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)_{20}$, $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila, em que p é um
- 15 ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T_1 e T_2 , localizados em um anel adjacente são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila, arila, heteroarila, ou heterociclo fundido;

R_{19} , R_{20} , e R_{21} em cada ocorrência, são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) R_{19} e R_{20} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam uma heteroarila ou heterociclo; e

- 20 R_{21} em cada ocorrência, é selecionado de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo.
- 25

Compostos mais preferidos, incluindo enantiômeros, diastereômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, dentro do escopo da Fórmula (I) são aqueles em que

R_4 é $-AM$;

- 30 A é uma ligação, $-C(O)-$ ou $-S(O)_2$, ou C_{1-3} alquilenos (A é mais preferencialmente uma ligação; metileno, ou etileno, especialmente uma ligação);
- M é (i) hidrogênio, $-NH(arila)$, C_{1-6} alquila, C_{2-4} alquenila, ou $-OC_{1-4}$ alquila ou

- (ii) C₃₋₆cicloalquila, fenila, fluorenila, 1-naftila, ou 2-naftila, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃; ou (iii) um anel heteroarila ou heterociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros ou bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃ (é mais preferivelmente uma C₃₋₆cicloalquila, ou uma arila de 5, 6 ou 7 membros, heteroarila ou anel heteroarila, cada anel opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos, T₁, T₂, e/ou T₃, especialmente uma arila de 5, 6 ou 7 membros, heteroarila ou anel heteroarila, cada anel opcionalmente substituído por 1 a 2 grupos, T₁ e/ou T₂); e
- 10 T₁, T₂, e T₃ são independentemente selecionados de (i) C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquila substituída, C₁₋₄alquilóxi, C₁₋₄alquilóxi substituído, C₁₋₄alquiltio, fenóxi, -NR₁₉R₂₀, halogênio, hidróxi, ciano, SO₃H, COOH, -C(O)(R₁₉), C(O)NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(O)R₂₀, S(O)₂R₂₁, S(O)₂NR₁₉R₂₀ e NR₁₉(C(O)NR₁₉R₂₀; e/ou (ii) fenila, ciclopropila, ciclo-hexila, tetrazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tiazolila, furila, e morfolinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R₂₂, R₂₃ e/ou R₂₄; e/ou (iii) dois grupos, T₁ e T₂, substituídos em átomos de anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila de cinco a sete membros fundida, uma heteroarila ou heterociclo de 5 ou 6 membros fundido ou fenila fundida, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R₂₂, R₂₃ e/ou R₂₄; e
- 20 R₁₉ e R₂₀ em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, -(CH₂)_vOH, e C₁₋₄alquila; ou (ii) -(CH₂)_vciclo-hexila, -(CH₂)_vfenila, -(CH₂)_vmorfolinila, -(CH₂)_vpiridila, -(CH₂)_vpirazolila, -(CH₂)_vciclopropila, -(CH₂)_vpirrolidinila, -(CH₂)_vpiperidinila, -(CH₂)_vfurila, -(CH₂)_vimidazolila, -(CH₂)_vpirimidinila, -(CH₂)_vpiperazinila, e -(CH₂)_vpiradizinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R₂₂, R₂₃ e/ou R₂₄; ou R₁₉ e R₂₀ são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados para formar uma pirrolindila, morfolinila, piperidinila, piradazinila, ou piperazinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos,
- 30

R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ;

R_{21} em cada ocorrência é selecionado de (i) $-(CH_2)_vOH$, e C_{1-4} alquila; ou (ii) $-(CH_2)_v$ ciclo-hexila, $-(CH_2)_v$ fenila, $-(CH_2)_v$ morfolinila, $-(CH_2)_v$ piridila, $-(CH_2)_v$ pirazolila, $-(CH_2)_v$ ciclopropila, $-(CH_2)_v$ pirrolidinila, $-(CH_2)_v$ piperidinila, $-(CH_2)_v$ furila, $-(CH_2)_v$ imidazolila, $-(CH_2)_v$ pirimidinila, $-(CH_2)_v$ piperazinila, e $-(CH_2)_v$ piradizinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; R_{22} , R_{23} , e R_{24} em cada ocorrência, são independentemente selecionados de (C_{1-4}) alquila, (C_{2-4}) alquenila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF_3 , $=O$, $O(C_{1-4}$ alquila), OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}$ alquila), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alquila), $NHCO_2(C_{1-4}$ alquila), $-S(C_{1-4}$ alquila), $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ alquila), $N(C_{1-4}$ alquila) $_2$, $N(C_{1-4}$ alquila) $_3^+$, $SO_2(C_{1-4}$ alquila), $C(=O)(C_{1-4}$ alquilenos) NH_2 , $C(=O)(C_{1-4}$ alquilenos) NH (alquila), $C(=O)(C_{1-4}$ alquilenos) $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, e fenila opcionalmente substituída; e v é 0, 1, 2, ou 3.

Outros compostos mais preferidos, incluindo enantiômeros, diastereômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, dentro do escopo da Fórmula (I) são aqueles em que

A é uma ligação, metileno, ou etileno;

M é hidrogênio, metóxi, fenila, fluorenila, piridila, ciclopropila, ciclo-hexila, isopropila, etila, n-propenila, isopentila, n-propila, n-butila, pirazolila, ou pirimidinila, cada grupo opcionalmente substituído por um a dois grupos selecionados de T_1 e T_2 ; e

T_1 e T_2 são independentemente selecionados de etóxi, metóxi, metila, n-butóxi, fenila, benzilóxi, dimetilamino, cloro, iodo, trifluorometila, flúor, hidroxila, ciano, ácido carboxílico, N-metil-N-(piridiniletil)amido, etiltetrazol, fenóxi, clorofenila, metilfenila, benzila, morfolinila, isopropila, n-propila, n-butila, etila, isopropóxi, n-propóxi, metiltio, ciclo-hexila, t-butila, trifluorometóxi, amino, triazolila, dicloroimidazolila, dimetilpirazolila, metiltriazolila, metilimidazolila, metiltiazolila, metilfurila, N,N-dimetilamido, fenilsulfonila, morfolinilsulfonila, pirrolidinilsulfonila, N,N-dietilamido, N-metilamido, N-metilsulfonamido, N-metilsulfonamido, metanossulfonamido, N,N-dimetilsulfonamido, N, N-dietilsulfonamido, N-propilsulfonamido, N-etilsulfonamido, N-

metilsulfonamido, sulfonamido, aminometila, amido, N-(furilmetil)amido, N-(imidazolilmetil)amido; N-(piridilmetil)amido, (fenilpiperidinil)carbonila, piperidinilcarbonila, N-benzilamido, N-metoxifenilamido, N-fenilamido, N-(hidroxietil)amido, 1-morfolinilcarbonila, N-(piridinil)amido, N-
 5 (piridinilmetil)amido, N-(piridiniletal)amido, N,N-dietilamido, N-ciclopropilamido, N-(ciclo-hexilmetil)amido, N-(ciclo-hexil)amido N-(metilpirazolil)amido, N-((oxopirrolidinil)propil)amido, 3-fenilureia, e 1-(fluorofenil)-N-metil-oxo-di-hidropiridina-3-carboxamido;

ou T₁ e T₂ substituídos em átomos adjacentes de M combinam-se com os
 10 átomos aos quais eles são ligados para formar um anel fundido desse modo formando um sistema de anel selecionado de indolila, metilbenzotiazolila, naftila, metilindolila, tetra-hidroquinolinila, fluorenila, quinolinila, e di-hidroindazol-onila.

Outros compostos preferidos, incluindo enantiômeros, diastere-
 15 ômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, dentro do escopo da Fórmula (I) são aqueles em que

Y é hidrogênio, halogênio, OR₈, ou NR₆R₇ (Y é mais preferivelmente NR₆R₇);
 R₆ é selecionado de hidrogênio ou C₁₋₄alquila opcionalmente substituída por
 um a três grupos selecionados de halogênio, C₁₋₄alquila, nitro, ciano, amino,
 20 C₁₋₄alcóxi, e OH (R₆ é mais preferivelmente hidrogênio ou C₁₋₄alquila);

R₇ e R₈ são independentemente selecionados de alquila, cicloalquila, hete-
 rociclo, arila, e heteroarila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituí-
 do por um a três grupos, T₄, T₅, e/ou T₆ (R₇ é mais preferivelmente C₁₋₄
 4alquila, C₃₋₆cicloalquila, ou um heterociclo de 5, 6, ou 7 membros, cada gru-
 25 po opcionalmente substituído por um a três grupos T₄, T₅, e/ou T₆; R₈ é mais
 preferivelmente C₃₋₆cicloalquila, especialmente ciclo-hexila substituída por
 C₁₋₄alquila, amino, amino substituído por C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquila substituídas,
 furila, ou piperidinila);

ou R₆ e R₇ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados
 30 formam um anel heteroarila ou heterociclo (mais preferivelmente anéis de 5,
 6 ou 7 membros), cada anel é opcionalmente substituído por um a três gru-
 pos, T₄, T₅, e/ou T₆;

- T_4 , T_5 e T_6 são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SR_{19} , OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila;
- 5 e/ou (ii) dois grupos, T_4 e T_5 , substituídos em átomos de anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila, heterociclo, arila, ou heteroarila fundida (T_4 , T_5 e T_6 são mais preferivelmente C_{1-4} alquila, e $NR_{19}R_{20}$); e
- R_{19} e R_{20} , em cada ocorrência, são independentemente selecionados de (i)
- 10 hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) R_{19} com R_{20} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados combinam-se para formar uma heteroarila ou heterociclo.
- Outros compostos mais preferidos, incluindo enantiômeros, diastereômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, dentro
- 15 do escopo da Fórmula (I) são aqueles em que
- Y seja NR_6R_7 ;
- R_6 é selecionado de hidrogênio ou C_{1-4} alquila (R_6 é mais preferivelmente hidrogênio);
- 20 R_7 é selecionado de C_{1-4} alquila, ciclopentila, ciclo-hexila, biciclo[2,2,2]octila, pirrolidinila, e piperidinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 (R_7 é mais preferivelmente ciclo-hexila e biciclo[2,2,2]octila, cada grupo substituído por um grupo, T_4);
- ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados
- 25 formam piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, ou diazepanila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 (mais preferivelmente R_6 e R_7 são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam um anel piperidinila não-substituída); e
- 30 T_4 , T_5 , e T_6 são independentemente selecionados de (i) C_{1-4} alquila, OH, NH_2 , $NH(C_{1-4}alquila)$, furila, e $N(C_{1-4}alquil)_2$, e $NH(pirimidinil)$ em que a pirimidinila é substituída por halogênio; ou (ii) C_{1-4} alquila substituída por ciclo-

hexila ou OH, em que a ciclo-hexila é substituída por NH₂. (mais preferivelmente T₄, T₅, e T₆ são selecionados de NH₂, NH(C₁₋₄alquila), e (4-NH₂-ciclo-hexil)metila).

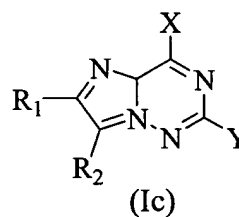
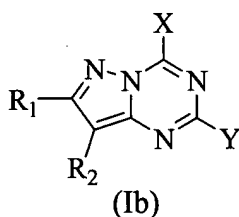
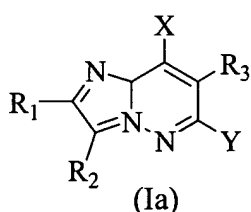
Ainda outros compostos preferidos, incluindo enantiômeros, diastereômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, dentro do escopo da Fórmula (I) são aqueles em que

R₆ é hidrogênio;

R₇ é metila, etila, n-propila, n-butila, ciclopentila, ciclo-hexila, biciclo[2,2,2]octano, pirrolidinila, ou piperidinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por T₄ selecionado de amino, metila, aminociclohexilmetila, dimetilamino, furila, etilamino, metilamino, piperidinila, e (cloropirimidinil)amino; ou

R₆ e R₇ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, e diazepanila, cada anel opcionalmente substituído por T₄ selecionado de amino, hidroxietila, aminopirrolidinila, e metila.

Outros compostos preferidos, incluindo enantiômeros, diastereômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, são aqueles dentro do escopo da Fórmula (I) (acima) tendo a Fórmula (Ia), (Ib) ou (Ic), em que:



ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

X seja NR₄R₅;

Y é hidrogênio, halogênio, OR₈, ou NR₆R₇ (Y é mais preferivelmente NR₆R₇);

R₁ e R₂ são independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, OR₁₀, ciano, C₁₋₄alquila, CO₂R₁₀, e C(O)NR₁₀R₁₁;

R₃ é selecionado de (i) hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, CO₂R₁₀, e C(=O)R₁₀, (ii) C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquila substituídos, cicloalquila, ari-

la, e heteroarila;

R_4 é -AM;

R_5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

ou R_4 e R_5 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados

- 5 formam um anel heteroarila ou heterociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heteroarila ou heterociclo bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído com um a três grupos, T_1 , T_2 ; e/ou T_3 ;
A é uma ligação, C_{1-3} alquileno, C_{2-4} alquenileno, C_{2-4} alquinileno, -C(O)-, ou -SO₂-;

- 10 M é (i) hidrogênio, $NR_{15}R_{16}$, alquila, alcóxi, ou alquenila; ou (ii) cicloalquila, heterociclo, arila, ou heteroarila, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;

R_6 é selecionado de hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituídas por um a três grupos selecionados de halogênio, C_{1-4} alquila, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alcóxi, e OH;

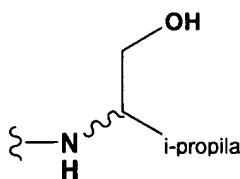
- 15 R_7 e R_8 são independentemente selecionados de alquila, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 (R_8 é preferivelmente C_{3-6} cicloalquila, especialmente ciclo-hexila opcionalmente substituídas por NH₂, NH(C_{1-4} alquila), e (4-NH₂-ciclo-hexil)metila);

ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heteroarila ou heterociclo, cada anel é opcionalmente substituídos por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

- 25 R_{10} e R_{11} em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, C_{1-4} alquila, e C_{1-4} alquila substituída; ou (ii) R_{10} e R_{11} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados combinam-se para formar uma heteroarila ou heterociclo de 5, 6 ou 7 membros;

- 30 R_{15} e R_{16} são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados R_{15} é tomado juntamente com R_{16} para formar uma heteroarila ou heterociclo;

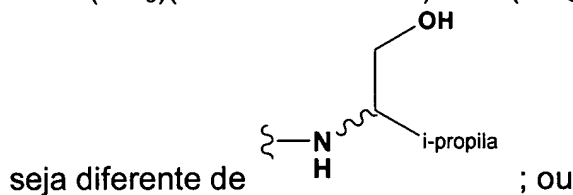
- T_1 , T_2 , e T_3 são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SO_3H , SR_{19} , $\text{S(O)}_p\text{R}_{21}$, $\text{S(O)}_p\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $\text{NR}_{19}\text{S(O)}_p\text{R}_{21}$, OR_{19} , $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $\text{NR}_{19}\text{C(=O)}_{20}$, $\text{NR}_{19}\text{C(=O)NR}_{19}\text{R}_{20}$, CO_2R_{19} , C(=O)R_{19} , $-\text{O-C(=O)R}_{19}$, $-\text{C(=O)NR}_{19}\text{R}_{20}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila, em que p é um ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T_1 e T_2 , localizados nos átomos de anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila fundida, arila, heteroarila, ou heterociclo; T_4 , T_5 e T_6 são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SR_{19} , OR_{19} , $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $\text{NR}_{19}\text{C(=O)R}_{20}$, CO_2R_{19} , C(=O)R_{19} , $-\text{O-C(=O)R}_{19}$, $-\text{C(=O)NR}_{19}\text{R}_{20}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila; e/ou (ii) dois grupos, T_4 e T_5 , substituídos em átomos de anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila, heterociclo, arila, ou heteroarila fundida; e R_{19} e R_{20} em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) R_{19} e R_{20} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam um anel heteroarila ou heterociclo; e R_{21} em cada ocorrência, é selecionado de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; com as seguintes condições:
- (1) se E for C, F for N, Z for CR_3 , e X for NH(Me) , NH(Me)_2 , $\text{NH(fenila não-substituída)}$, ou NHNH_2 , então Y seja diferente de hidrogênio ou halogênio; e
 - (2) se E for N, F seja C, Z é N, e Y seja NR_6R_7 ;
 - (a) então X é diferente de $\text{NH(C}_{1-4}\text{alquila)}$, $\text{N(C}_{1-4}\text{alquil})_2$, $\text{NH(C}_{1-4}\text{alquenila)}$, $\text{NH(-CH}_2\text{-furila)}$, NHNH_2 , $\text{NH(Cmetoxialquileno)}$, e NHAc ;
 - (b) e se X for $\text{NH(-CH}_2\text{-(substituído ou não-substituído) piridila)}$ ou $\text{NH(-CH}_2\text{-(substituído ou não-substituído) fenila)}$, então Y seja diferente de



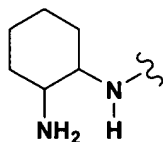
, NH(piperidina substituída), ou NH(-CH₂-piridina);

(c) e se X for NH(ciclopentila), então Y seja diferente de NH(ciclopentila);

(d) e se X for N(CH₃)(fenila substituída) ou N(CH₃)(piridila), então Y



(e) e se X for NH(fenila substituída), então Y seja diferente de



Particularmente compostos preferidos, incluindo enantiômeros,

5 diastereômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, são aqueles dentro do escopo da Fórmula (I) (acima) tendo a Fórmula (Ia), (Ib) ou (Ic), em que:

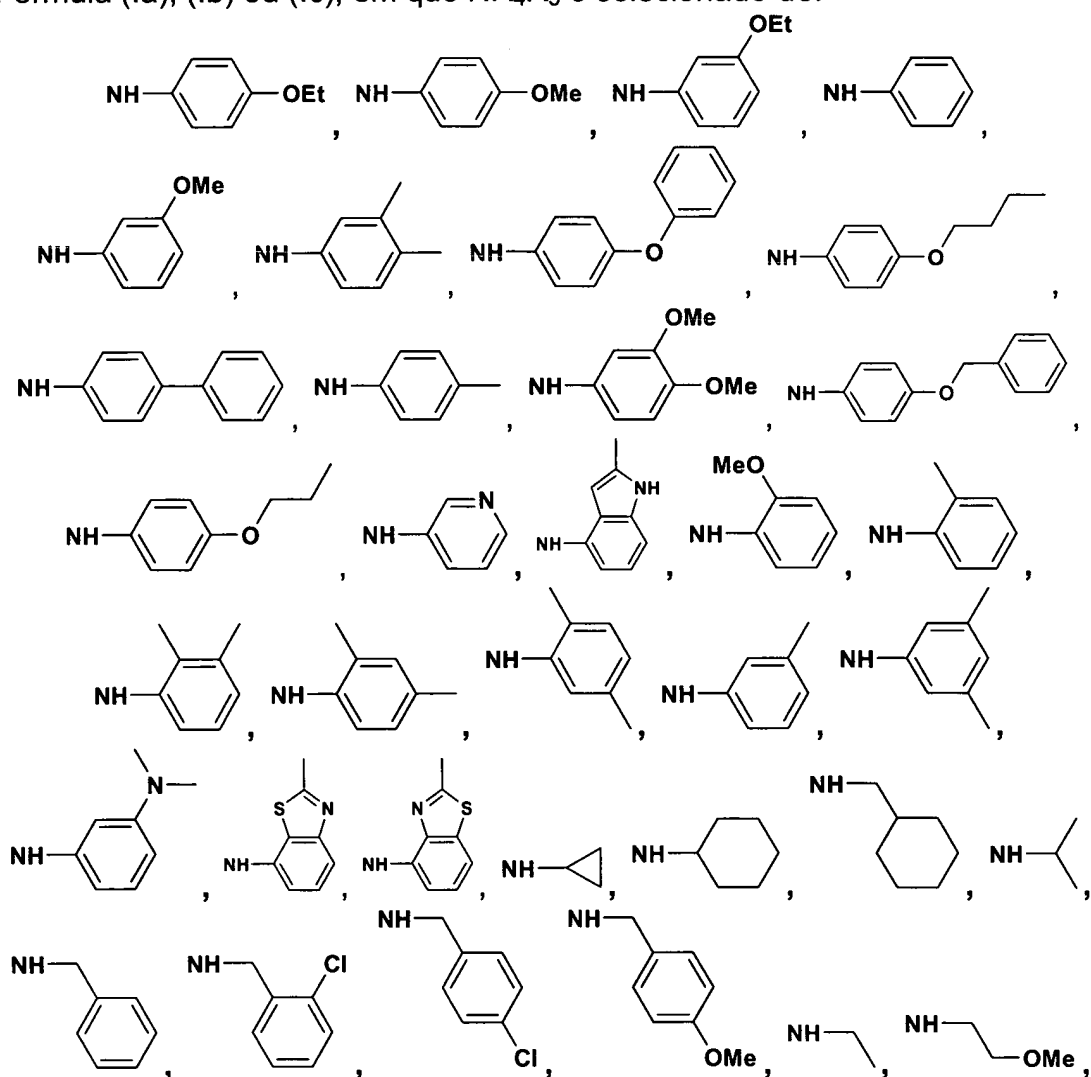
R₁ e R₂ são independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, OR₁₀, ciano, C₁₋₄alquila, CO₂R₁₀, e -C(O)NR₁₀R₁₁ (grupos R₁ mais preferidos
10 são selecionados de hidrogênio e C₁₋₄alquila, especialmente hidrogênio e metila; grupos R₂ mais preferidos são selecionados de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquióxi, hidróxi, C(O)NH₂ e amido substituído (N, N- disubstituído por (i) um hidrogênio e/ou (ii) um a dois grupos selecionados de alquila, alquenila, C₃₋₇cicloalquila, fenila, benzila, feniletila, naftila, um heterociclo
15 de quatro a sete membros, e uma heteroarila cinco a seis membros; ou (iii) quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio dois grupos podem unir-se para formar uma heterociclo ou heteroarila); R₂ é especialmente hidrogênio, ciano, flúor, ou C(O)NH₂).

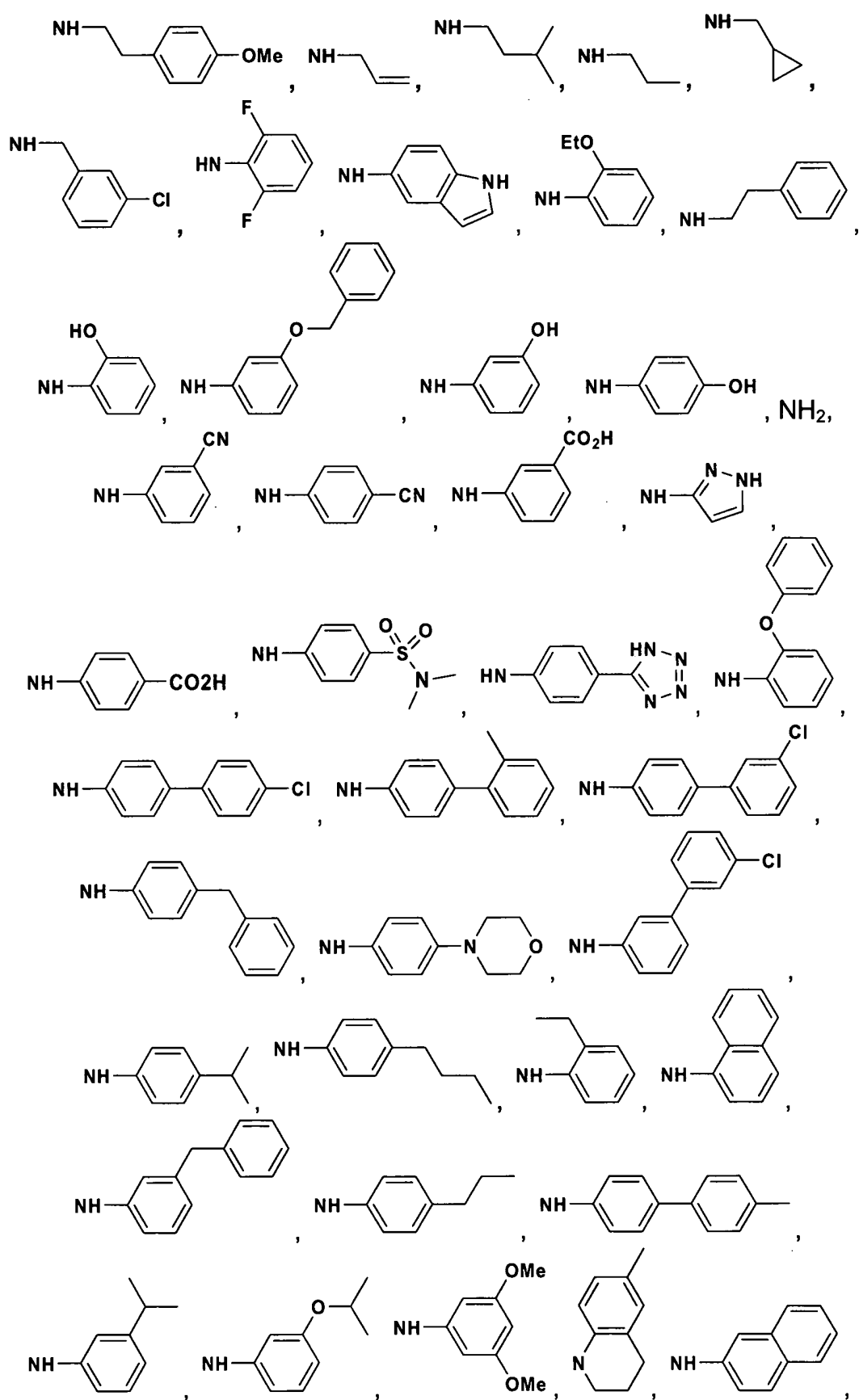
R₃ é selecionado de (i) hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, CO₂R₁₀, e C(=O)R₁₀; ou (ii) C₁₋₄alquila, cicloalquila, arila, e heteroarila, cada
20 grupo dos quais é opcionalmente substituído (grupos R₃ mais preferidos:

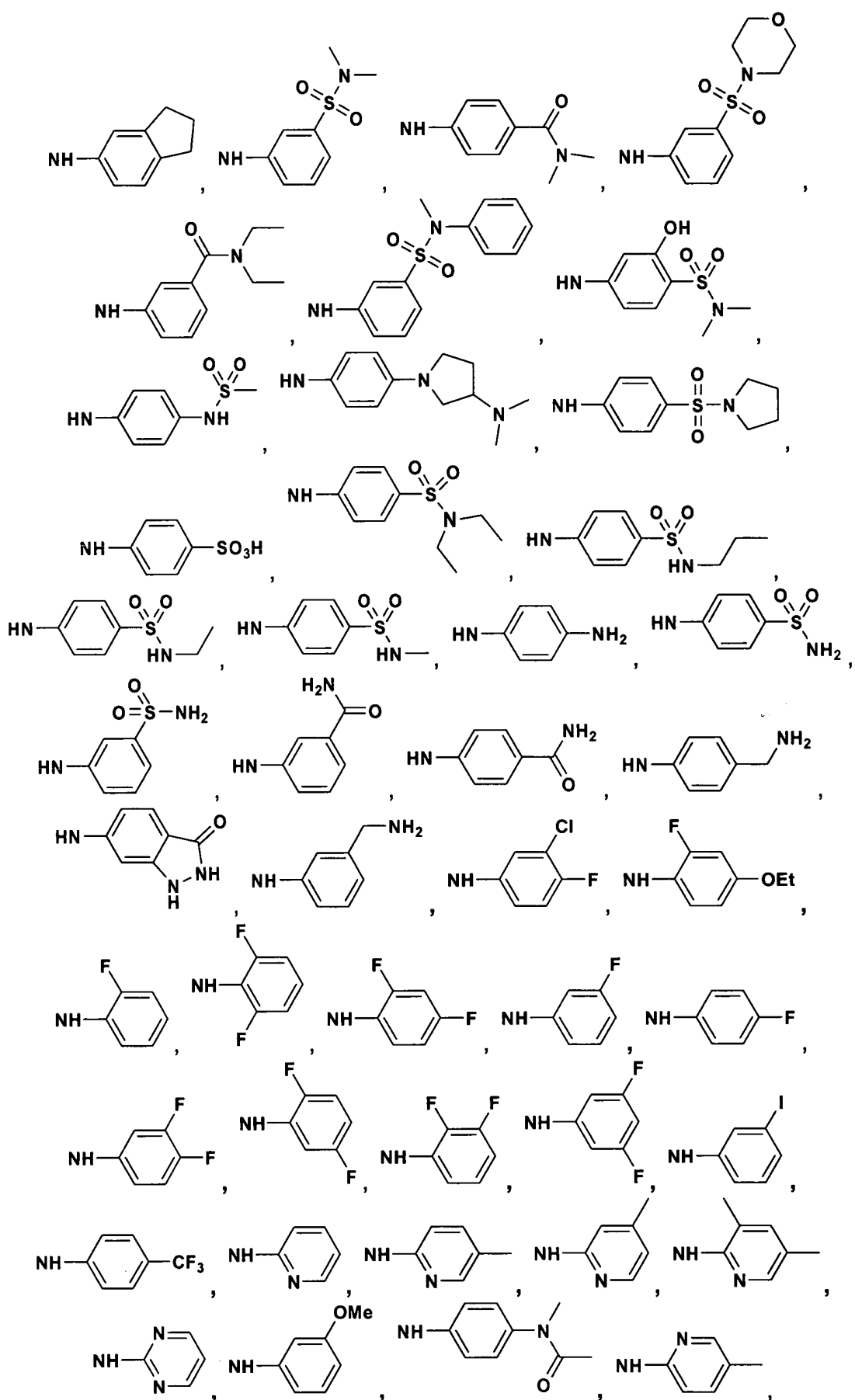
hidrogênio, halogênio, C₁₋₄alquila, e arila, especialmente: hidrogênio, cloro, metila, etila, isopropila, e fenila); e

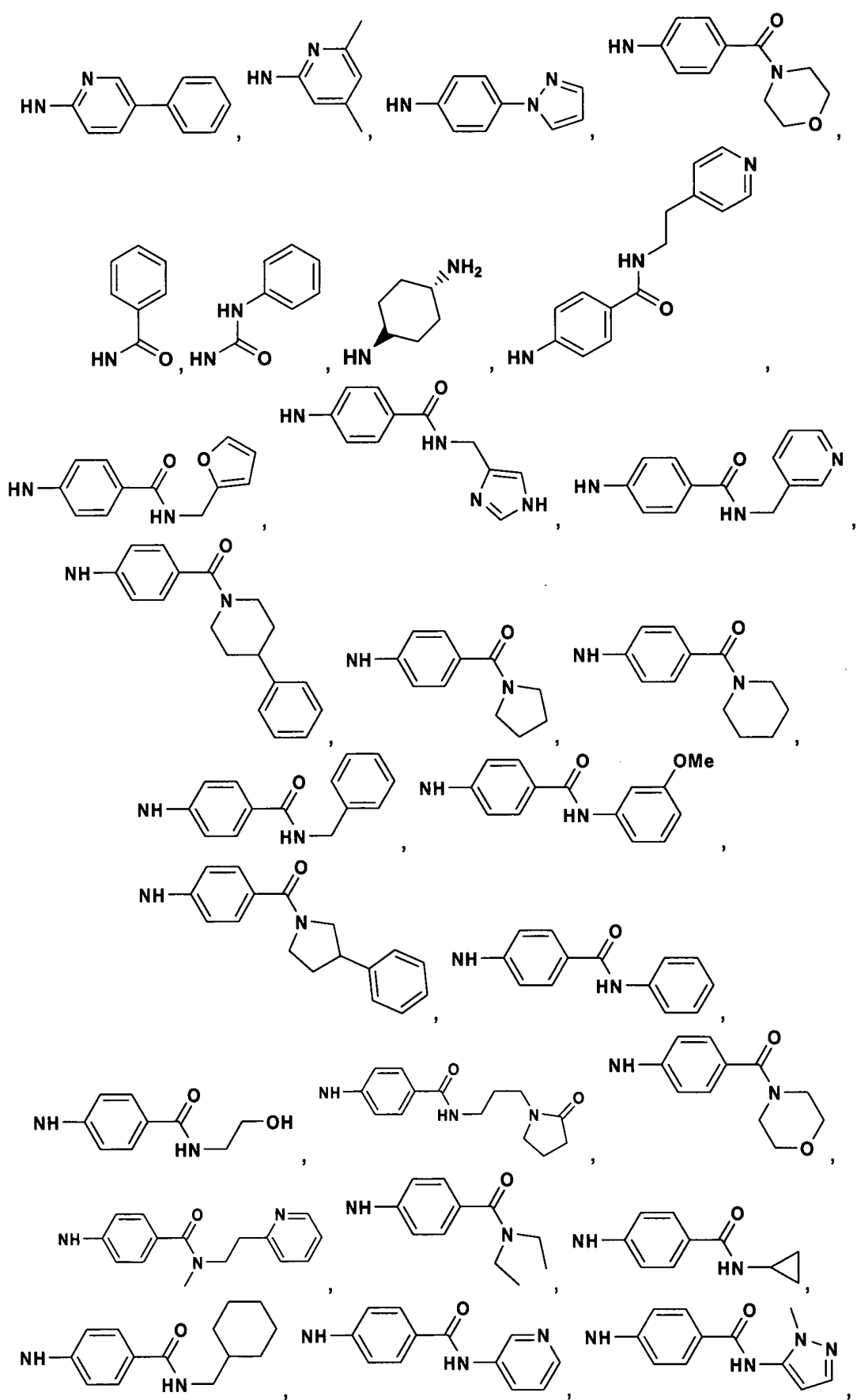
- R₁₀ e R₁₁ são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, C₁₋₄alquila, e substituídos C₁₋₄alquila (substituições preferidas: um a três grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, OH, fenila, e OC₁₋₄alquila); ou (ii) R₁₀ e R₁₁ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados combinam-se para formar uma heteroarila ou heterociclo opcionalmente substituído 5, 6, ou 7 membros.

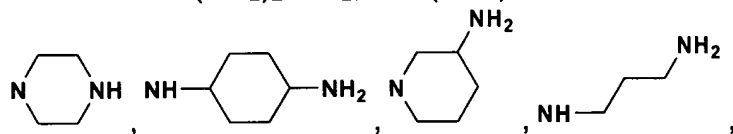
- Compostos ainda mais particularmente preferidos, incluindo enantiômeros, diastereômeros, um sal, ou hidrato farmaceuticamente aceitável destes, são aqueles dentro do escopo da Fórmula (I) (acima) tendo a Fórmula (Ia), (Ib) ou (Ic), em que NR₄R₅ é selecionado de:

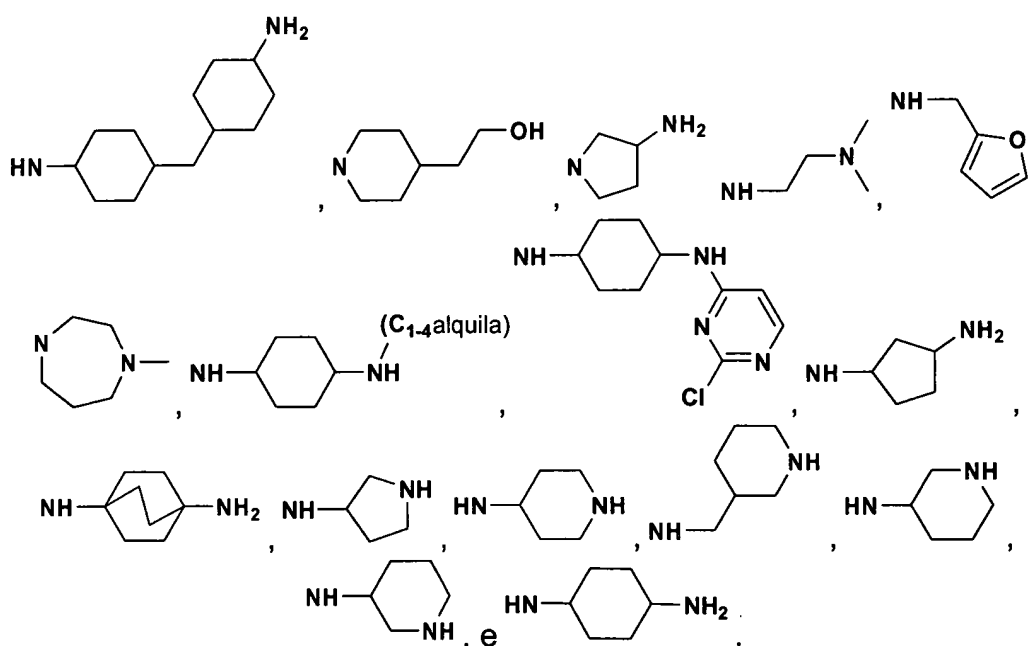








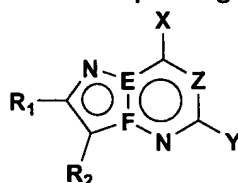
$$\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2, \text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2,$$




Outros compostos preferidos dentro do escopo da Fórmula (I), ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, destes em que:

- R_4 é selecionado de uma C_{3-6} cicloalquila, uma heteroarila, arila de 5, 6 ou 7
- 5 membros, ou um anel heteroarila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de T_1 , T_2 , e T_3 . (Mais preferivelmente, R_4 é selecionado de fenila, piridila, pirimidinila, ciclo-hexila, e piperidinila, cada grupo opcionalmente substituído por 1 a 2 grupos, T_1 e/ou T_2 . T_1 e/ou T_2 são preferivelmen-
- te selecionado de etóxi, metóxi, metila, etila, n-butóxi, fenila, benzilóxi, dime-
- 10 tilamino, cloro, iodo, trifluorometila, flúor, hidroxila, ciano, ácido carboxílico, N-metil-N-(piridiniletil)amido, etiltetrazol, fenóxi, clorofenila, metilfenila, benzi-
- la, morfolinila, isopropila, n-propila, n-butila, etila, isopropóxi, n-propóxi, me-
- tiltio, ciclo-hexila, t-butila, cloro, trifluorometóxi, amino, triazolila, dicloroimi-
- 15 dazolila, dimetilpirazolila, metiltriazolila, metilimidazolila, metiltiazolila, metil-
- furila, N,N-dimetilamido, morfolinilsulfonila, pirrolidinilsulfonila, N,N-
- dietilamido, N-metilamido, N-metilsulfonamido, N-metilsulfonamido, meta-
- nossulfonamido, N,N-dimetilsulfonamido, N, N-dietilsulfonamido, N-
- propilsulfonamido, N-etilsulfonamido, N-metilsulfonamido, sulfonamido, ami-
- 20 nometila, amido, N-(furilmetil)amido, N-(imidazolilmetil)amido; N-
- (piridilmetil)amido, (fenilpiperidinil)carbonila, piperidinilcarbonila, N-
- benzilamido, N-metoxifenilamido, N-fenilamido, N-(hidroxietil)amido, 1-

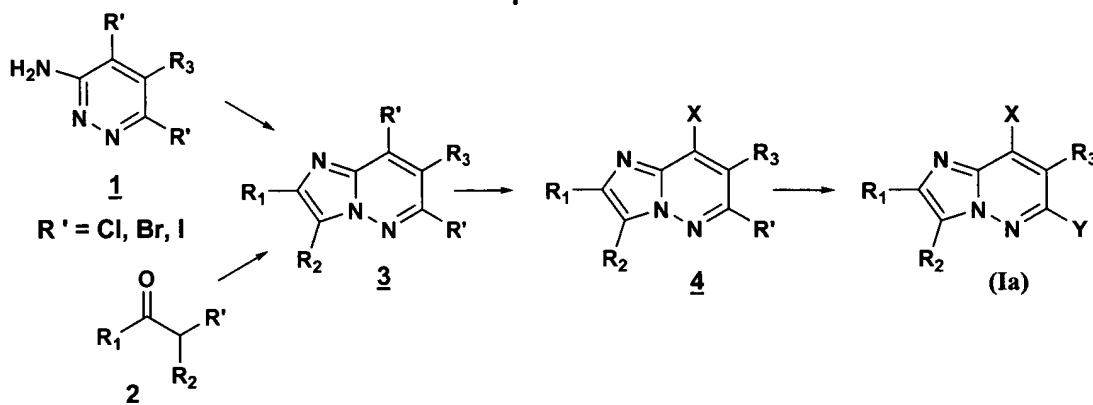
do-se métodos conhecidos. Para todos dos esquemas, os grupos R_1 , R_2 , são como descritos aqui para um composto de Fórmula (I), a menos que de outro modo indicado. Grupos geralmente designados como R' , R'' , Z , P' e P'' bem como solventes, temperaturas, pressões, materiais de partida (tendo substituintes desejados), e outras condições de reação apropriadas, podem ser facilmente selecionados por alguém versado na técnica. É antecipado que, onde possível, os procedimentos nos esquemas de reação descritos abaixo podem também ser elaborados por alguém versado na técnica



(I).

Compostos de Fórmula geral (I) em que $E = C$ e $F = N$, e $Z = CR_3$ (isto é, Fórmula (Ia)) podem ser preparados como descrito abaixo nos Esquemas A, B e C.

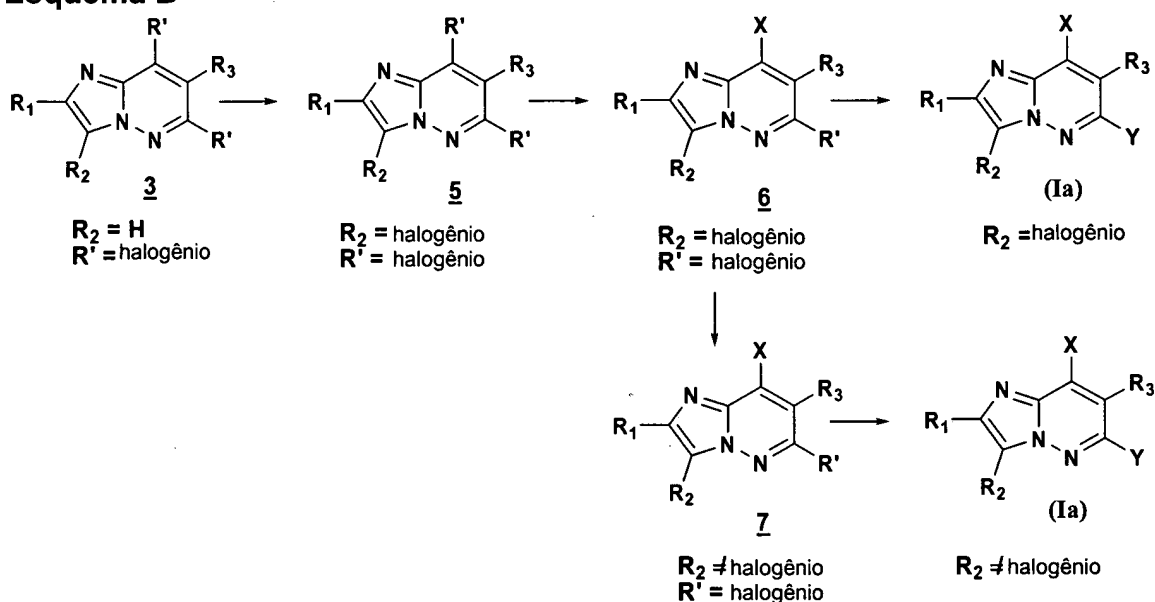
Esquema A



3-amino-4,6-di-halopiridazinas facilmente preparadas 1 são condensadas com 2-haloaldeídos ou 2-halocetonas comercialmente disponíveis ou facilmente preparados 2 ou seus equivalentes para fornecer 6,8-dihaloimidazo[1,2-b]piridazinas 3 em um solvente alcólico (tal como etanol). A reação de 3 com uma amina em um solvente adequado (tal como N-metilpirrolidinona ou alcóois) na presença de uma base adequada (tal como trietilamina ou carbonato de céσιο) fornece 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas 4. Alternativamente, a reação de 3 com nucleófilos não-reativos (tal como anilinas deficientes de elétron) em um solvente adequado (tal como dimetil-

formamida ou tetra-hidrofurano) com uma base adequada (tal como hidreto de sódio) pode fornecer compostos tendo a Fórmula 4. Reação de 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas 4 com nucleófilos (tal como aminas) fornece imidazo[1,2-b]piridazinas (**1a**) sob condições puras ou em um solvente (tal como N-metilpirrolidinona) na presença de uma base adequada (tal como carbonato de césio).

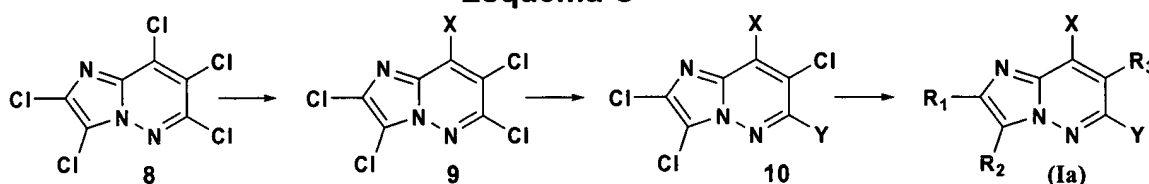
Esquema B



Compostos tendo a Fórmula (**1a**) podem também ser obtidos por meio de tratamento de 6,8-di-haloimidazo[1,2-b]piridazinas **3** preparadas como descrito no Esquema A com agentes de halogenação (tal como NBS, NCS, NIS, selectflúor) em um solvente adequado (tal como clorofórmio ou acetonitrila) para fornecer as 3,6,8-tri-haloimidazo[1,2-b]piridazinas correspondentes **5**. A reação de **5** com uma amina em um solvente adequado (tal como N-metilpirrolidinona ou alcóois) na presença de uma base adequada (tal como trietilamina ou carbonato de césio) fornece 3,6-di-haloimidazo[1,2-b]piridazinas **6**. Alternativamente, a reação de **5** com nucleófilos não-reativos (tal como anilinas deficientes de elétrons) em um solvente adequado (tal como dimetilformamida ou tetra-hidrofurano) com uma base adequada (tal como hidreto de sódio) pode fornecer compostos tendo a Fórmula **6**. A reação de 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas tal como **6** com aminas fornece imidazo[1,2-b]piridazinas (**1a**) sob condições puras ou em um solvente (tal

como N-metilpirrolidinona, dioxano) na presença de uma base adequada (tal como carbonato de cézio) com ou sem um catalisador (tal como acetato de paládio). Alternativamente, a posição 3 de 3,6-di-haloimidazo[1,2-b]piridazinas 6 pode ser facilmente convertida por alguém versado na técnica empregando-se um dos muitos procedimentos de conversão de haletos de arila em outros grupos funcionais para fornecer de 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas tal como 7 em que R₂ é diferente de halogênio. A funcionalidade novamente introduzida em R₂ pode ser também elaborada por métodos conhecidos para preparar análogos adicionais. A reação de 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas tal como 7 com nucleófilos (tal como aminas ou alcóois) fornece imidazo[1,2-b]piridazinas (**Ia**) sob condições puras ou em um solvente (tal como N-metilpirrolidinona, dioxano) na presença de uma base adequada (tal como carbonato de cézio) com ou sem um catalisador (tal como acetato de paládio).

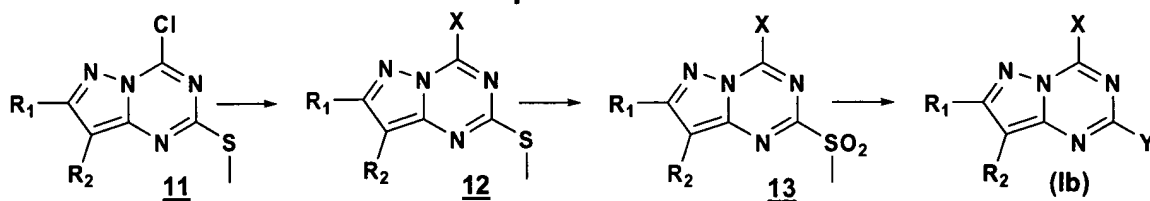
Esquema C



Compostos tendo a Fórmula (**Ia**) podem também ser obtidos por meio de tratamento de imidazo[1,2-b]piridazina 8 com nucleófilos (tal como aminas) em um solvente adequado (tal como etanol) com uma base adequada (tal como trietilamina) para fornecer imidazo[1,2-b]piridazinas 9. Veja, por exemplo, *Synthesis* Vol. 8 (1971) nas páginas 424. Reação de imidazo[1,2-b]piridazinas 9 com nucleófilos (tal como aminas) fornece imidazo[1,2-b]piridazinas 7. O tratamento de imidazo[1,2-b]piridazinas 10 com um catalisador adequado (tal como óxido de platínio) em um solvente adequado (tal como etanol) sob pressão de hidrogênio (tal como 3,86 kg/cm¹ (55 psi) fornece imidazo[1,2-b]piridazinas (**Ia**) em que R₁, R₂, e R₃ são independentemente selecionados de H e Cl.

Compostos de Fórmula geral (**I**) em que E = N, F = C, Z = N (isto é, Fórmula (**Ib**)) podem ser preparados por como descrito no Esquema **D**.

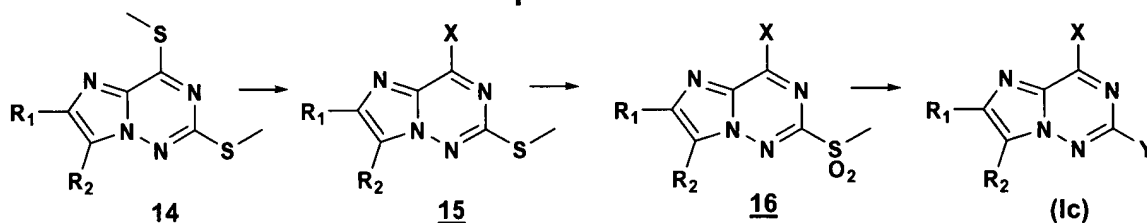
Esquema D



O tratamento de pirazolotriazinas **11** com nucleófilos (tal como aminas) em um solvente adequado (tal como dioxano) fornece pirazolotriazinas **12**. Veja por exemplo, *Journal of Heterocyclic Chemistry*_Vol. 11(2) (1974) nas páginas. 199. O tratamento de pirazolotriazina **12** com um agente de oxidação adequado (tal como MCPBA) em um solvente adequado (tal como DMF) fornece pirazolotriazina **13**. O tratamento de pirazolotriazina **13** com um nucleófilo (tal como uma amina) sob condições puras fornece pirazolotriazinas (Ib).

Compostos de Fórmula geral (I) em que **E = C**, **F = N**, **Z = N** (isto é, Fórmula (Ic)) podem ser preparados por como descrito no Esquema E

Esquema E



O tratamento de imidazotriazina **14** com nucleófilos (tal como aminas) sob condições puras fornece imidazotriazina **15**. Veja, por exemplo, *Journal of The Chemical Society, Perkins Transactions I*, Vol. 20 (1999) nas páginas. 2929. O tratamento de imidazotriazina **15** com um agente de oxidação adequado (tal como MCPBA) em um solvente adequado (tal como DMF) fornece imidazotriazina **16**. O tratamento de imidazotriazina **16** com um nucleófilo (tal como uma amina) sob condições puras fornece imidazotriazina (Ic).

UTILIDADE

Os compostos sob condições puras da invenção modulam a atividade quinase, incluindo a modulação de quinase-2 MAPKAP (MK2). Ou-

tros tipos de atividade de quinase podem ser modulados pelos compostos da invenção incluindo, porém não limitado a AKT1, AKT2, AKT3, DMPK1, MRCKA, GPRK4, GPRK5, GPRK6, NDR2, PKACA, PKACB, PRKX, PKACA, PDK1, PKCA, PKCD, PKCT, PKCH, PKCI, PKCZ,

5 PKG1, PKG2, PKN2, MSK1, MSK2, RSK1, RSK2, RSK4, YANK2, YANK3, ADCK3, ADCK4, CAMK1A, CAMK1D, CAMK1G, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, CAMK2G, AMPKA1, AMPKA2, BRSK2, LKB1, MARK1, MARK2, MARK4, QIK, STK33, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2, DCAMKL3, MNK2, SKMLCK, PHKG1, PHKG2, PIM1, PIM2, CK1A2, CK1D, CK1E, CK1G1,

10 CK1G2, CDK2, CDK2, CDK5, CDK5, PCTAIRE1, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, GSK3A, GSK3B, GSK3B, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3, NLK, P38A, P38B, P38G, SRPK1, AURA, AURB, AURC, CAMKK1, CAMKK2, CK2A1, CK2A2, IKKB, AAK1, BIKE, GAK, MPSK1, NEK2, NEK6, NEK7, NEK9, GCN2, PLK1, PLK3, PLK4, TLK1, TLK2, TTK, FUSED, ULK3, MYT1, MAP3K4,

15 MAP3K5, HPK1, KHS1, KHS2, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, MST1, MST2, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, LOK, SLK, MST3, MST4, YSK1, ABL, ARG, ACK, TNK1, ALK, LTK, AXL, MER, TYRO3, CSK, DDR2, EGFR, HER2/ERBB2, HER4/ERBB4, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, FAK, PYK2,

20 FER, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, IGF1R, INSR, IRR, IGF1R, INSR, JAK1, JAK2, TYK2, JAK2, MET, MUSK, FLT3, FMS, KIT, PDGFRA, PDGFRB, FLT3, RET, ROS, BLK, BRK, FGR, FRK, FYN, HCK, LCK, LYN, SRC, YES, LCK, SYK, ZAP70, BMX, BTK, ITK, TXK, TIE2, TRKA, TRKB, TRKC, TRKA, TRKB, FLT1, FLT4, KDR, LIMK1, LIMK2, TESK1, HH498,

25 MLK3, BRAF, BRAF, RAF1, RIPK2, ALK1, ALK2, ALK4, BMPR1A, TGFBR1, ACTR2, ACTR2B, e mutantes destes.

Consequentemente, compostos de Fórmula (I) têm utilidade no tratamento de condições associadas à modulação de atividade de quinase, e particularmente a inibição seletiva de atividade de MK2. Tais condições

30 incluem doenças em que os níveis de citocina são modulados como uma consequência de sinalização intracelular por meio da trilha p38, com MK2 como o substrato de quinase a jusante, e em particular, doenças que são

associados a uma surperprodução de citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ e TNF- α . Como usados aqui, os termos "tratar" ou "tratamento" abrangem qualquer uma das duas ou ambas as medidas responsivas e de profilaxia, por exemplo, medidas designadas para inibir ou retardar o início da doença ou distúrbio, obtiveram uma redução total ou parcial dos sintomas ou estado de doença, e/ou para aliviar, melhorar, reduzir, ou curar a doença ou distúrbio e/ou seus sintomas.

Em vista de sua atividade como inibidores seletivos de MK2, os compostos de Fórmula (I) são úteis no tratamento de condições associadas à citocina incluindo, porém não limitado a, doenças inflamatórias tais como Crohn e colite ulcerativa, asma, doença do enxerto versus hospedeiro, doença pulmonária obstrutiva crônica; doenças autoimunes tais como doença de Graves, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase; distúrbios ósseos destrutivos tal como doença de absorção óssea, osteoartrite, osteoporose, distúrbio ósseo relacionado com mieloma múltiplo; distúrbios proliferativos tal como leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica; distúrbios angiogênicos tal como distúrbios angiogênicos incluindo tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis; doenças infecciosas tais como sepse, choque séptico, e Shigelose; doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais ou doenças neurodegenerativas causadas por lesão traumática, doenças oncológicas e virais tais como melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, e infecção por HIV e rinite CMV, AIDS, respectivamente.

Mais particularmente, as condições ou doenças específicas que podem ser tratadas com os compostos invenção incluem, sem limitação, pancreatite (aguda e crônica), asma, alergias, síndrome de angústia respiratória de adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica, glomerulonefrite, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, tiroidite crônica, doença de Graves, gastrite autoimune, diabetes, anemia hemolítica autoimune, neutropenia autoimune, trombocitopenia, dermatite atópica, hepatite ativa crônica, miastenia grave, esclerose múltipla, doença inflamatória do intesti-

no, colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase, doença do enxerto versus hospedeiro, reação inflamatória induzida por endotoxina, tuberculose, aterosclerose, degeneração muscular, caquexia, artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite de rubéola, sinovite aguda, doença de

5 célula β pancreática; doenças caracterizadas por infiltração de neutrófilo maciço; espondilite reumatoide, artrite gotosa e outras condições artrídicas, malária cerebral, doença inflamatória pulmonar crônica, silicose, sarcoidose pulmonar, doença de absorção óssea, rejeição a aloenxertos, febre e mialgias devido à infecção, caquexia secundária à infecção, formação de meloi-

10 de, formação de tecido cicatricial, colite ulcerativa, pirese, influenza, osteoporose, osteoartrite, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica, melanoma metastática, Sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, sepse, choque séptico, e Shigelose; doença de Alzheimer, doença de parkinson, isquemias cerebrais ou doenças neurodegenerativas causadas por le-

15 são traumática; distúrbios angiogênicos incluindo tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis; doenças virais incluindo infecção por hepatite aguda (incluindo hepatite A, hepatite B e hepatite C), Infecção por HIV e Rinite CMV, AIDS, ARC ou malignidade, e herpes; acidente vascular cerebral, isquemia miocárdica, isquemia em acidente vascular cerebral

20 e ataques cardíacos, hipóxia de órgão, hiperplasia vascular, dano de reperfusão cardíaca e renal, trombose, hipertrofia cardíaca, agregação de plaqueta induzida por trombina, síndrome de choque tóxico e/ou endotoxemia, condições associadas com prostaglandina endoperoxidase sintase-2, e pênfigo vulgar. Métodos preferidos de tratamento são aqueles em que a

25 condição é selecionada de Crohns e colite ulcerativa, rejeição a aloenxerto, artrite reumatoide, psoríase, espondilite ancilosante, artrite psoriática, e pênfigo vulgar. Métodos alternativamente preferidos de tratamento são aqueles em que a condição é selecionada dano de reperfusão de isquemia, incluindo danos de reperfusões de isquemia cerebral que surgem de acidente cere-

30 bral e danos de reperfusão de isquemia cardíaca que surgem de infarto do miocárdio. Outro método preferido de tratamento é aquele em que a condição é mieloma múltiplo.

Além disso, os inibidores de MK2 da presente invenção inibem a expressão de proteínas pró-inflamatórias induzíveis tal como prostaglandina endoperoxidase sintase-2 (PGHS-2), também referido como ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Consequentemente, condições associadas com MK2
5 adicionais incluem edema, analgesia, febre e dor, tal como dor neuromuscular, cefaleia, dor causada por câncer, dor dental e dor de artrite. Os compostos invenção também podem ser usados para tratar infecções virais veterinárias, tal como infecções por lentivírus, incluindo, porém não limitado a vírus da anemia infecciosa equina; ou infecções por retrovírus, incluindo vírus
10 da imunodeficiência felina, vírus da imunodeficiência bovina, e vírus da imunodeficiência canina.

Quando os termos "Condição associada com MK2" ou "doença ou distúrbio associado com MK2" são usados aqui, cada um destina-se a abranger todas as condições identificadas acima como se repetidas em comprimento, bem como qualquer outra condição que é afetada por atividade de
15 Mk2 quinase.

A presente invenção, desse modo fornece métodos para tratamento de tais condições, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade disto uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos
20 um composto de Fórmula (I) ou um sal deste. Quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se incluir uma quantidade de um composto da presente invenção que é eficaz quando administrado sozinho ou em combinação para inibir MK2.

Os métodos de tratamento de condições associadas com MK2
25 quinase podem compreender administrar compostos de Fórmula (I) sozinhos ou em combinação com um ao outro e/ou outros agentes terapêuticos adequados úteis no tratamento de tais condições. Consequentemente, "quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se também incluir uma quantidade da combinação de compostos reivindicados que é eficaz para inibir
30 MK2. A combinação de compostos é preferivelmente uma combinação sinérgica. Sinergia, como descrito, por exemplo, por Chou e Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* **1984**, 22:27-55, ocorre quando o efeito (neste caso, a inibi-

ção de P2Y₁) dos compostos quando administrado em combinação é maior do que o efeito aditivo dos compostos quando administrados sozinhos como um agente simples. Em geral, um efeito sinérgico é mais claramente demonstrado em concentrações subideais dos compostos. A sinergia pode ser
5 em termos de baixa citotoxicidade, efeito antitrombótico aumentado, ou algum outro efeito sinérgico de uma combinação comparada com os componentes individuais.

Exemplares de tais outros agentes terapêuticos incluem corticosteroides, rolipram, calfoestina, fármacos anti-inflamatórios de citocina supressora (CSAIDs), imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4-substituídas como descri-
10 tos na Patente dos Estados Unidos No. 4,200,750; Interleucina-10, glicocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, e outros imunossuppressores; inibidores de translocação nuclear, tal como deoxispergualina (DSG); fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs) tal como ibuprofen, celecoxib e rofecoxib;
15 esteroides tal como prednisona ou dexametasona; agentes antivirais tal como abacavir; agentes antiproliferativos tal como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tais como azatioprina e ciclofosfamida; inibidores de TNF- α tal como tenidap, anticorpos anti-TNF ou receptor de TNF solúvel, e rapamicina (sirolimus ou Rapamune) ou deriva-
20 dos destes.

Os outros agentes terapêuticos acima, quando empregados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser usados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas na Physicians' Desk Reference (PDR) ou como de outro modo determinadas por alguém versado na técnica. Nos métodos da presente invenção, tal(is) outro(s) agente(s) terapêuti-
25 co(s) pode(m) ser administrado(s) antes, simultaneamente com, ou seguinte à administração dos compostos inventivos. A presente invenção também fornece composições farmacêuticas capazes de tratar condições associadas com MK2 quinase, incluindo condições mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ e
30 TNF- α , como acima descrito.

As composições inventivas podem conter outros agentes terapêuticos como acima descrito e podem ser formulados, por exemplo, em-

pregando-se diluentes ou veículos sólidos ou líquidos convencionais, bem como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejado (por exemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acordo com as técnicas tais como aquelas bem-conhecidas na técnica de fórmulação farmacêutica.

Consequentemente, a presente invenção também inclui composições compreendendo um ou mais compostos de Fórmula I e um portador farmaceuticamente aceitável.

Um "portador farmaceuticamente aceitável" refere-se a um meio geralmente aceito na técnica para a liberação de agentes biologicamente ativos a animais, em particular, mamíferos. Veículos farmaceuticamente aceitáveis são formulados de acordo com diversos fatores bem dentro da competência daqueles versados na técnica. Estes incluem, sem limitação, o tipo e a natureza do agente ativo que está sendo formulado, o indivíduo ao qual a composição contendo o agente deve ser administrada; a via pretendida de administração da composição; e, a indicação farmacêutica que está sendo direcionada. Veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem tanto meios líquidos aquosos quanto não-aquosos, bem como uma variedade de formas de dosagem sólida e semissólida. Tais veículos podem incluir diversos ingredientes e aditivos diferentes em adição ao agente ativo, tais agentes adicionais sendo incluídos na fórmulação por uma variedade de motivos, por exemplo, estabilização do agente ativo, aglutinantes, etc., bem conhecida por aqueles versados na técnica. Descrições de veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados, e fatores envolvidos em sua seleção, são encontradas em uma variedade de fontes facilmente disponíveis tal como, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edição, 1985, que está incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados por quaisquer meios adequados para a condição a ser tratada, que pode depender da necessidade para tratamento específico do sítio ou quantidade de fármaco a ser liberado. A administração tópica é geralmente preferida para doenças relacionadas com a pele, e tratamento sistemático para condições

cancerosas ou pré-cancerosas, embora outros modos de liberação sejam contemplados. Por exemplo, os compostos podem ser liberados oralmente, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, ou formulações líquidas incluindo xaropes; topicamente, tal como na forma de soluções, suspensões, géis ou unguentos; sublingualmente; bucalmente, parenteralmente, tal como por técnicas de infusão ou injeção intraesternal, subcutânea, intravenosa ou intramuscular (por exemplo, como suspensões ou soluções aquosas ou não aquosas); nasalmente tal como por *spray* de inalação; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; retalmente tal como na forma de supositórios; ou lipossomicamente. Formulações de dosagem unitária contendo veículos ou diluentes não-tóxicos, farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados. Os compostos podem ser administrados em uma forma adequada para liberação imediata ou liberação prolongada. A liberação imediata ou liberação prolongada pode ser obtida com composições farmacêuticas adequadas ou, particularmente no caso de liberação prolongada, com dispositivos tais como implantes subcutâneos ou bombas osmóticas.

Composições exemplares para administração tópica incluem portador tópico tal como PLASTIBASE® (óleo mineral gelificado com polietileno).

Composições exemplares para administração oral incluem suspensões que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina para conferir volume, ácido algínico ou alginato de sódio como um agente de suspensão, metilcelulose como um realçador de viscosidade, e agentes adoçantes e aromatizantes tais como aqueles conhecidos na técnica; e comprimidos de liberação imediata que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, amido, estearato de magnésio e/ou lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes tais como aqueles conhecidos na técnica. Os compostos inventados podem também ser liberados oralmente por administração sublingual e/ou bucal, por exemplo, com comprimidos moldados, prensados, ou secos por congelamento. Composições exemplares podem incluir diluentes de rá-

pida dissolução tais como manitol, lactose, sacarose, e/ou ciclodextrinas. Também incluídos em tais formulações podem ser excipientes de alto peso molecular tal como celulosas (AVICEL®) ou polietileno glicóis (PEG); um excipiente para auxiliar adesão mucosal tal como hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metila celulose (HPMC), carboximetil celulose sódica (SCMC), e/ou copolímero de anidrido maleico (por exemplo, GANTREZ®); e agentes para controlar a liberação tal como copolímero poliacrílico (por exemplo, CARBOPOL 934®). Agentes lubrificantes, aglutinantes, aromatizantes, colorantes e estabilizantes podem também ser adicionados para facilitar a fabricação e uso.

Composições exemplares para administração aerossol ou inalação nasal incluem soluções que podem conter, por exemplo, álcool de benzila ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para realçar absorção e/ou biodisponibilidade, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes tais como aqueles conhecidos na técnica.

Composições exemplares para administração parenteral incluem soluções ou suspensões injetáveis que podem conter, por exemplo, diluentes ou solventes parenteralmente aceitáveis, adequados não-tóxicos, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, uma solução de cloreto de sódio isotônica, ou outros agentes de dispersão ou umectação e suspensão adequados, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos, e ácidos graxos, incluindo ácido oleico.

Composições exemplares para administração retal incluem supositórios que podem conter, por exemplo, excipientes não-irritantes adequados, tais como manteiga de cacau, ésteres de glicerídeo sintéticos ou polietileno glicóis, que são sólidos em temperaturas ordinárias, porém liquefazem-se e/ou dissolvem-se na poça retal para liberar o fármaco.

A quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção pode ser determinada por alguém versado na técnica, e inclui quantidades de dosagem exemplares para um mamífero de cerca de 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de composto ativo por dia, que pode ser administra-

do em uma dose única ou na forma de doses divididas individuais, tal como de 1 a 4 vezes por dia. Será entendido que o nível e frequência de dose específicos de dosagem para qualquer indivíduo particular podem ser variados e dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e duração da ação daquele composto, as espécies, idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo, o modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, e gravidade da particular condição. Indivíduos preferidos para tratamento incluem animais, mais preferivelmente espécies mamíferas tais como humanos, e animais domésticos tais como cachorros, gatos, cavalos, e os semelhantes. Desse modo, quando o termo "paciente" é usado aqui, este termo destina-se incluir todos os indivíduos, mais preferivelmente espécies mamíferas, que são afetadas por mediação de níveis de enzima MK2.

Exemplos de Fórmula (I) como especificados na seção de "Exemplos" abaixo, foram testados em um ou mais dos ensaios descritos abaixo e têm atividade como inibidores de enzima MK2 em uma IC_{50} de menos do que 30 μM e preferivelmente menos do que 10 μM ; e inibe TNF- α em uma IC_{50} de menos do que 100 μM e preferivelmente menos do que 30 μM .

20 **ENSAIOS BIOLÓGICOS**

Geração de MK2 Quinase ativada

Iniciadores de PCR de oligonucleotídeo de DNA foram sintetizados e usados para amplificar a partir do DNA padrão a sequência de MK2 DNA (NCBI Refseq NM_032960.2) codificando resíduos de aminoácidos nativos 47-400. Os iniciadores de PCR foram designados tal que o DNA amplificado também codifica um rótulo de purificação de afinidade (His)₆ N-terminal seguido por um ligante clivável por trombina. Este produto amplificado foi inserido no vetor pET28N. Linhagem *E. coli* BL21(DE3) foi transformado com o plasmídeo MK2(47-400)-pET28N e cultivado a 37°C em um meio definido. IPTG (0,5 mM) foi adicionado ao meio para induzir a expressão de proteína recombinante a 20°C durante 18 horas. A pasta celular foi colhida por sedimentação e congelada a -80°C.

A pasta celular congelada foi descongelada e lisada em tampão a 4°C usando-se um microfluidificador. A proteína MK2 foi purificada por cromatografia sequencial em colunas de SP-Sepharose Fast Flow e Ni-NTA Superflow. O rótulo (His)₆- N-terminal foi removido da proteína MK2 purificada por digestão com trombina seguida por cromatografia de exclusão de tamanho benzamidina-Sepharose e Superdex 200 sequencial.

MK2(47-400) foi dializada e diluída em um tampão de reação final de 0,5 mg/ml de MK2(47-400) em HEPES a 20 mM pH 7,5, 5% de glicerol, DTT a 2 mM, de MgCl₂ a 20 mM 1 mM de ATP, e 8 µg/ml de (His)₅-p38alfa ativada. A reação foi incubada a 25°C durante 1 hora, após o que mais de ATP a 1 mM fresco foi adicionado. Após uma incubação de 30 minutos adicionais a 25°C a reação foi interrompida colocando-a e adicionando-se NaCl e EDTA a 200 mM e 30 mM, respectivamente.

A proteína na reação de ativação foi concentrada, filtrada, e o tampão trocado em HEPES a 25 mM pH 7,2, de NaCl a 400 mM, imidazol a 20 mM, 5% de glicerol, 2-mercaptoetanol a 10 mM, TCEP a 0,5 mM. O pico de volume vazio desta coluna foi como concentrado e carregado em uma coluna Ni-NTA para capturar a proteína (His)₅-p38. A proteína MK2 ativada (47-400) não foi retida e eluída nas frações fluxo total. As frações contendo MK2 ativada (47-400) foram agrupadas, suplementadas com EDTA a 10 mM, concentradas, e carregadas em uma coluna Superdex 200 equilibrada com HEPES a 20 mM, pH 7,5, NaCl a 100 mM, 10% (volume/volume) glicerol, EDTA a 0,1 mM, DTT a 2 mM). A proteína MK2 ativada (47-400) eluída como um pico grande, único, e frações do centro deste pico foram agrupadas, divididas em alíquotas, e congeladas a -80°C.

Ensaio de MK2

O ensaio radioativo de MK2 foi realizado em placas de poliestireno de não-ligação de fundo redondo de 96 poços (Corning 3605). O volume do ensaio final 30 µl preparado de três adições de 10 µl de enzima, substratos (HSP-27 e ATP) e compostos testes em tampão de ensaio (HEPES a 20 mM pH 7,5, β-glicerolfosfato a 25 mM, MgCl₂ a 15 mM, DTT a 1 mM). A reação foi incubada em RT durante 30 minutos e terminada adicio-

nando-se 20 μ l de EDTA a 0,5 M à cada amostra. Em seguida 40 μ l da mistura de reação foi transferida para uma placa filtrante de fosfocelulose pré-umidecida (2% de ácido fosfórico) Millipore Multiscreen (MAPHNOB50). Esta mistura de reação foi filtrada por meio de um tubo a vácuo resistente de *multiscreen millipore*. A placa filtrante foi lavada 3x com 2% de ácido fosfórico e seca a ar. A placa de filtro é colocada em uma placa adaptadora de Pachard multiscreen. 50 μ l de Microscint 20 foram adicionados a cada poço e selada com um selador de placa e contada na Packard Top Count NXT. Os dados de inibição foram analisados em ABASE usando-se ajustamento Excel. A

5

10 concentração final de reagentes no ensaio é de ATP a 5 μ M; 10 μ Ci/ μ l de [γ - ^{33} P]ATP, 5 ng de MK2 enzima, 30 μ M de HSP-27 e DMSO, 0,3% por análise.

O Kit de ensaio Molecular Devices IMAF MAPKAP K2 é realizado em uma microplaca preta HE (Dispositivos Moleculares 75-000-005). O

15 volume de ensaio final é de 10 μ l preparado a partir de 2,5 μ l de composto, 5 μ l de ATP/Peptídeo e 2,5 μ l de MK2 enzima. A concentração final de reagentes no ensaio é de ATP a 1 μ M, 200 n de Peptídeo e 0,070 nM a MK2 enzima (nota: a concentração de MK2 pode produzir aproximadamente 70% do sinal máximo de 380mP $\pm$ 40mP). Preparar um tampão de reação completo 1x (CRB) usando água destilada de um estoque de 5x e adicionar DTT

20 a uma concentração final de 1 mM. O CRB é usado durante a preparação de reação inicial. Incubar a reação protegida em lamina em temperatura ambiente durante 30 minutos. Preparar um Tampão A 1x usando água destilada do estoque de Tampão A 5x. Adicionar o reagente IMAF diluindo 400

25 vezes em Tampão A. Adicionar 30 μ l de reagente IMAF em tampão a cada poço. Incubar durante 30 minutos em RT coberta em folha de metal. Ler em analisado de LJJL usando 485 excitações de 530 emissões.

Ensaio Caliper LabChip 3000 é realizado em placas de 384 poços de base em U. O volume de ensaio final é de 30 μ l preparados a partir

30 de adições de 15 μ l de enzima e substratos (MK2 peptídeo e ATP) e compostos teste em tampão de ensaio (HEPES a 100 mM pH 7,4, MgCl₂ a 10 mM 0,015% de Brij35 e de DTT a 4 mM). A reação é iniciada por uma com-

binação de MapKapK2 com substratos e compostos teste. A reação é incu-
 bada em temperatura ambiente durante 60 minutos e terminada adicionan-
 do-se 30 μ l de EDTA a 35 mM a cada amostra. A mistura de reação é anali-
 sada no Caliper LabChip 3000 por separação eletroforético do substrato flu-
 5 orescente e produto fosforilado. Os dados de inibição foram calculados por
 comparação às reações de controle de nenhuma enzima para 100% de ini-
 bição e reações apenas de veículo para 0% de inibição. A concentração fi-
 nal de reagentes no ensaio é ATP, 1 μ M; MK2 peptídeo, 1,5 μ M; MapKapK2,
 0,08 nM; Brij35, 0,015% e DMSO, 1,6%. Curvas de resposta de dose são
 10 geradas para determinar a concentração requerida inibindo 50% da ativida-
 de de quinase (IC_{50}). Os compostos são dissolvidos a 10 mM em dimetilsul-
 fóxido (DMSO) e avaliados em onze concentrações, cada um em duplicada.
 Valores IC_{50} são derivados por análise de regressão não-linear.

Produção de TNF- α por PBMCs estimulado por LPS

15 Sangue total humano tratado por EDTA foi obtido de voluntários
 saudáveis. Células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMCs) foram
 purificadas de sangue total humano por centrifugação gradiente de densida-
 de Ficoll-Hypaque (Lympho Separation Media Cellgro nº25-072-CV) e res-
 suspensas em ma concentração de $2,5 \times 10^6$ /ml em meio de ensaio (meio
 20 RPMI contendo 10% de soro bovino fetal). 100 μ l de suspensão celular fo-
 ram incubados com 50 μ l de composto do teste (4X concentração em meio
 de ensaio contendo 0,3% de DMSO) em placas de cultura de tecido de 96
 poços durante 1 hora a 37°C. 50 μ l de LPS (400 ng/ml solução estoque) fo-
 ram em seguida adicionados à suspensão celular produzindo uma concen-
 25 tração final de 100 ng/ml de LPS e a placa foi incubada durante 5 horas a
 37°C. Seguindo a incubação, o meio de cultura, foi coletado e ensaiado. A
 concentração de TNF- α no meio foi quantificada usando-se um *kit* ELISA
 (sistemas R&D CatnºDY210). Concentrações de TNF- α e valores IC_{50} para
 compostos teste (concentração de composto que inibe a produção de TNF- α
 30 estimulada por LPS por 50%) foram calculados usando-se um ajuste de cur-
 va de parâmetro 4.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos ilustram modalidades dos compostos inventivos e materiais de partida, e não tencionam limitar o escopo das reivindicações. Para facilitar a referência, as seguintes abreviações são aqui usadas:

5 ABREVIações

BOC = *tert*-butoxicarbonila

Pe = ponto de ebulição

Bu = butila

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

10 DIPEA ou DIEA = *N,N*-di-isopropiletilamina

DME = 1,2-dimetoxietano

DMF = dimetil formamida

EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida

Et = etila

15 Et₂O = éter de dietila

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

EtOAc = acetato de etila

EtOH = etanol

g = grama(s)

20 H = hidrogênio

l = litro

mCPBA – ácido *meta*cloroperbenzoico

Me = metila

MeCN = acetonitrila

25 MeOH = metanol

NMP = 1-metil-2-pirrolidinona

Ph = fenila

Pr = propila

PS = poliestireno

30 TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

mg = miligrama(s)

ml ou mL = mililitro

μl = microlitro

mmol = milimol

μmol = micromol

5 mol = mol

mp = ponto de fusão

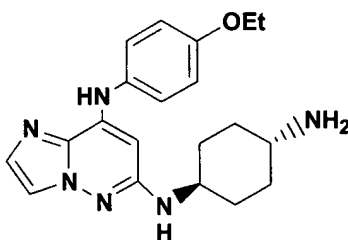
RT = temperatura ambiente

HPLC = cromatografia líquida de alta pressão

LC/MS = cromatografia líquida/espectrometria de massa

10 EXEMPLO I(1)

***N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina**



(1a) Bromo (9,71 g, 3,15 mL, 60,75 mmols) foi adicionado em gotas a uma mistura de 3-amino-6-cloropiridazina (7,87 g, 60,75 mmols) em metanol (115 mL) e bicarbonato de sódio (10,22 g, 121,67 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida filtrada. Água (500 mL) foi adicionada ao filtrado e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 500 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida eluindo com 1/1 hexano/acetato de etila para fornecer 5,40 g (43%) de 3-amino-4-bromo-6-cloropiridazina.

(1b) Solução de cloroacetaldeído (50% em água, 13,2 mL, 16,32 g, 104,6 mmols) foi adicionada à 3-amino-4-bromo-6-cloropiridazina (4,2 g, 20,2 mmols) de 1a em etanol (28 mL). A solução foi aquecida até 50°C durante 16 horas e em seguida concentrada a vácuo. Acetona (22 mL) foi adicionada ao resíduo e o sólido foi coletado por filtração a vácuo e lavado com acetona fria. Sob secagem a ar 4,3 g (79%) de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina foi obtida como um sal de cloridrato.

(*1c* variação 1) A uma mistura de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (257 mg, 0,956 mmol) de *1b* em THF (2,0 ml) foi adicionada *p*-fenetidina (131 mg, 0,956 mmol) e uma solução de KOt-Bu a 1,0 M em THF (2,5 eq, 2,4 ml, 2,39 mmols). A mistura foi deixada aquecer a 50°C durante 1 hora. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta como um sólido. O sólido foi em seguida usado como é na etapa seguinte.

(*1c* variação 2) *p*-Fenetidina (1,0 eq, 0,149 mmol) e trietiamina (33 mg, 0,327 mmol) foram adicionadas a uma mistura de cloridrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (40 mg, 0,149 mmol) de *1b* em EtOH (1,5 mL). A mistura foi aquecida até 90°C e agitada durante 24 a 48 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta.

(*1d*) *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmols) foi adicionado à 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta (0,149 mmol) de *1c*. A mistura foi aquecida até 160°C e deixada derreter. Após agitar a 160°C durante 24 a 48 horas, a mistura líquida foi resfriada até a temperatura ambiente. Água foi adicionada, seguido por extração com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o composto-titulado acima como um sal de TFA em aproximadamente 35% de rendimento. ¹H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 7,59 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,23 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 6,95 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 5,85 (1 H, s), 4,04 (2 H, q, *J*=7 Hz), 3,51 - 3,61 (1 H, m), 2,65 - 2,73 (1 H, m), 2,10 (2 H, d, *J*=12,30 Hz), 1,92 (2 H, d, *J*=12,30 Hz), 1,38 (3 H, t, *J*=7 Hz), 1,20-1,33 (4 H, m), LC/MS, *m/e* 367 (*M*+1), HPLC Rt, 2,11 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Exemplos preparados de uma maneira similar são indicados na Tabela 1

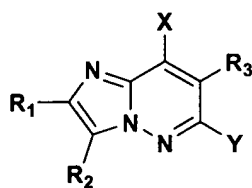
Alternativamente, o Exemplo I(1) pode também ser preparado pelo método

seguinte.

(1e) À percloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (Síntese 1971, 8, 424) (213 mg, 0,731 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionada *p*-fenetidina (100 mg, 0,731 mmol) e trietamina (86 mg, 0,804 mmol). A mistura foi deixada aquecer a 90°C durante 5 horas. A solução foi em seguida resfriada para 0 °C. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo e lavado com EtOH frio. Sob secagem a ar 191 mg (67%) de 2,3,6,7-tetracloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta foram isoladas.

(1f) À 2,3,6,7-tetracloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (184 mg, 0,47 mmol) de 1e foi adicionado trans-1,4-diaminociclohexano (360 mg, 3,16 mmols). A mistura foi deixada fundir a 120°C durante 1 1/2 hora. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 200 mg (91%) de produto bruto. 20 mg deste produto foi em seguida purificado por HPLC preparativa. Isto forneceu 8,0 mg de *N*⁶-(4-aminociclo-hexil)-2,3,7-tricloro-*N*⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina como um sal de TFA.

(1g) A uma mistura de *N*⁶-(4-aminociclo-hexil)-2,3,7-tricloro-*N*⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina bruta de 1f como uma base livre (140 mg, 0,300 mmol) em EtOH (10 ml) em uma garrafa PARR de 500 ml foram adicionados 10% de paládio em carbono (175 mg). A garrafa PARR foi em seguida carregada com H₂ em 38,66 kg/m² (55 psi) e deixada agitar em temperatura ambiente durante 24 horas. O catalizador foi em seguida filtrado e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer uma mistura bruta de 3 compostos. Esta mistura foi purificada por HPLC preparativa para fornecer 4,7 mg de Exemplo I(1), *N*⁶-(4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina como um sal de TFA, LC/MS, *m/e* 367 (M+1). 9,0 mg de *N*⁶-(4-aminociclo-hexil)-3-cloro-*N*⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina, LC/MS, *m/e* 401 (M+1) e 18,5 mg de *N*⁶-(4-aminociclo-hexil)-2,3-dicloro-*N*⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina, LC/MS, *m/e* 435 (M+1).

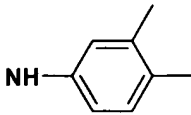
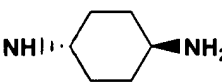
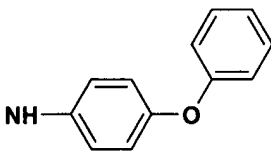
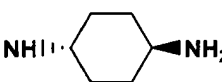
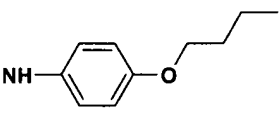
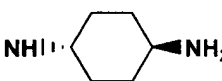
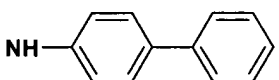
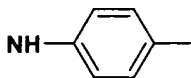
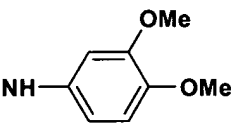
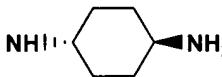
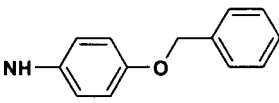
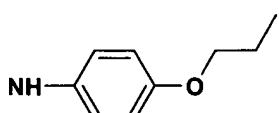
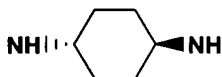
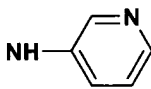
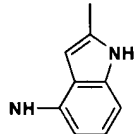
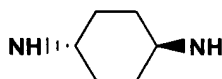


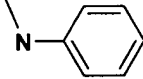
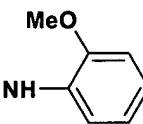
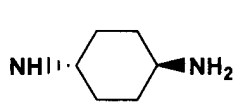
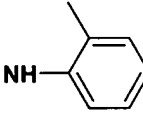
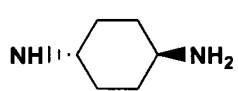
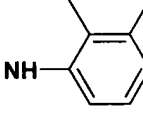
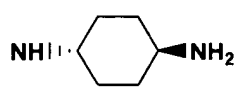
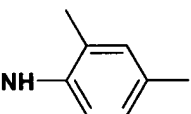
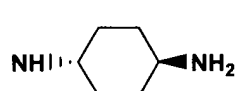
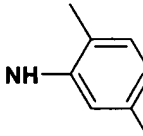
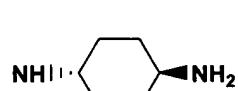
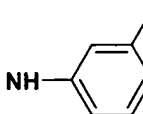
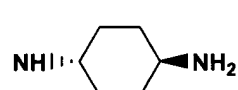
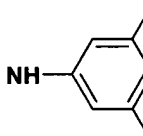
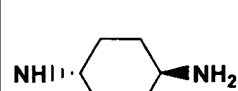
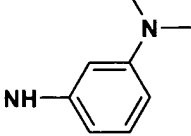
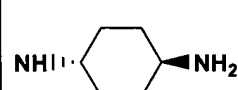
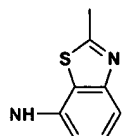
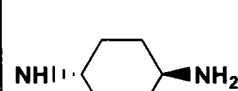
(Ia)

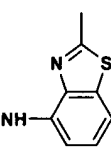
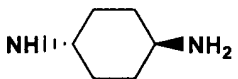
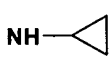
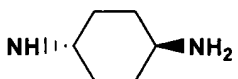
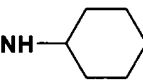
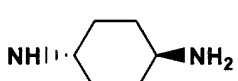
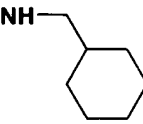
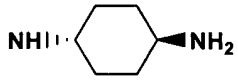
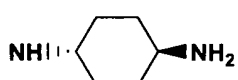
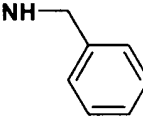
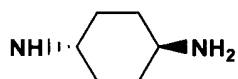
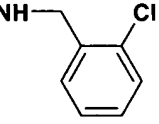
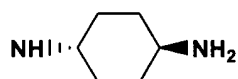
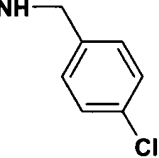
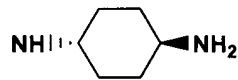
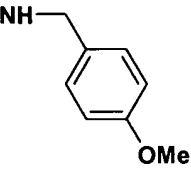
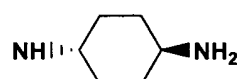
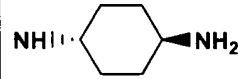
Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo I(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 1, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Tabela 1

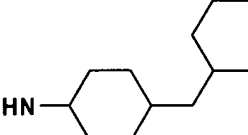
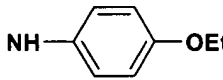
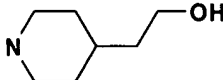
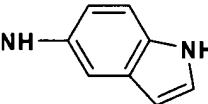
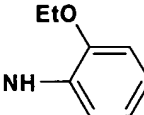
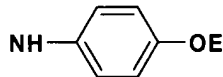
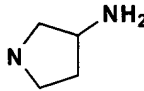
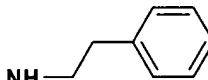
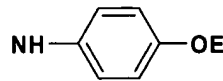
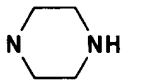
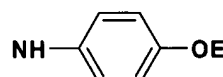
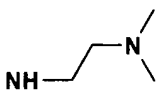
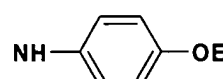
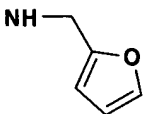
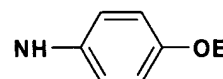
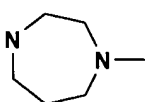
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(2)	N ⁶ -(2-aminoetil) -N ⁸ -(4-(etilóxi)fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	313
I(3)	N ⁶ -(4-aminobutil) -N ⁸ -(4-(etilóxi) fenil) imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂	341
I(4)	7-cloro-N-(4-(etilóxi) fenil) -6-(1-piperazinil) imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazin-8-amina	H	H	Cl			373
I(5)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(4-(metilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353
I(6)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(3-(etilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			367
I(7)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			323
I(8)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(3-(metilóxi) fenil) imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353

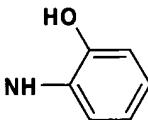
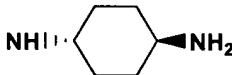
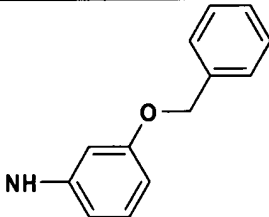
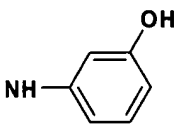
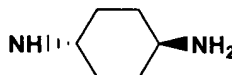
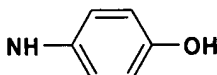
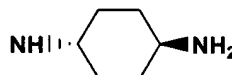
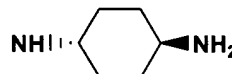
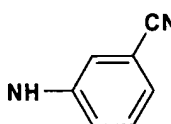
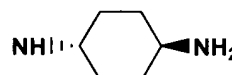
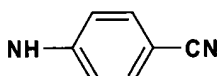
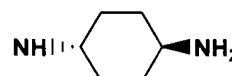
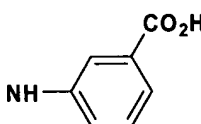
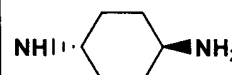
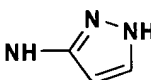
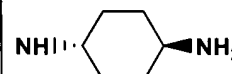
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(9)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3,4- dimetilfenil) imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8- diamina	H	H	H				351
I(10)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4- (feniló-xi) fenil) imida- zo [1,2- <i>b</i>]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H				415
I(11)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4- (butióxi) fenil) imida- zo[1,2- <i>b</i>]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H				395
I(12)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -4- bifenili-limidazo[1,2- <i>b</i>]pirida-zina-6,8- diamina	H	H	H				399
I(13)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-metil- fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>] piridazina-6,8-diamina	H	H	H				339
I(14)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-amino- ciclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3,4- bis(metilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8- diamina	H	H	H				383
I(15)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4- ((fenil-metil) óxi) fenil) imida-zo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8- diamina	H	H	H				429
I(16)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-amino- ciclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4- (propilóxi) fenil) imida- zo[1,2- <i>b</i>]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H				387
I(17)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -piridin- 3-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]pirida- zina-6,8- diamina	H	H	H				324
I(18)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci- clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-metil- 1 <i>H</i> -indol-5-il) imida- zo[1,2- <i>b</i>]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H				376

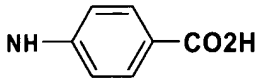
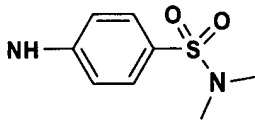
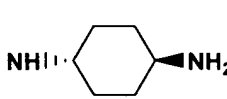
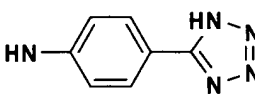
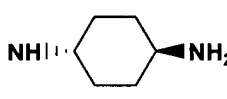
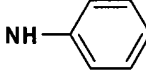
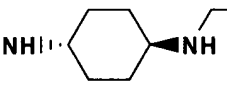
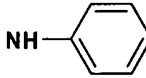
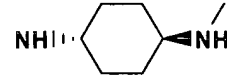
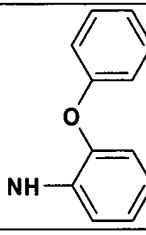
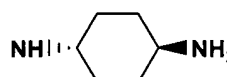
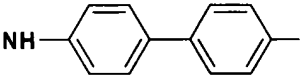
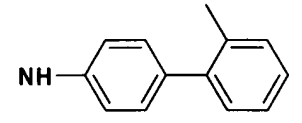
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(19)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-amino-ciclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -metil- <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 337
	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-amino-ciclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -[2-(metilóxi)fe-nil]imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 353
I(20)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-metil-fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 337
I(21)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2,3-dimetilfenil) imida-zo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 351
I(22)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2,4-dimetilfenil) imida-zo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 351
I(23)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2,5-dimetilfenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 351
I(24)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-metilfenil) imida-zo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diami-na	H	H	H			 337
I(25)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3,5-dimetilfenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 351
I(26)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -[3-(dime-tilamino) fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazi-na-6,8-diamina	H	H	H			 366
I(27)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminoci-clo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]pirida-zina-6,8-diamina	H	H	H			 394

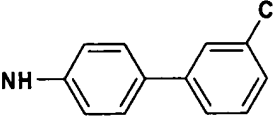
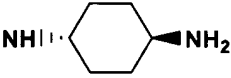
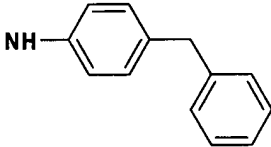
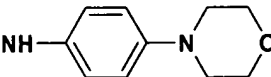
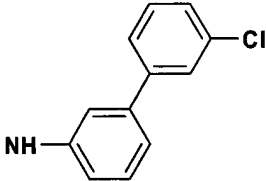
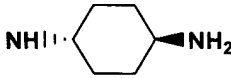
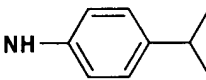
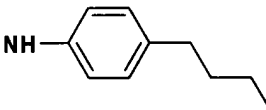
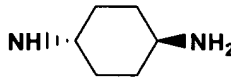
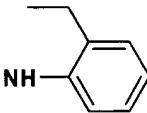
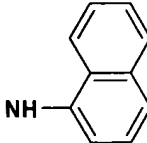
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(28)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 394
I(29)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -ciclopilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 287
I(30)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -ciclo-hexilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 329
I(31)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(ciclo-hexilmetil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 393
I(32)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(1-metiletíl)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 289
I(33)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(fenilmetil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 337
I(34)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -[(2-clorofenil) metil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 371
I(35)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -[(4-cloro-fenil) metil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 371
I(36)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -[(4-(metil-óxi) fenil) metil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 367
I(37)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -etilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 275

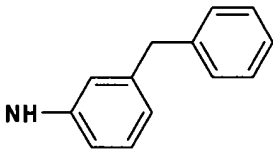
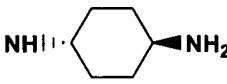
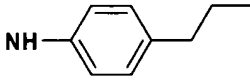
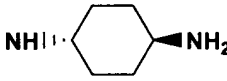
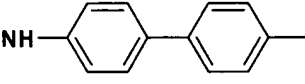
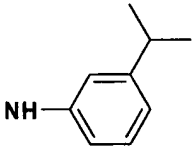
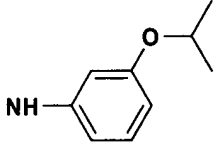
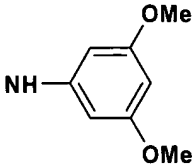
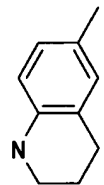
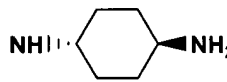
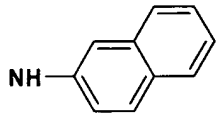
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(38)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(2-(metilóxi) etil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				305
I(39)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(2-(4-(metilóxi) fenil) etil) imidazo[1,2-b] piridazina-6,8-diamina	H	H	H				381
I(40)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -2-propen-1-ilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				287
I(41)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(3-metil-butil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				317
I(42)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -propilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				289
I(43)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(ciclopropilmetil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				301
I(44)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -((3-clorofenil) metil) -imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				371
I(45)	6-(3-amino-1-piperidinil) -N-(4-(etilóxi) fenil) imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H				353
I(46)	N ⁶ -(3-aminopropil) -N ⁸ -(4-(etilóxi) fenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				327
I(47)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(2,6-difluorofenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				359

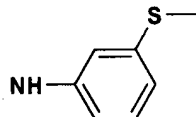
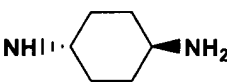
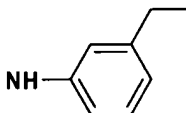
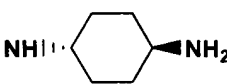
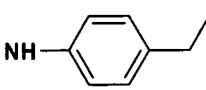
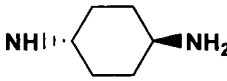
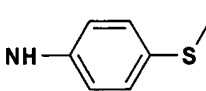
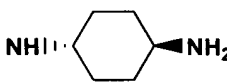
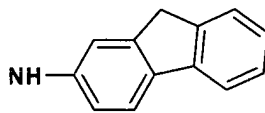
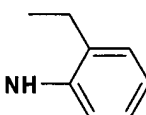
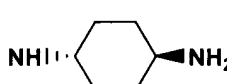
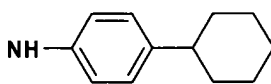
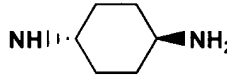
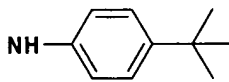
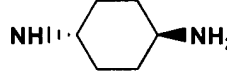
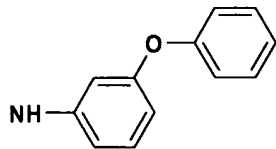
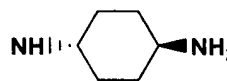
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(48)	N ⁶ -(4-((4-aminociclohexil) metil) ciclohexil) -N ⁸ -(4-(etilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				463
I(49)	2-(1-(8-((4-(etilóxi) fenil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-il)-4-piperidinil) etanol	H	H	H				382
I(50)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil) -N ⁸ -1 <i>H</i> -indol-5-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				363
I(51)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil) -N ⁸ -(2-(etilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				368
I(52)	6-(3-amino-1-pirolidinil) -N-(4-(etilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-amina	H	H	H				339
I(53)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil) -N ⁸ -(2-feniletil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				351
I(54)	N-(4-(etilóxi) fenil) -6-(1-piperazinil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-amina	H	H	H				339
I(55)	N ⁶ -(2-(dimetilamino) etil) -N ⁸ -(4-(etilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				341
I(56)	N ⁸ -(4-(etilóxi) fenil) -N ⁶ -(2-furanilmetil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				350
I(57)	N-(4-(etilóxi) fenil) -6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-amina	H	H	H				368

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(58)	2-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) fenol	H	H	H				339
I(59)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-((fenilmetil) óxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				430
I(60)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) fenol	H	H	H				339
I(61)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) fenol	H	H	H				339
I(62)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂		247
I(63)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzonitrile	H	H	H				348
I(64)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzonitrile	H	H	H				348
I(65)	ácido 3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzoico	H	H	H				367
I(66)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -1 <i>H</i> -pirazol-3-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				313

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(67)	ácido 4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzoico	H	H	H				367
I(68)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)- <i>N,N</i> -dimetilbenzenossul-fonamida	H	H	H				431
I(69)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				391
I(70)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-(etilamino) ciclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				351
I(71)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-(metilamino) ciclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				337
I(72)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-(fenilóxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				416
I(73)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4'-cloro-4-bifenilil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				434
I(74)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2'-metil-4-bifenilil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				414

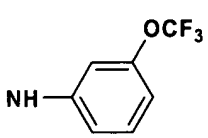
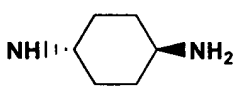
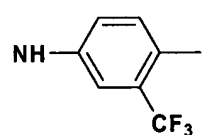
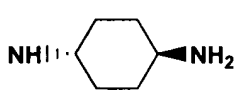
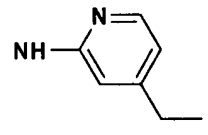
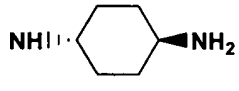
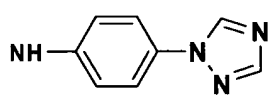
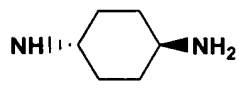
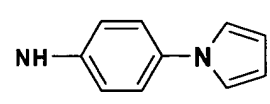
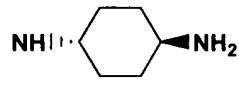
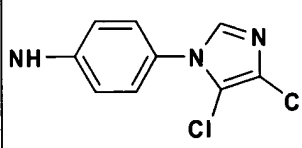
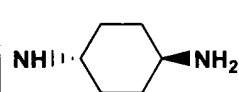
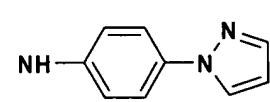
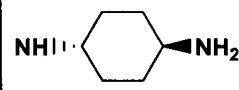
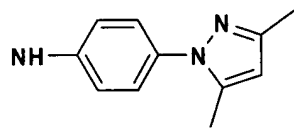
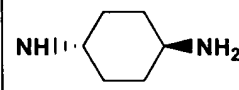
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(75)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(3'-cloro-4-bifenilil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 434
I(76)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(4-(fenilmetil) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 414
I(77)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(4-(4-morfolinil) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 409
I(78)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(3'-cloro-3-bifenilil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 434
I(79)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(4-(1-metiletil) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 366
I(80)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(4-butifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 380
I(81)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(5,6,7,8-tetra-hidro-1-naftaleril)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 378
I(82)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -1-naftalerilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			 374

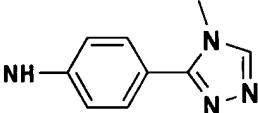
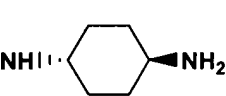
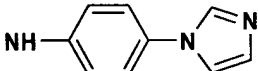
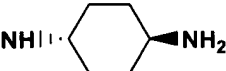
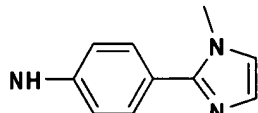
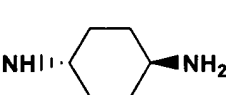
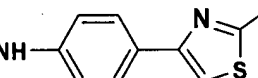
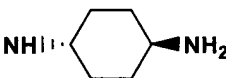
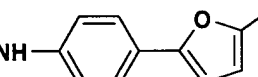
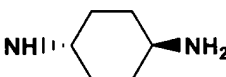
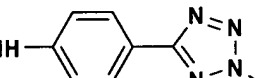
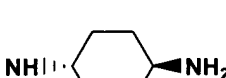
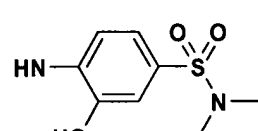
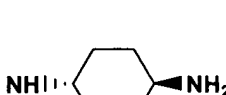
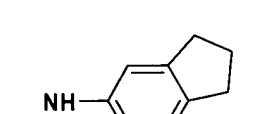
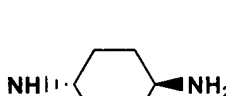
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(83)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-(fenilmetil) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				414
I(84)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-propilfenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				366
I(85)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4'-metil-4-bifenilil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				414
I(86)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-(1-metiletil) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				366
I(87)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-((1-metiletil) óxi) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				382
I(88)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3,5-bis(metilóxi) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				384
I(89)	<i>trans</i> - <i>N</i> -(8-(6-metil-3,4-di-hidro-1(2 <i>H</i>)quinolinil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-il)-1,4-ciclo-hexanodiamina	H	H	H				378
I(90)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -2-naftalerilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				374

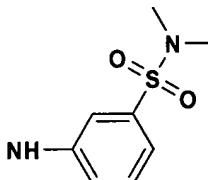
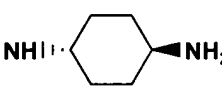
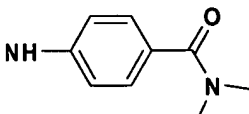
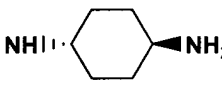
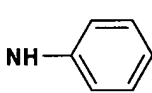
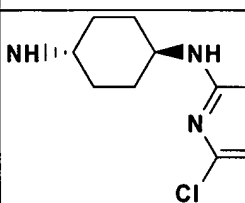
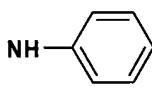
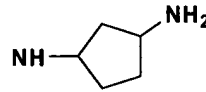
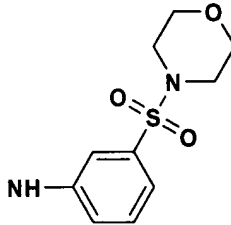
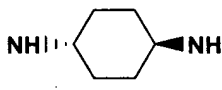
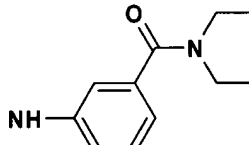
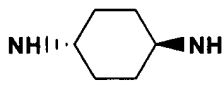
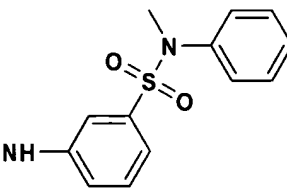
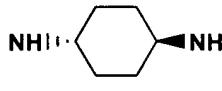
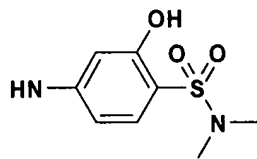
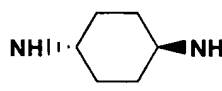
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(91)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-(metilsulfanil) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			370
I(92)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-etilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
I(93)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-etilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
I(94)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(metilsulfanil) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			370
I(95)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -9 <i>H</i> -fluoren-2-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			412
I(96)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-etilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
I(97)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-ciclo-hexilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			406
I(98)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(1,1-dimetiletil) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			380
I(99)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-(fenilóxi) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			416

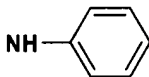
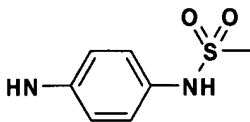
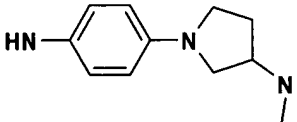
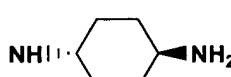
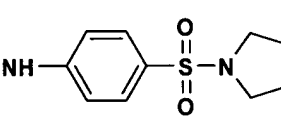
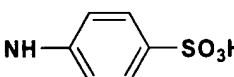
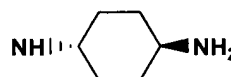
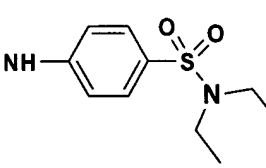
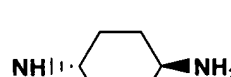
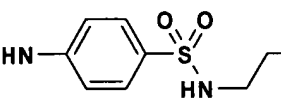
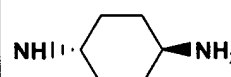
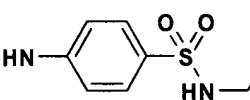
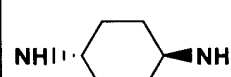
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(100)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -3-bifenililimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				400
I(101)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-((1-metiletil) óxi) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				382
I(102)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-clorofenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				358
I(103)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-clorofenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				358
I(104)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-clorofenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				358
I(105)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-cloro-1-naftaleril) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				408
I(106)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -3-quinolinilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				375
I(107)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3,5-diclorofenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				392
I(108)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-(trifluorometil) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				391

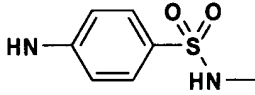
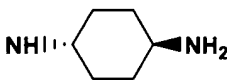
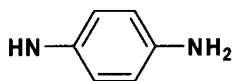
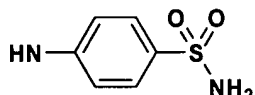
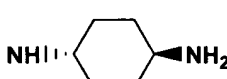
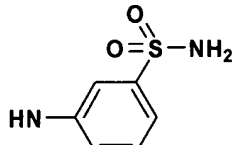
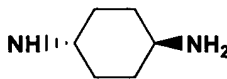
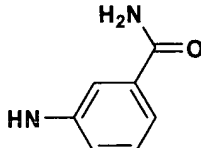
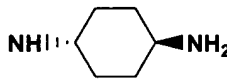
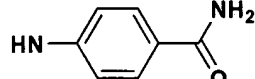
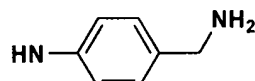
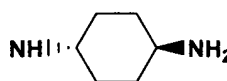
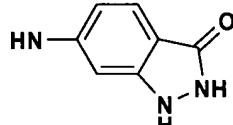
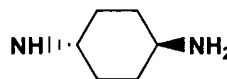
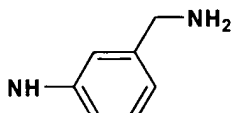
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(109)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-cloro-2-fluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				376
I(110)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-flúor-5-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				355
I(111)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				372
I(112)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				401
I(113)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-flúor-4-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				355
I(114)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-metil-4-piridinil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				338
I(115)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-flúor-3-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				355
I(116)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2-flúor-4-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				355

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(117)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-((trifluorometil) óxi)fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				407
I(118)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-metil-3-(trifluorometil) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				405
I(119)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-etil-2-piridinil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				353
I(120)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				390
I(121)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -pirol-1-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				389
I(122)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(4,5-dicloro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				458
I(123)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				390
I(124)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				418

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(125)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				405
I(126)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				390
I(127)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				404
I(128)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				421
I(129)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(5-metil-2-furanil) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				404
I(130)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(2-etil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				420
I(131)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)-3-hidróxi- <i>N,N</i> -dimetilbenzenossul-fonamida	H	H	H				447
I(132)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-5-il) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				364

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(133)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)- <i>N,N</i> -dimetilbenzenossulfonamida	H	H	H				431
I(134)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	H	H	H				395
I(135)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-((2-cloro-4-pirimidinil) amino) ciclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				436
I(136)	<i>N</i> ⁶ -(3-aminociclopentil) - <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				309
I(137)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-(4-morfolinilsulfonil) fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				473
I(138)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)- <i>N,N</i> -dietilbenzamida	H	H	H				423
I(139)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenilbenzenossulfonamida	H	H	H				493
I(140)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)-2-hidróxi- <i>N,N</i> -dimetilbenzenossulfonamida	H	H	H				447

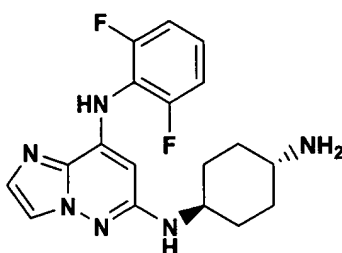
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(141)	N ⁶ -(4-aminobici-clo[2,2,2]oct-1-il) -N ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				349
I(42)	N-(4-(((6-((trans-4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino) fenil) metanossulfo-namida	H	H	H				417
I(143)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(4-(3-(dimetilamino) 1-pirolidinil) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				436
I(144)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil) -N ⁸ -(4-(1-pirolidinilsulfonil) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				457
I(145)	ácido 4-(((6-((trans-4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino) benzenossulfônico	H	H	H				403
I(146)	4-(((6-((trans-4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino) -N,N-dietilbenzenossulfo-namida	H	H	H				459
I(147)	4-(((6-((trans-4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino) -N-propilbenzenossulfo-namida	H	H	H				445
I(148)	4-(((6-((trans-4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino) -N-etilbenzenossulfona-mida	H	H	H				431

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)	
I(149)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)- <i>N</i> -metilbenzenossulfonamida	H	H	H				417
I(150)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-aminofenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				338
I(151)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzenossulfonamida	H	H	H				402
I(152)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzenossulfonamida	H	H	H				402
I(153)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzamida	H	H	H				366
I(154)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino) benzamida	H	H	H				366
I(155)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(4-(aminometil) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				352
I(156)	6-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) amino) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il) amino)-1,2-di-hidro-3 <i>H</i> -indazol-3-ona	H	H	H				379
I(157)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil) - <i>N</i> ⁸ -(3-(aminometil) fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H				352

*Para substituintes X e Y , a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO II(1)

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina



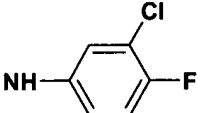
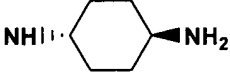
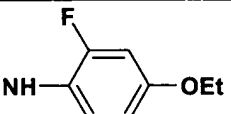
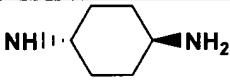
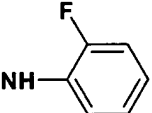
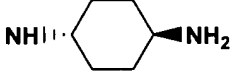
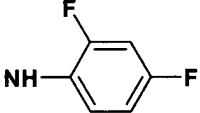
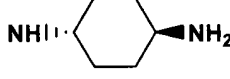
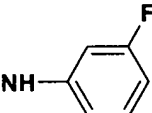
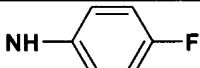
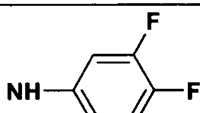
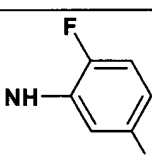
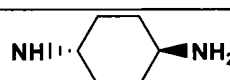
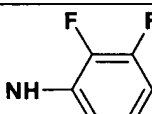
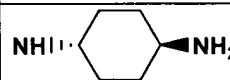
(1a) Aos 60% de NaH (22,5 mg, 0,563 mmol) em DMF (400 µl) foi adicionada 2,6-difluoroanilina (24 mg, 0,186 mmol). Após agitar em RT durante 5 minutos THF (1000 µl) foi adicionado seguido por 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (50 mg, 0,186 mmol, preparada como descrita no Exemplo 1, etapa (1b)). A reação foi aquecida a 50oC durante 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com algumas gotas de água e metanol. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 6-cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta.

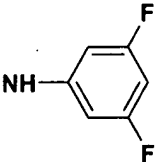
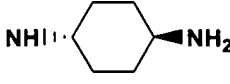
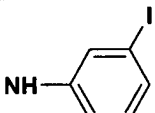
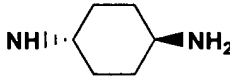
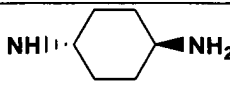
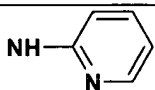
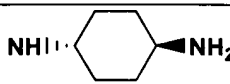
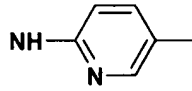
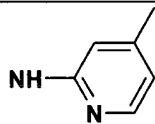
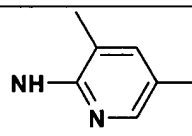
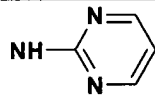
(1b) À 6-cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta (0,186 mmol) de 1a foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160oC durante 24 horas. O fundido foi em seguida resfriado, água foi adicionada seguido por extração com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo e o resíduo resultante purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer 50,6 mg (46%) do composto do título como um sal de TFA. LC/MS, *m/e* 359 (M+1). HPLC Rt, 1,7 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min. Exemplos preparados de uma maneira similar são indicados na Tabela 2.

Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo II(1), em que em R₁, R₂, R₃, X

e y têm os valores listados na Tabela 2, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Tabela 2

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II(2)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-cloro-N ⁸ -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			375
II(3)	N ⁶ -(3-aminopropil)-N ⁸ -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			385
II(4)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2-fluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			341
II(5)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II(6)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II(7)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3-fluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			341
II(8)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-fluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			341
II(9)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II(10)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2,5-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II(11)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2,3-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359

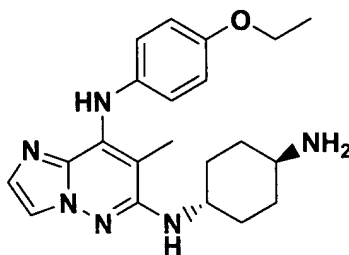
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II(12)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II(13)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-iodofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			449
II(14)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			391
II(15)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -piridin-2-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			324
II(16)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
II(17)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(5-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
II(18)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4,6-dimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
II(19)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -pirimidin-2-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			325

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível.

EXEMPLO III(1)

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-[4-(etilóxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina

5



(1a) 3,6-dicloro-4-metilpiridizina (4,2 g, 26 mmols, Alfa) foi suspensa em NH₄OH a 28% aquoso (14 mL) em um tubo de micro-ondas selado e aquecida a 155°C durante 1,5 h. O tubo de micro-ondas foi tampado e deixado agitar em temperatura ambiente durante 30 min e em um banho de gelo durante 30 min. O sólido que despedaçou-se foi filtrado, lavado com água gelada, e seco para fornecer uma mistura de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina e 3-cloro-5-metilpiridazin-6-amina (3,4 g, 91 %).

(1b) A mistura de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina e 3-cloro-5-metilpiridazin-6-amina (1,45 g, 10 mmols) de 1a e NaHCO₃ (2,1g, 25 mmols) foram suspensos em MeOH (20 mL) e tratados com Br₂ (0,57 mL, 11 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4h, em seguida filtrada. O filtrado foi condensado a vácuo. O resíduo resultante foi ressuspenso em EtOAc (100 mL) e lavado sequencialmente com solução de NaHO₃ aquosa saturada (2X20 mL) e solução de NaCl aquosa (1X20 mL). A solução foi seca sobre MgSO₄. O solvente foi removido a vácuo para fornecer 4-bromo-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina bruta (1 g).

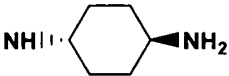
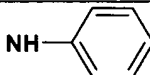
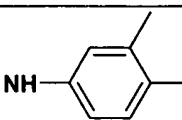
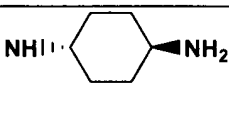
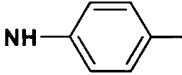
(1c) Cloroacetaldeído (1,6 ml, 10 mmols, 50% em H₂O) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina bruta (0,5 g, 2 mmols) de 1b em EtOH (5 mL). A mistura foi aquecida em um frasconete selado a 110°C durante 2h. O solvente foi removido a vácuo e o sólido resultante foi suspenso em acetona/Et₂O (1/1, 5 mL), filtrado, e em seguida lavado com Et₂O para fornecer sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,5g, >90% puro).

(1d) Uma mistura de sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (30 mg, 0,1 mmol) de 1c, *p*-metoxianilina (20 µL, 0,15 mmol) e K₂CO₃ (75 mg) foram suspensos em NMP (600 µL) e aquecidos em um micro-ondas a 225°C durante 15 min. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e em seguida tratada com H₂O (5 mL). O sólido se precipitou foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (21 mg, >90 % puro por HPLC).

(1e) 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina

- (20 mg, 0,067 mmol) de **1d** e trans-1,4-diaminociclo-hexano (150 mg) foram combinados e aquecidos a 165°C durante 70 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, em seguida diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (4X5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando HPLC preparativa para fornecer o composto-titulado acima como um sal de TFA (4,5 mg, 11%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,90 (m, 4H), 4,05 (q, 2H, J=7,2 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,60 (m, 4H), 1,40 (t, J=7,2 H, 3H). LC/MS, m/e 381 (M+1). HPLC Rt, 2,1 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.
- Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo III(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 3, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Tabela 3

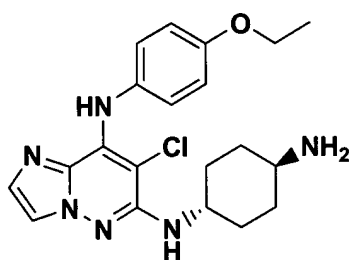
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(2)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil)-7-etil-N ⁸ -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Et			395
III(3)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil)-7-metil-N ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			337
III(4)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil)-N ⁸ -(3,4-dimetilfenil)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			365
III(5)	N ⁶ -(trans-4-aminociclo-hexil)-7-metil-N ⁸ -(4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			351

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(6)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-metil-N ⁸ -[3-(metilóxi)fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			367
III(7)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -bifenil-4-il-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			413
III(8)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-metil-N ⁸ -[4-(propilóxi)fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			395
III(9)	ácido 4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)benzoico	H	H	CH ₃			381
III(10)	4-((6-((4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	H	H	CH ₃			444
III(11)1	N-(4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)fenil)-N-metilacetamida	H	H	CH ₃			408
III(12)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-etil-N ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Et			351

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO IV(1)

N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-cloro-N⁸-[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina



[0001] (1a) 3-hidróxi-4,5-dicloropiridizina (5,34 g, 32,5 mmols) foi adicionada a uma solução agitada de H_2SO_4 fumegante (14,0 mL, 273 mmols) e H_2SO_4 concentrado (7,3 mL, 137 mmols). KNO_3 (9,0 g, 88 mmols) foi subsequentemente adicionado lentamente em temperatura ambiente. A
 5 mistura de reação foi aquecida até 90oC e a temperatura foi mantida a 90oC durante 18 horas. A solução foi resfriada e despejada sobre água gelada. Após agitar durante uma hora, a suspensão sólida foi filtrada para fornecer 3-hidróxi-4,5-dicloro-6-nitropiridizina como um sólido branco (4,2 g, 62%).

(1b) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0,65 g, 3,6 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de 3-hidróxi-4,5-dicloro-6-nitropiridizina (0,26 g, 1,2 mmol) de 1a em THF (4,0 mL, 0,3 M) e H_2O (4,0 mL, 0,3 M). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo, após 1 h acetato de etila foi adicionado. As camadas foram deixadas separar e a camada orgânica foi lavada com H_2O (10 mL), seguido por salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e em seguida concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi triturado com éter de dietila e filtrado para fornecer 3-hidróxi-4,5-dicloro-6-aminopiridizina como um sólido branco (0,165 g, 67%).
 15

(1c) Cloroacetaldeído (0,57 mL, 4,6 mmols, 50% em H_2O) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-4,5-dicloro-6-aminopiridizina (0,165 g, 0,92 mmol) de 1b em EtOH (1,3 mL, 0,7 M). A reação foi aquecida em um frasco selado a 150oC durante 15 minutos no micro-ondas. O solvente foi removido a vácuo e o sólido foi ressuspense em éter de dietila (10 mL), filtrado e enxaguado com éter de dietila para fornecer 6-hidróxi-7,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina como um sal de HCl (0,3 g, 60%).
 20

(1d) 6-hidróxi-7,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,1 g, 0,5 mmol) de 1c foi adicionada a POCl_3 (0,4 mL, 1,4 M) em um frasco de 1 dracma. A mistura foi aquecida até 120oC durante 2 dias. Sob resfriamento CH_2Cl_2 foi adicionado e a mistura foi despaçada sobre água gelada. As camadas foram
 25

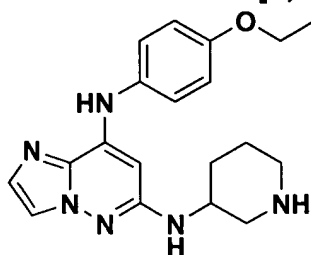
separadas e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (15 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com H₂O (5 mL), seguido por salmoura (5 mL). A solução foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer 6,7,8-tricloroimidazo[1,2-*b*]piridazina como um sólido castanho
5 (0,04 g, 37%).

(1e) Uma mistura de 6,7,8-tricloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,04 g, 0,18 mmol) de 1d, *p*-etoxianilina (0,025 g, 0,18 mmol) e trietilamina (0,055 mL, 0,4 mmol) foram suspensos em EtOH (1,0 mL) e aquecidos para 90°C durante 2,5 horas. A mistura de reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo para fornecer 6,7-dicloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta (0,05 g, 86%).
10

(1f) 6,7-dicloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta (0,03 g, 0,09 mmol) de 1e foi misturada com *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (0,07 g, 0,6 mmol). A mistura resultante foi aquecida até 120°C durante 1,5 dia. Sob resfriamento, CH₂Cl₂ (10 mL) e H₂O (10 mL) foram adicionados e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (5 mL), seca sobre Na₂SO₄, e concentrada a vácuo. O óleo resultante foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto-titulado acima como um sal de TFA (0,010g, 29%); ¹H RMN (MeOH) δ 8,00 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,09 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,65 1,57 (m, 4H), 1,50 (t, 3H), LC/MS, *m/e* 402 (M+1), HPLC Rt, 1,95 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 100 mm). 20%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 20, %B final = 100, tempo por
20
25 gradiente 10 min, controle em 100% de B, 2 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

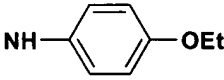
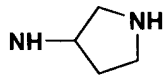
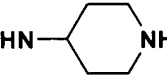
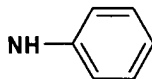
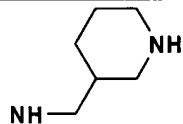
EXEMPLO V(1)

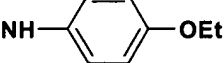
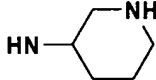
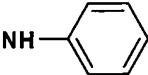
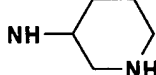
***N*⁸-[4-(etilóxi)fenil]-*N*⁶-piperidin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina**



- [0002] A uma mistura de um sal de TFH de N^6 -(1-benzilpiperidin-3-il)- N^8 -(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina (14 mg, 0,021 mmol), preparada pelo método de Exemplo I(1) usando 1-benzilpiperidin-3-amina no lugar de trans-1,4-diaminociclo-hexano na etapa (1d), e MeOH (5 mL) em uma garrafa PARR de 500 ml foi adicionados a 10% de Pd/C (20 mg) e 3 gotas de ácido acético glacial. A garrafa PARR foi em seguida carregada com H_2 em 38,66 kg/m² (55 psi) e deixada agitar em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi em seguida filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa seguido por neutralização com resina de permuta de íon para fornecer 0,5 mg (7%) do composto do título ¹H RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 7,57 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,24 (2 H, d, J=8,7 Hz), 6,97 (2 H, d, J=8,7Hz), 5,89 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, J=6,9 Hz), 3,85 (1 H, m), 3,45 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 2,85 (1 H, m), 2,75 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,55 (1 H, m), 1,39 (3 H, t, J=6,9 Hz), LC/MS, *m/e* 353 (M+1). HPLC Rt, 2,04 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.
- [0003] Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo V(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 4, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Tabela 4

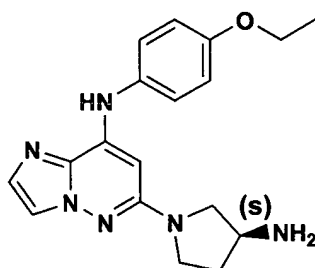
Exp.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
V(2)	N^8 -[4-(etilóxi)fenil]- N^6 -pirolidin-3-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			339
V(3)	N^8 -[4-(etilóxi)fenil]- N^6 -piperidin-4-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353
V(4)	6-(3-amino-1-piperidinil)- N -(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-amina	H	H	H			323

Exp.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
V(5)	<i>N</i> ⁸ -(4-(etilóxi)fenil)-7-metil- <i>N</i> ⁶ -3-piperidinilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	M _e			367
V(6)	<i>N</i> ⁸ -fenil- <i>N</i> ⁶ -3-piperidinilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			309

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO VI(1)

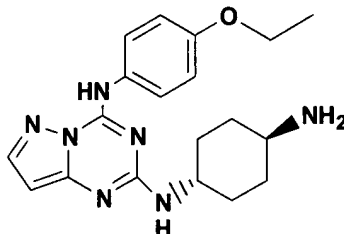
5 6-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-*N*-[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina



À 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (26 mg, 0,090 mmol), preparada como descrita no Exemplo 1, etapa (1c) foi adicionada (S)-3-amino-1-*N*-boc-pirrolidina (180 mg, 0,96 mmol). A mistura foi tratada com micro-ondas a 225°C durante uma hora. O fundido foi em seguida resfriado, água foi adicionada seguido por extração com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa para fornecer 0,9 mg (2%) do composto do título como um sal de TFA, (Nota-se que durante a reação o Boc divide-se e o 1- nitrogênio da pirrolidina adiciona-se). ¹H RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,31 (2 H, d, J=7,7 Hz), 7,03 (2 H, d, J=7,7Hz), 6,18 (1 H, s), 4,07 (2 H, q, J=6,9 Hz), 4,0 (1 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,55 (3 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,40 (3 H, t, J=6,9 Hz),, LC/MS, *m/e* 339 (M+1). HPLC Rt, 1,83 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO VII(1)

*N*²-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁴-[4-(etilóxi)fenil]pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazina-2,4-diamina



[0004] (1a) Isotiocianato de etoxicarbonila (3,16 g, 24,07 mmols) foi
5 adicionado a 3-aminopirazol (Aldrich) (2,0 g, 24,07 mmols) em acetona (20 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora em seguida água fria (100 mL) foi adicionada à mistura de reação. O precipitado sólido foi coletado através de filtração, lavado com água (50 mL), e em seguida seco a ar para fornecer 4,64 g (90%) de 1*H*-pirazol-5-ilcarbamotioilcarbamato de etila.

(1b) 1*H*-pirazol-5-ilcarbamotioilcarbamato de etila (4,64 g, 21,68 mmols) de 1a foi adicionado à solução a 2N de NaOH (51 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 ½ horas e em seguida acidificada com H₂SO₄ a 2N. O precipitado resultante foi coletado por
15 filtração a vácuo, lavado com água seguido por éter de dietila, e em seguida seco a ar para fornecer 3,32 g (82%) de 2-tioxo-2,3-di-hidropirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-ona como um sólido amarelo-pálido.

(1c) Uma solução a 1,75N de NaOH (39,52 mmols, 22,58 ml) foi adicionada a uma suspensão de 2-tioxo-2,3-di-hidropirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-ona (3,32 g, 19,76 mmols) de 1b em EtOH absoluto (80 mL). Iodeto de metila (2,80 g, 19,76 mmols) foi em seguida adicionado e a mistura de reação foi deixada agitar durante 2 horas em temperatura ambiente. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo, foi suspenso em água (110 mL) e acidificado com H₂SO₄ a 2N. A solução foi agitada a 0oC durante
20 5 minutos e o novo precipitado foi coletado por filtração a vácuo, lavado com água fria, e em seguida seco a ar para fornecer 1,88 g (52%) de 2-(metiltio)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(3*H*)-ona.

(1d) N,N-dimetilanilina (601 mg, 4,96 mmols) foi adicionada a uma

suspensão de 2-(metiltio)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(3*H*)-ona (1,88 g, 10,33 mmols) de 1c em POCl₃ (29 mL). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 7 horas, e em seguida resfriada até a temperatura ambiente, concentrada a vácuo, e diluída com água fria (110 mL). O sólido resultante
 5 foi coletado por filtração a vácuo, lavado com água fria e hexano, e em seguida seco a ar para fornecer 1,68 g (81%) de 4-cloro-2-(metiltio)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazina.

(1e) p-Fenetidina (0,39 g, 22,51 mmols) foi adicionado a uma mistura de 4-cloro-2-(metiltio)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazina (300 mg, 1,5 mmol) de 1d
 10 em 1,4-dioxano (6 mL). A mistura foi aquecida até 100°C durante 1/2 hora. Água (15 mL) foi em seguida adicionada à mistura de reação e o precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavado com água fria e hexano, e em seguida seco a ar para fornecer 360 mg (80%) de *N*-(4-etoxifenil)-2-(metiltio)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina.

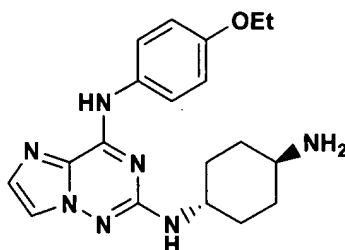
(1f) mCPBA (702 mg, 4,06 mmols) foi adicionado à *N*-(4-etoxifenil)-2-(metiltio)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (360 mg, 1,19 mmol) de 1e em DMF (10 mL) em temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura de reação foi concentrada a vácuo, seguido pela adição de bicarbonato de sódio saturado. A solução aquosa foi em seguida extraída com acetato de etila e a
 15 camada orgânica foi seca para fornecer 250 mg (63%) de *N*-(4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina.

(1g) trans-1,4-diaminociclo-hexano (200 mg, 1,75 mmol) foi adicionado à *N*-(4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (50 mg, 0,15 mmol) de 1f. A mistura de reação foi fundida a 100°C durante 1
 25 hora. O fundido foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente. Água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 35,3 mg (20%) do composto acima titulado como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 7,90 (3 H, m), 7,63 (2 H, m), 6,88 (2 H, m), 3,98 (2 H, m), 3,60 (1 H, m), 2,95 (1 H, m), 1,92 (4 H, m),
 30 1,30 (7 H, m), LC/MS, *m/e* 368 (M+1). HPLC Rt, 2,05 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de

H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XIII

- 5 **Imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-2,4-diamina, *N*²-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁴-(4-etoxifenil)-**



- (*1a*) 2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (0,077 g, 0,36 mmol), preparada como descrita em Journal of The Chemical Society, Perkins Transactions I 1999, 20, 2929, e p-fenetidina (0,75g, 5,46 mmols) foram fundidas juntas em um frascote a 90oC durante 6 horas. A mistura foi resfriada e diluída com de HCl (1N). O precipitado marrom que formou-se foi filtrado e seco a vácuo para fornecer 0,103g, (95%) de *N*-(4-etoxifenil)-2-(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina.

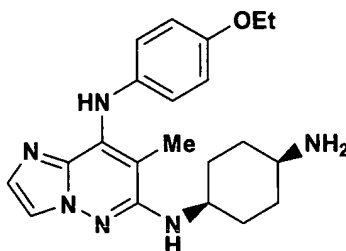
- (*1b*) Um frascote foi enchido com *N*-(4-etoxifenil)-2-(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,103 g, 0,34 mmol) de *1a*, ácido meta-cloroperbenzoico (0,286 g, 1,16 mmol) e dimetilformamida (5 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado, extraída com acetato de etila, concentrada e seca a vácuo para fornecer 0,105 g, de *N*-(4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina bruta.

- (*1c*) Um frascote foi enchido com *N*-(4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,105 g, 0,32 mmol) de *1b*, *trans*-1,4-ciclo-hexildiamina (0,54 g, 4,7 mmols) e fundido a 100oC durante 6 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com metanol, e purificada por HPLC preparativa para fornecer 0,006g (11%) do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 (4 H, m), 6,95 (2 H, m), 4,03 (2 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,11 (1 H, m), 2,22 (2 H, m), 2,10 (2 H, m), 1,4 (7 H, m), LC/MS, *m/e* 368 (M+1). HPLC Rt, 2,18

min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO IX(1)

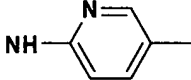
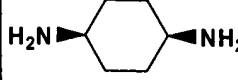
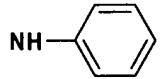
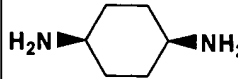
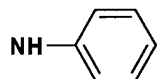
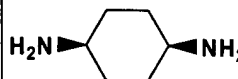
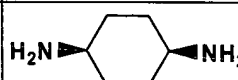
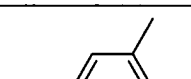
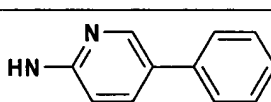
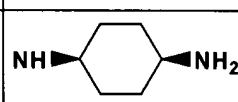
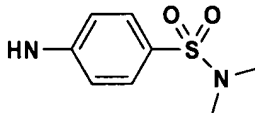
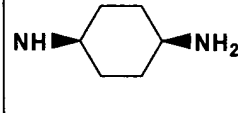
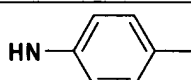
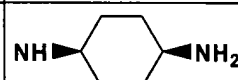
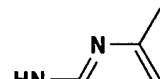
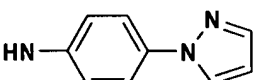
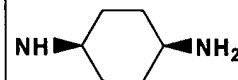
***N*⁶-(*cis*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-[4-(etilóxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina**

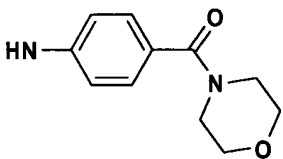
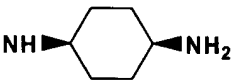
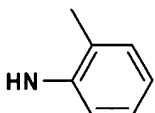
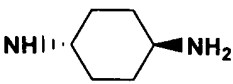
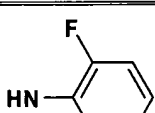
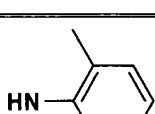
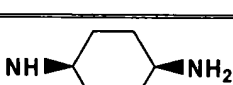
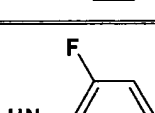


[0005] À 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (40 mg, 0,14 mmol) de Exemplo III(1), etapa 1d foi adicionado *cis*-1,4-diaminociclo-hexano (250 mg, 2,19 mmols). A mistura foi deixada aquecer a 165°C durante 48 horas. A mistura de reação em seguida resfriada, diluída com metanol e purificada por HPLC preparativa. O eluente foi em seguida concentrado a vácuo, diluído com metanol (2 mL), purificado e neutralizado passando através de 500 mg de SCX (Coluna de permuta de cátion). O eluente foi concentrado para fornecer 6,0 mg (11,3%) do composto do título. ¹H RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,25 (1 H, s), 6,85 (4 H, m), 3,95 (2 H, d, J=7,2 Hz), 3,95 (1 H, m), 0,35 (1 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,85 (3 H, s), 1,80 (4 H, m), 1,65 (2 H, m), 1,35 (3 H, t, J=7,2 Hz). LC/MS *m/e* 381 (M+1). HPLC, 1,91 min. Waters Sunfire C18 4,6 x 50. 0%-100%B. B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA. A: 10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

[0006] Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo IX(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e y têm os valores listados na Tabela 5 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

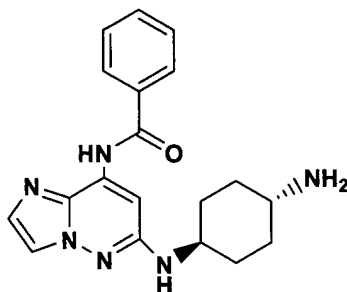
Tabela 5

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
IX(2)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(5-metil-2-piridinil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
IX(3)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			323
IX(4)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-7-metil-N ⁸ -fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			337
IX(5)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			367
IX(6)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3,4-dimetilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			351
IX(7)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			400
IX(8)	4-((6-((<i>cis</i> -4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	H	H	H			430
IX(9)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			336
IX(10)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4,6-dimetil-2-piridinil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
IX(11)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			389

IX(12)	<i>N</i> ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(4-morfolinilcarbonyl)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			436
IX(13)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-metil- <i>N</i> ⁸ -(2-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			351
IX(14)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			355
IX(15)	<i>N</i> ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-7-metil- <i>N</i> ⁸ -(2-metilfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			351
IX(16)	<i>N</i> ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			355

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO X(1)



[0007] (1a) p-metoxibenzilamina (1,0 eq, 1,49 mmol) e trietilamina
5 (330 mg, 3,27 mmols) foram adicionadas a uma mistura de cloridrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (40 mg, 1,49 mmol) de Exemplo 1, etapa 1b em EtOH (15 mL). A mistura foi aquecida até 90°C e agitada durante 24 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer
10 6-cloro-N-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina como um sal de TFA. LC/MS, *m/e* 288,97 (M+1). HPLC Rt, 2,84 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min,

controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

- (1b) trans-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmols) foi adicionado à 6-cloro-N-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (426 mg, 1,475 mmol) de 1a. A mistura foi aquecida até 160°C e deixada fundir. Após 5 agitar a 160°C durante 7 dias, a mistura líquida foi resfriada até a temperatura ambiente. Água foi adicionada, seguido por extração com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer a N⁶-(trans-4-aminociclo-hexil)-N⁸-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina 10 como um sal de TFA em aproximadamente 44% de rendimento (0,315 g). LC/MS, *m/e* 367,27 (M+1). HPLC Rt, 1,81 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 15 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

- (1c) À N⁶-(trans-4-aminociclo-hexil)-N⁸-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina de 1b em diclorometano (5 mL) foi adicionado TFA (2 mL). Após agitar em RT durante 2 horas, a solução de reação foi concentrada a vácuo para fornecer N⁶-(trans-4-aminociclo-hexil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina bruta que foi usada sem outra purificação. LC/MS, *m/e* 247,16 (M+1). HPLC Rt, 0,73 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 20 B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

- (1d) À N⁶-(trans-4-aminociclo-hexil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina (70 mg, 0,284 mmol, 1,0 eq.) de 1c em THF (3 mL) foi adicionada trietilamina (31,6 mg, 0,313 mmol, 1,1 eq.) e anidrido de boc (68,2 mg, 0,313 mmol, 1,1 eq.). A solução de reação foi agitada em RT durante 2 horas. A 30 solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer (trans)-4-(8-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila bruto que foi usado como é na reação seguinte. LC/MS, *m/e* 347,23 (M+1).

HPLC Rt, 2,50 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de
5 fluxo 4 mL/min.

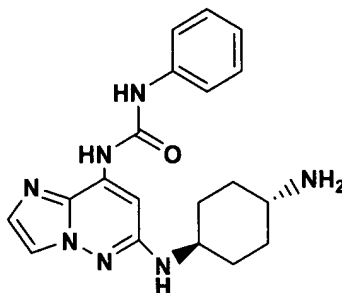
(1e) Aos 60% de NaH (2,9 mg, 0,072 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado (trans)-4-(8-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamatato de terc-butila (25 mg, 0,072 mmol) de 1d. Após agitar em RT durante 1 hora, cloreto de benzoíla (20,3mg, 0,144 mg, 2,0 eq.) foi adicionado e a so-
10 lução de reação foi aquecida a 60°C durante 3 dias. A reação foi resfriada bruscamente com algumas gotas de água e metanol. A solução foi em seguida concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer (trans)-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamatato de terc-
15 butila como um sal de TFA em aproximadamente 10% de rendimento (9,1 mg). LC/MS, *m/e* 451,26 (M+1). HPLC Rt, 2,99 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min,
20 controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

(1f) Ao (trans)-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamatato de terc-butila de 1e em diclorometano (2 mL) foi adicionado TFA (1 mL). Após agitar em RT durante 2 horas, a solução de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna SCX (300 mg, elu-
25 indo com amônia de 2M em metanol) para fornecer o composto do título como um sal de TFA em aproximadamente 50% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 8,07 (2 H, d, J=7,7 Hz), 7,69 (2 H, s), 7,65 (1 H, t), 7,55 (2 H, t), 7,36 (1 H, s), 3,65 (1 H, m), 2,72 (1 H, m), 2,17 (2 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,31 (4 H, t), LC/MS, *m/e* 351,21 (M+1). HPLC Rt, 1,70 min. Coluna
30 Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradien-

te de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XI(1)

1-(6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-3-fenilureia



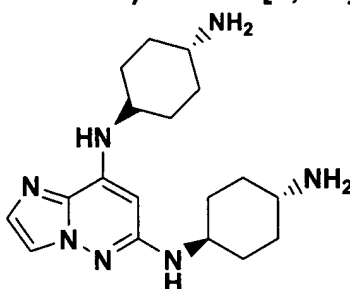
- 5 **(1a)** Aos 60% de NaH (2,9 mg, 0,072 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado (trans)-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (25 mg, 0,072 mmol, preparado no Exemplo X etapa 1d). Após agitar em RT durante 1 hora, isocianato de fenila (17 mg, 0,144 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado e a solução de reação foi aquecida a
- 10 60°C durante 3 dias. A reação foi resfriada bruscamente com algumas gotas de água e metanol. A solução foi em seguida concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer (trans)-4-(8-(3-fenilureído)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila como um sal de TFA em aproximadamente
- 15 menos do que 10% de rendimento (6,5 mg). LC/MS, *m/e* 466,29 (*M*+1). H-PLC Rt, 3,39 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de
- 20 fluxo 4 mL/min.

- (1b)** Ao (trans)-4-(8-(3-fenilureído)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (6,3mg, 0,135 mmol) de **1a** em diclorometano (2 mL) foi adicionado TFA (1 mL). Após agitar em RT durante 2 horas, a solução de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna SCX (300 mg, eluindo com 2M de amônia em metanol) para
- 25 fornecer o composto do título como 3,2mgs de TFA (64%). ¹H RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,47 (2 H, m), 7,31 (2 H, m), 7,06 (2 H, m),

6,71 (2 H, m), 3,63 (1 H, m), 2,71 (1 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,91 (2 H, m), 1,28 – 1,33 (4 H, t), LC/MS, *m/e* 366,27 (M+1). HPLC Rt, 2,18min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XII(1)

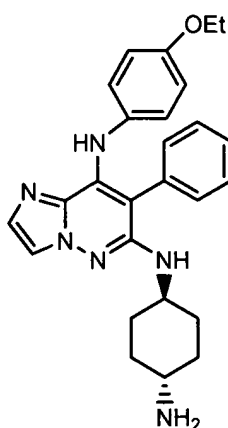
N,N-bis(4-*trans*-aminociclo-hexil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina



À 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (50 mg, 0,19 mmol) de Exemplo 1, etapa 1b foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (430 mg, 3,8 mmols). A mistura aqueceu a 180°C durante 48h. O vaso de reação foi resfriado até a temperatura ambiente e diluído com água (10 mL) e extraído com DCM (3X10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, concentrados a vácuo e purificados usando HPLC preparativa para fornecer o composto do título (40 mg, 30%) como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 7,90 (1H, d, J=2 Hz), 7,81 (1H, d, J=2 Hz), 6,06 (1H, s), 3,75 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,28 (4H, M), 2,16 (4H, m), 1,70-1,48 (6H, m), 1,42 (2H, m). LC/MS, *m/e* 344 (M+1). HPLC Rt, 1,01 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XIII(1)

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-etiloxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina



(1a) 3,6-dicloro-4-fenilpiridazina (*J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7089; 5,93 g, 26,3 mmols) foi dividida em 6 tubos de micro-ondas, e NH_4OH concentrado (7 mL) foi adicionado a cada. Após selamento, cada um foi aquecido a 140°C durante 1 h. Os tubos de micro-ondas foram tampados, e o precipitado foi filtrado e lavado com água fria. Os precipitados de todas as reações foram combinados, e Et_2O (150 mL) foi adicionado a eles. Após agitação durante a noite, o sólido restante foi filtrado, enxaguado com Et_2O e seco para fornecer 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina (0,36 g, 56 %)

(1b) A uma suspensão de 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina (1,01 g, 4,9 mmols) de 1a em metanol (25 mL) sob nitrogênio foi adicionado NaHCO_3 (1,09 g, 10,3 mmols). A 0°C, bromo (0,55 M em metanol, 10 mL, 5,5 mmols) foi adicionado durante 5 min. Após 1 h, o banho frio foi removido, e a mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente durante 6 h. Após concentração a vácuo, o resíduo foi tomado em CH_2Cl_2 e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ aquoso saturado, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada a vácuo para fornecer 4-bromo-6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina bruta (1,28 g).

(1c) Cloroacetaldeído (2,0 mL, 31,5 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina bruta (0,193 g, 0,676 mmol) de 1b em EtOH (5,0 mL). A mistura foi aquecida em um tubo selado a 118°C durante 5 h. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada a vácuo e foi suspensa em acetona/ Et_2O (1:1, 3 mL), filtrada, lavada com Et_2O para fornecer sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazina (0,147 g, > 94 % de pureza).

(1d) A uma solução de sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazina (0,0431 g, 0,125 mmol) de 1c e 4-etoxianilina (0,31 M em THF, 0,40 mL) sob nitrogênio a 0°C foi adicionado KOtBu (1 N em THF, 0,32 mL, 0,32 mmol). Após 1 min, o banho frio foi removido, e a
 5 mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente durante 1 h. Após concentração a vácuo, o resíduo foi tomado em CH₂Cl₂ e água, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. Trituração com hexanos forneceu 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,0334 g).
 10

(1e) 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,0201 g, 0,058 mmol) de 1d e (trans)-ciclo-hexano-1,4-diamina (0,1702 g, 1,49 mmol) foram aquecidas a 165°C durante 6 d. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi tomada em CH₂Cl₂ e água, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado usando HPLC preparativa. A fração apropriada foi coletada, e NaHCO₃ (sólido) foi adicionado a ela. Foi concentrada a vácuo, não até secar, e extraída com CH₂Cl₂ (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo para fornecer o composto-titulado acima (1,5 mg, 4,0 % de rendimento). LC/MS, m/e 443,40 (M+1). HPLC RT, 2,29 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4
 15
 20
 25 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XIII(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 6 usando os materiais de partida
 30 apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Tabela 6

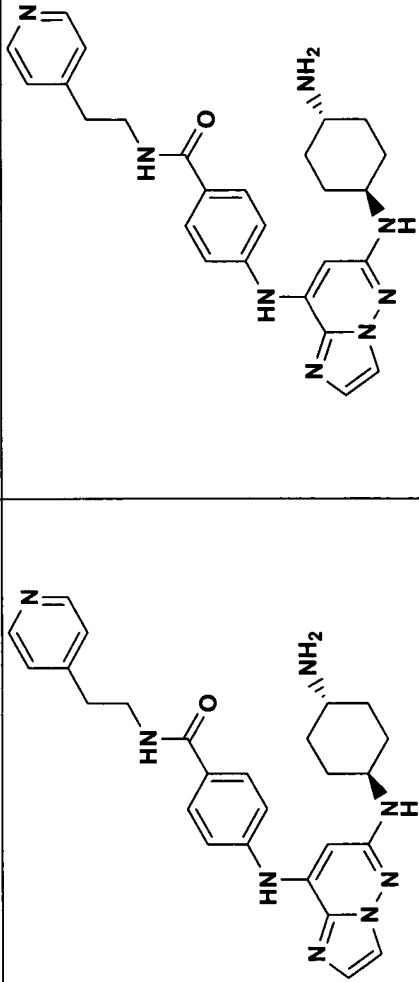
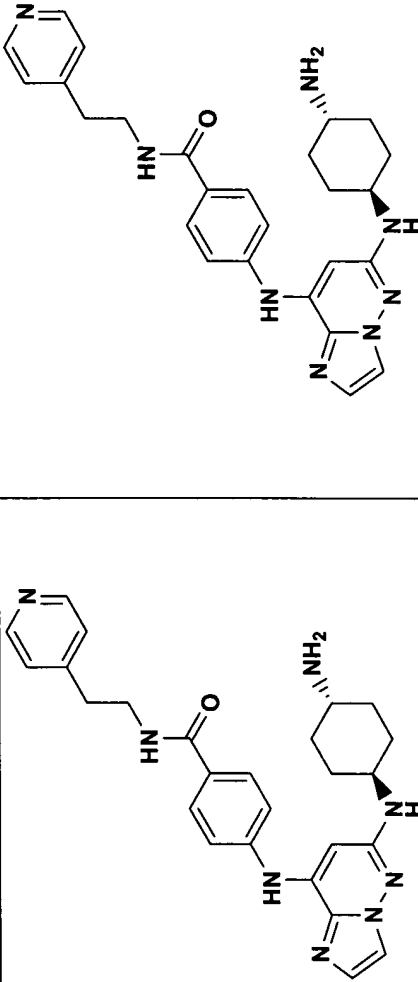
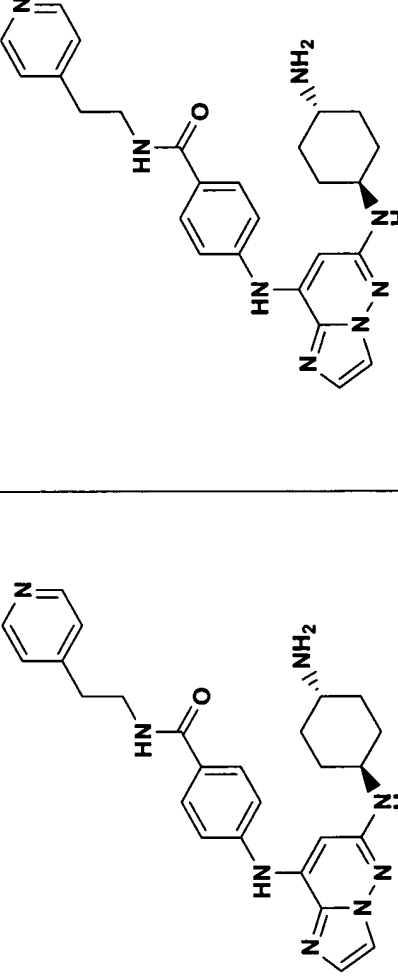
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIII(2)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)-N ⁸ -(fenil)-7-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph			399
XIII(3)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclo-hexil)-N ⁸ -(fenil)-7-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph			399

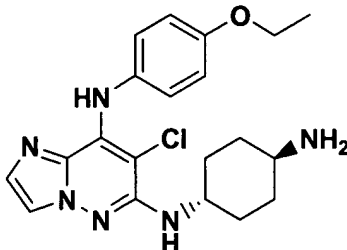
Tabela 6 - continuação

XII(4)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminoclo-hexil)-N ⁸ -(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph		443
--------	---	---	---	----	--	-----

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO XIV(1)

4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(2-(4-piridinil)etil)benzamida



(1a) Em um frasco de fundo redondo de 250 ml, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (5,0 g, 18,6 mmols) de Exemplo I(1), etapa 1b, 4-aminobenzoato de terc-butila (3,95 g, 20,5 mmols), e DMF (30 ml). A solução foi resfriada até a 0°C e de terc-butoxido de potássio a 1,0M em THF (46 ml) foi adicionada em gotas por meio de seringa durante 30 minutos. A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida aquecida até 50°C durante 2 horas e concentrada a vácuo para remover THF. A solução resultante foi tomada em acetato de etila e lavada com H₂O (3 x 300 ml) e em seguida salmoura (1 x 50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. Seguindo evaporação de solvente, 6,0 g de produto bruto foram obtidos. Outra purificação foi terminada por meio de trituração com 3:1 éter de dietila/heptano para fornecer 2,2 g de 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoato de terc-butila como um sólido marrom após filtração.

(1b) Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foi adicionado 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoato de terc-butila (1,07 g, 3,1 mmols) de 1a e HCl a 4M em 1,4-dioxano (8,0 ml, 31,0 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida concentrada a vácuo. O sal de HCl de ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoico resultante (1,05 g) foi usado bruto.

(1c) Em um frasco de fundo redondo de 50 ml adicionou-se sal de HCl de ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoico (0,53 g, 1,6 mmol) de 1b, diclorometano (10 ml) e DMF (20 ul). A esta solução, cloreto de oxalila puro (0,71 ml 8,2 mmols) foi adicionado em gotas. A solução foi

deixada agitar durante 1 h em seguida concentrada a vácuo. Isto forneceu 0,5 g de cloreto de 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoíla como um sólido amarelado.

(1d) A um frascote cônico de um dracma foi adicionado cloreto de 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoíla (0,024g, 0,070 mmol) de 1c, diclorometano (0,7ml, 0,1M), 2-(piridina-4-il)etanamina (0,017 ml, 0,13 mmol) e di-isopropiletilamina. (0,012 ml, 0,18 mmol) A reação foi tampada e deixada agitar em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e trans-1,4-ciclo-hexildiamina foi adicionada. A reação foi selada e deixada agitar a 165°C durante 18 horas. Sob resfriamento, a amostra foi dissolvida em uma mistura de metanol (25%)/água (75%) com 4 gotas de ácido trifluoroacético. A solução foi purificada por HPLC (5-60% de gradiente de metanol), que forneceu o sal de TFH do composto do título como um sólido marrom 0,128g (21%). ¹H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8,75 (2 H, d, 6,6 Hz), 8,04 - 8,06 (2 H, dd, 6,5 Hz), 8,01 (1 H, d, 2 Hz), 7,88 - 7,90 (3 H, m), 7,43 (2 H, d, J=8,6 Hz), 6,74 (1 H, s), 3,81 -3,83 (3 H, m), 3,30 - 3,34 (2 H, m), 3,10 - 3,20 (1 H, m), 2,30 (2 H, m), 2,10 (2 H, m), 1,55 - 1,58 (2 H, m), 1,35 - 1,45 (2 H, m,). LC/MS, *m/e* 471 (M+1). HPLC Rt, 1,39 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Compostos tendo a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XIV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 7 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Tabela 7

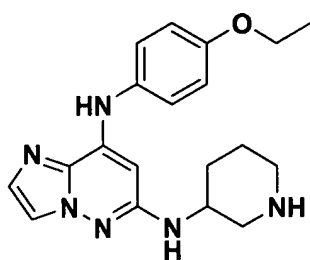
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(2)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(2-furanilmetil)benzamida	H	H	H			446
XIV(3)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -imidazol-4-ilmetil)benzamida	H	H	H			446
XIV(4)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(3-piridinilmetil)benzamida	H	H	H			457
XIV(5)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-((4-fenil-1-piperidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			510
XIV(6)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1-pirolidinil carbonil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			420
XIV(7)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1-piperidinil carbonil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
XIV(8)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(fenilmetil)benzamida	H	H	H			456
XIV(9)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(3-(metilóxi)fenil)benzamida	H	H	H			472
XIV(10)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-((3-fenil-1-pirolidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			496
XVI(11)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -fenilbenzamida	H	H	H			442

XIV(12)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-etil)benzamida	H	H	H			410
XIV(13)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(3-(2-oxo-1-pirolidinil)propil)benzamida	H	H	H			491
XIV(14)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(4-morfolinil-carbonil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			436
XIV(15)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-(2-piridinil)etil)benzamida	H	H	H			485
XIV(16)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N,N</i> -di-etilbenzamida	H	H	H			423
XIV(17)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -ciclopropilbenzamida	H	H	H			406
XIV(18)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(ciclo-hexilmetil)benzamida	H	H	H			462
XIV(19)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -3-piridinilbenzamida	H	H	H			443
XIV(20)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)benzamida	H	H	H			446

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO XV(1)

4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
5 (1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinil)benzamida



(1a) A um frascote de 2 dracma foram adicionados ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoico (0,050 g, 0,17 mmol, preparado como descrito no Exemplo XIV, etapa 1b), 3-amino-1-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (0,053 g, 0,26) de 1a-1 e 1a-2 descrito abaixo,
 5 EDCI (0,050 g, 0,26 mmol), HOBT (0,035 g, 0,26 mmol), TEA (0,07 ml, 0,51 mmol), DMF (0,8 ml) e CH₃CN (0,8 ml). A reação foi deixada agitar a 50°C durante 12 horas. Sob resfriamento, o solvente foi removido a vácuo e diluído com metanol (2 ml). A solução foi purificada por HPLC (20-100% de gradiente de metanol), que produziu 0,12 g de 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)benzamida.

(1a-1) A uma solução de 2-hidróxi-3-nitropiridina (Aldrich, 0,3 mmol, 420 mg) em 1,4-dioxano (20 mL), foi adicionado ácido 4-fluorofenil borônico (Combi-block, 6,0 mmols, 840 mg), acetato de cobre(II) (Aldrich, 4,5 mmols, 815 mg) e piridina (2 mL). A reação foi aquecida a 80°C durante 20 h. Após
 15 resfriamento para temperatura ambiente, 30 mL de água fria foram adicionados. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com hidróxido de amônio e água, e seco a vácuo para fornecer 1-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (610 mg, 87% de rendimento) como um sólido.

(1a-2) A uma solução de 1-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (610 mg, 2,6 mmols) de 1a-1 em THF (50 mL) e MeOH (50 mL), foi adicionado cloreto de amônio (695 mg, 10,3 mmols, EMD) e pó de Zn (850 mg, 10,3 mmols, Aldrich). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, diluída com 200 mL de EtOAc e filtrada através de uma almofada de celite®. O filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer 3-amino-1-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (530 mg, 100% de rendimento) como um sólido
 25 marrom.

(1b) À 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)benzamida (0,011 g, 0,023 mmol) de 1a foi adi-

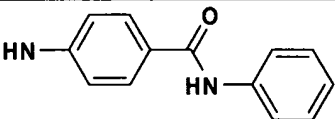
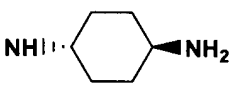
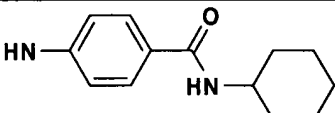
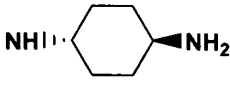
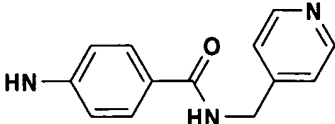
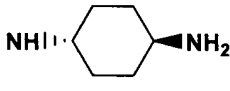
cionado trans-1,4-diaminociclo-hexano (0,5 g, 57,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 12 horas. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 0,020 g de produto bruto.

- 5 Purificação foi terminada por meio de HPLC preparativa fornecendo 0,006 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,56 (1 H, dd, *J*=7,38, 1,78 Hz), 7,92 - 8,10 (3 H, m), 7,88 (1 H, d, *J*=2,03 Hz), 7,42 - 7,61 (3 H, m), 7,39 (1 H, dd, *J*=7,12, 1,53 Hz), 7,30 (2 H, t, *J*=8,65 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,54 (1 H, t, *J*=7,12 Hz), 3,97 (1 H, s), 3,66 - 3,84 (1 H, m), 0,33 - 3,24 (1 H, m), 2,26 (2 H, m), 2,00 - 2,20 (2 H, m), 1,44 - 1,68 (2 H, m), 1,22 - 1,46 (2 H, m). LC/MS, *m/e* 533 (M+1). HPLC Rt, 2,14 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 8 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

20

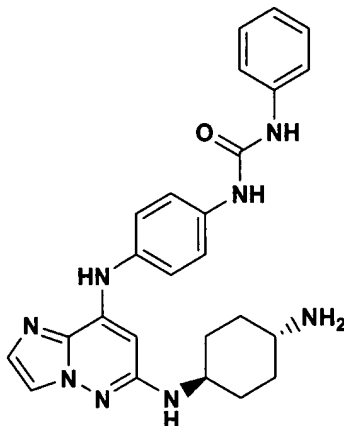
Tabela 8

Exp.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XV(2)	4-((6-(((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-fenilbenzamida	H	H	H			442
XV(3)	4-((6-(((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-ciclo-hexilbenzamida	H	H	H			448
XV(4)	4-((6-(((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(4-piridinilmetil)benzamida	H	H	H			457

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO XVI(1)

1-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilureia



(1a) *p*-aminoanilina (0,48 g, 4,4 mmols) e trietilamina (1,3 ml, 9,2 mmols) foram adicionadas ao HCl de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,0 g, 4,2 mmols) de Exemplo I(1), etapa 1b em EtOH (20 mL). A mistura foi aquecida até 90°C e agitada durante 1 h. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 3-bromo-6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta. Etanol frio foi em seguida adicionado e o sólido bruto enxaguado 3x. Seguindo filtração, coletou-se 0,45 g do material desejado.

(1b) À 3-bromo-6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (0,2 g, 0,77 mmol) de 1a foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1,7 g, 15,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 3 dias. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 0,4 g de *N*6-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*8-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina bruta.

(1c) Em um frasco de fundo redondo de 200 ml enchido com *N*⁶-(*trans*)-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina (0,39 g, 1,1 mmol) de 1b e diclorometano (10 ml) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (0,25 g, 1,1 mmol) em diclorometano (2 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, em seguida concentrada e purificada em sílica-gel (acetato/heptano de etila, 20 min gradiente :15-100% de acetato de etila). (*trans*)-4-(8-(4-aminofenilamino) imida-

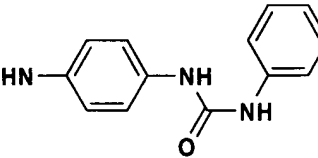
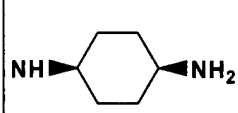
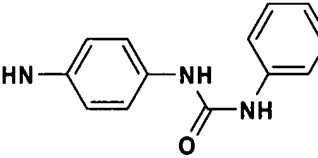
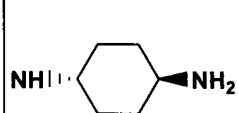
zo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,050 g) foi obtido como um sólido branco.

(1d) Em um frascote de 2 dracma foi adicionado (trans)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,04 g, 0,09 mmol) de 1c, dicloroetano (1,0 ml) e fenilisocianato (0,05 ml, 0,5 mmol). A reação foi deixada agitar durante 2 horas e em seguida concentrada até secura. Éter de dietila foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada durante 30 min. Sob filtração, (trans)-4-(8-(4-(3-fenilureído)fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,035 g) foi coletado e usado também sem nenhuma purificação.

(1e) Em um frascote de 2 dracma foi adicionado (trans)-4-(8-(4-(3-fenilureído)fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,035 g, 0,06 mmol) de 1d e HCl a 4,0M em 1,4-dioxano (2,0 ml). A reação foi agitada durante 1 h a 25°C, concentrada e em seguida triturada com éter de dietila. O composto do título foi filtrado como um sal de HCl (0,018 g). ¹H RMN (400 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9,36 (1 H, s), 9,00 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, *J*=5,09 Hz), 7,54 (1 H, d, *J*=9,16 Hz), 7,44 (2 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,34 (1 H, s), 7,20 - 7,31 (2 H, m), 6,85 - 7,04 (2 H, m), 6,27 (1 H, s), 3,38 (1 H, s), 0,32 (1 H, s), 2,04 (2 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,31 - 1,53 (2 H, m), 1,11 - 1,29 (2 H, m). LC/MS, *m/e* 457 (*M*+1). HPLC Rt, 1,93 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Compostos tendo a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XVI(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e y têm os valores listados na Tabela 9, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

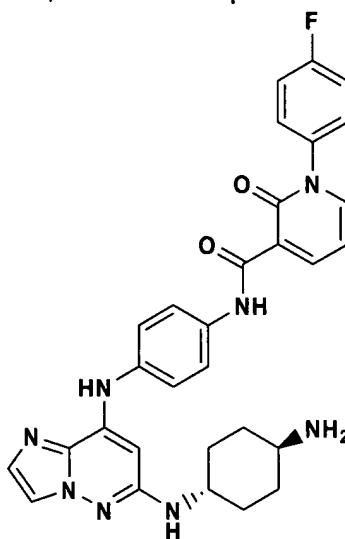
Tabela 9

Exp.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XVI(2)	1-(4-((6-((<i>cis</i> -4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilureia	H	H	Me			471
XVI(3)	1-(4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilureia	H	H	Me			471

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO XVII(1)

- 5 *N*-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida



- (1a) Em um frascote de reação de 2 dracma foi adicionado sal de ácido clorídrico de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,5 g, 1,9 mmol) de Exemplo I(1), etapa 1b, 4-nitroanilina (0,27 g, 1,9 mmol), de terc-butóxido de potássio a 1,0M em THF (7,6 ml, 7,6 mmols) e DMF (1,4 ml). Sob N₂, a reação foi agitada durante 16 horas a 50°C e concentrada a vácuo. O material resultante foi tomado em acetato de etila e lavado com H₂O (2 x 50 ml) e em seguida salmoura (1 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. Seguindo evaporação de solvente, 0,42 g de 6-cloro-*N*-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta foi obtida.

(1b) Em um frascote de reação de 2 dracma foi adicionada 6-cloro-N-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina bruta (0,42 g, 1,4 mmol) de 1a e trans-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 8 horas. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada para fornecer N6-((trans)-4-aminociclo-hexil)-N8-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina bruta que foi usada sem outra purificação.

(1c) Em um frasco de fundo redondo de 100 ml enchido com N6-((trans)-4-aminociclo-hexil)-N8-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina (0,31 g, 0,85 mmol) de 1b, trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) adiciona-se diclorometano (10 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (0,3 ml, 1,3 mmol). A reação foi agitada a 25°C durante 0,5 h, em seguida concentrada e purificada em sílica-gel (acetato/heptano de etila, 20 min gradiente :25-100% de acetato de etila) para fornecer (trans)-4-(8-(4-nitrofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,090 g) como um sólido branco.

(1d) Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi adicionado (trans)-4-(8-(4-nitrofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,090 g, 0,19 mmol) de 1c, clorofórmio (2,0 ml), metanol (2,0 ml), cloreto de amônio (0,12 g, 0,19 mmol) e pó de zinco (0,13 g, 0,19 mmol). A reação foi deixada agitar durante 30 min em temperatura ambiente. A reação foi em seguida filtrada através de uma almofada de celite e enxaguada com diclorometano para fornecer 0,1 g de (trans)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila bruto.

(1e) A um frascote de 2 dracma foi adicionado (trans)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila bruto (0,064 g, 0,15 mmol) de 1d, ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,051 g, 0,22 mmol) preparado como descrito nas etapas 1e-1, 1e-2 abaixo, EDCI (0,043 g, 0,22 mmol), HOBt (0,030 g, 0,22 mmol), TEA (0,06 ml, 0,45 mmol), e CH₃CN (1 ml). A reação foi dei-

xada agitar em torno de 25°C durante 16 horas. O solvente foi em seguida removido a vácuo e a amostra foi diluída com MeOH (4 ml). A solução foi purificada por HPLC (20-100% de gradiente de metanol), que produziu 0,025 g de (trans)-4-(8-(4-(5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxamido) fenilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila como um sal de TFA.

(1e-1) Em um frasco de fundo redondo de 200 ml adicionou-se 2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metila (5,45 g, 35,0 mmols), 4-floroanilina (3,35 ml, 35,0 mmols) e DMF (63 ml). A reação foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. EDCI (9,4 g, 50,0 mmols) e DMAP (0,3 g, 2,0 mmols) foram em seguida adicionados e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente com 50 ml de HCl a 1N e acetato de etila foi adicionado. As camadas foram separadas e a fase aquosa resultante foi extraída 2x com acetato de etila. As camadas combinadas foram lavadas 2x com 10% de solução de cloreto de lítio e secas sobre Na₂SO₄. Seguindo filtração dos sólidos e concentração a vácuo, o produto foi obtido como um sólido amarelo.

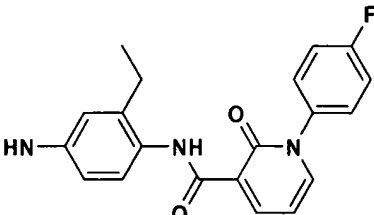
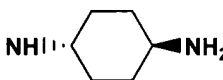
(1e-2) Em um frasco de fundo redondo de 200 ml adicionou-se 5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxilato de metila (1,1 g, 4,3 mmols), THF (8 ml), MeOH (8 ml) e solução de NaOH a 1N (13 ml). A reação foi deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente. Sob concentração dos voláteis, a solução básica foi extraída 2x com éter de dietila. A fase aquosa foi em seguida acidificada para pH 3 com HCl a 1N e subsequentemente extraída 2x com diclorometano. Os orgânicos foram coletados e lavados com NaCl saturado e as camadas separadas. A solução orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Isto resultou em 0,7 g de produto, ácido 5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxílico.

(1f) Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, adicionou-se (trans)-4-(8-(4-(5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxamido)fenilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,025 g, 0,04 mmol) de 1e e 20% de ácido trifluoroacético em cloreto de metileno (4 ml). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 5 min. A

reação foi em seguida concentrada a vácuo e diluída com metanol e purificada por meio de HPLC (20-100% de gradiente de metanol), que forneceu composto do título como um sal de TFA (0,007 g). ¹H RMN (400 MHz, Me-OD) δ ppm 12,11 (1 H, s), 8,68 (1 H, dd, *J*=7,38, 2,29 Hz), 7,87 - 8,13 (2 H, m), 7,71 - 7,88 (3 H, m), 7,41 - 7,63 (2 H, m), 7,33 (4 H, t, *J*=8,65 Hz), 6,65 - 6,82 (1 H, m), 6,43 (1 H, s), 3,54 - 3,88 (1 H, m), 2,96 - 3,17 (1 H, m), 2,23 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 1,44 - 1,68 (2 H, m), 1,17 - 1,43 (2 H, m), LC/MS, *m/e* 553 (*M*+1). HPLC *R*_t, 2,14 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XVII(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e y têm os valores listados na Tabela 10, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

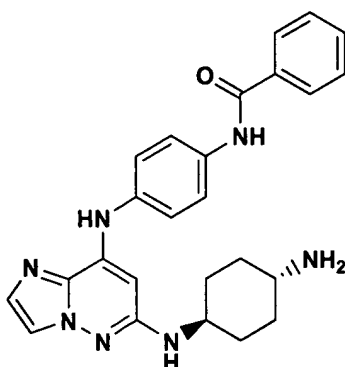
Tabela 10

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (<i>M</i> +1)
XVII(2)	<i>N</i> -(4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)-2-etilfenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarbo-xamida	H	H	H			581

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível.

20 EXEMPLO XVIII(1)

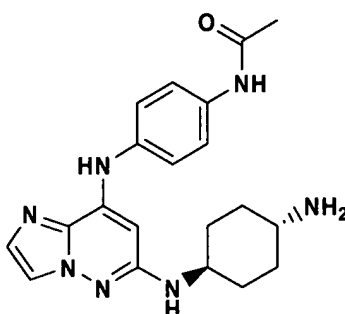
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)benzamida



Em um frascote de reação de 2 dracma foi adicionada N-1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,050 g, 0,19 mmol, preparada no Exemplo XVI, etapa 1a), diclorometano (1,0 ml) e trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol). A esta solução, cloreto de benzoila (0,025 ml, 0,21 mmol) foi adicionado em gotas. A reação foi agitada durante 30 min a 25oC e em seguida concentrada a vácuo. A esta foi adicionado trans-1,4-diaminociclo-hexano (0,5g, 20,3 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 24 horas. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 0,036 g de produto bruto. O material bruto foi em seguida purificado por HPLC preparativa para fornecer 0,018 g do composto do título como um sal de TFA. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (3 H, m), 7,76 - 7,88 (3 H, m), 7,45 - 7,67 (3 H, m), 7,36 (2 H, d, 8,8 Hz), 6,45 (1 H, s), 3,59 - 3,87 (1 H, m), 0,31 - 3,21 (1 H, m), 2,24 (2 H, m), 2,09 (2 H, m), 1,46 - 1,65 (2 H, m), 1,24 - 1,42 (2 H, m), LC/MS, m/e 442 (M+1). HPLC Rt, 1,80 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XIX(1)

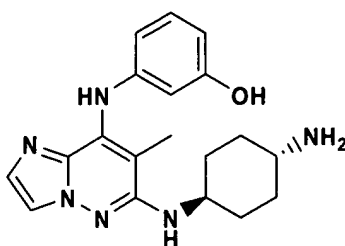
N-(4-((6-((trans-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)fenil)acetamida



Em um frascote de reação de 2 dracma foi adicionada *N*-1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,050 g, 0,19 mmol, preparada como descrita no Exemplo XVI, etapa 1a), diclorometano (1,0 ml) e trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol). A esta solução, anidrido acético (0,022 ml, 0,23 mmol) foi adicionado em gotas. A reação foi agitada durante 30 min a 25°C e em seguida concentrada a vácuo. A esta foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (0,5g, 4,3 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160oC durante 24 horas. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 0,030 g de produto bruto. O material bruto foi em seguida purificado por HPLC preparativa. Isto forneceu 0,008 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7,95 (1 H, d, *J*=2,03 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*=2,03 Hz), 7,65 (2 H, d, *J*=8,65 Hz), 7,29 (2 H, d, *J*=9,16 Hz), 6,40 (1 H, s), 3,60 - 3,81 (1 H, m), 0,32 - 3,24 (1 H, m), 2,17 - 2,30 (2 H, m), 2,13 (3 H, s), 2,04 - 2,12 (2 H, m), 1,43 - 1,64 (2 H, m), 1,24 - 1,42 (2 H, m). LC/MS, *m/e* 380 (*M*+1). HPLC *Rt*, 1,62 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XX(1)

3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol

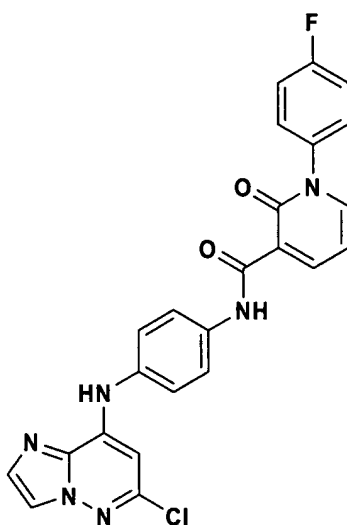


(1a) Em um frascote de micro-ondas foi adicionada 8-bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,070 g, 0,24 mmol, preparada como descrito no Exemplo III, etapa 1c), NMP (1,4 ml), K₂CO₃ (0,17 g, 1,2 mmol) e 3-(benzilóxi)anilina (0,050 g, 0,24 mmol). A reação foi aquecida por meio de micro-ondas a 225°C durante 15 min. Sob resfriamento, a solução foi diluída com MeOH (2 ml) e purificada por HPLC preparativa. Isto forneceu 0,011 g de 3-(6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenol. *m/z* = 275. (Nota: o éter de benzila foi dividido durante a reação)

(1b) Em um frascote de reação de 2 dracma adicionou-se 3-(6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenol (0,011 g, 0,028 mmol) de 1a e trans-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 24 horas. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e MeOH, e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer 0,005 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,01 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,11 (1 H, t, *J*=8,14 Hz), 6,48 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 6,28 (1 H, s), 3,88 - 4,10 (1 H, m), 0,35 - 3,27 (1 H, m), 2,24 - 2,37 (2 H, m, *J*=8,65 Hz), 2,11 - 2,23 (5 H, m), 1,45 - 1,70 (4 H, m). LC/MS, *m/e* 353 (M+1). HPLC Rt, 1,20 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XXI(1)

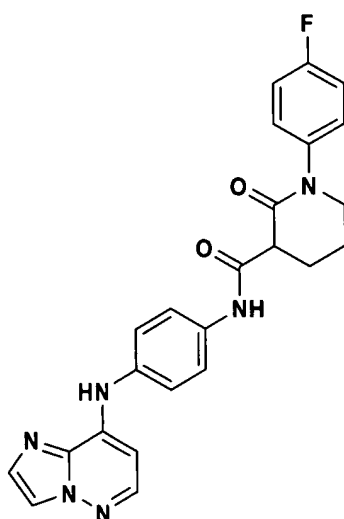
N-(4-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida



A um frascote de 2 dracma foi adicionada N1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,078 g, 0,3 mmol, preparada como descrita no Exemplo XV1, etapa 1a), ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,10 g, 0,45 mmol, preparado como descrito no Exemplo XVII, etapa 1e2), EDCI (0,086 g, 0,45 mmol), HOBt (0,061 g, 0,45 mmol), TEA (0,12 ml, 0,9 mmol), DMF (0,8 ml) e CH₃CN (1,5 ml). A reação foi deixada agitar em torno de 50°C durante 12 horas. Sob resfriamento, o solvente foi removido a vácuo e diluído com metanol (2 ml). A solução foi purificada por HPLC (20-100% de gradiente de metanol), que produziu 0,014 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, *clorofórmio -D*) δ ppm 11,88 (1 H, s), 8,70 (1 H, dd, *J*=7,12, 2,03 Hz), 7,71 - 7,91 (3 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,50 - 7,63 (1 H, m), 7,10 - 7,43 (5 H, m), 6,64 (1 H, s), 6,56 (1 H, t, *J*=7,12 Hz). LC/MS, *m/e* 475 (*M*+1). HPLC Rt, 2,82 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, % B de partida = 0, % B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XXII(1)

1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenil)-2-oxo-3-piperidinacarboxamida

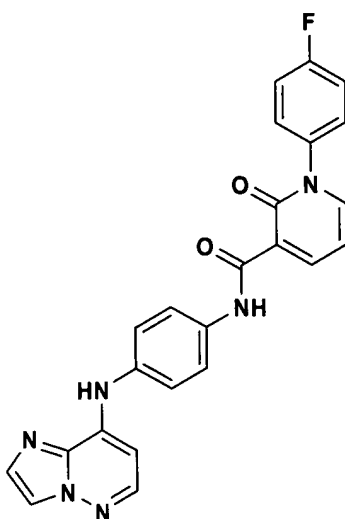


A uma suspensão de sal de TFH de N-(4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxamida (0,013g, 0,027 mmol) de Exemplo XXI e EtOH (4 mL) em uma garrafa PARR de 500 ml foram adicionados 10% de Pd/C (20 mg) e 2 gotas de trietilamina. A garrafa PARR foi em seguida carregada com H₂ em 38,66 kg/m² e deixada agitar em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi em seguida filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 0,008 g do composto do título como um sal de TFA. LC/MS, *m/e* 445 (M+1). HPLC Rt, 1,81 min.

Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XXIII(1)

1-(4-fluorofenil)-N-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida



(1a) Em um frasco de fundo redondo de 100 ml carregado com N1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,5 g, 1,9 mmol, preparado como descrito no Exemplo XVI, etapa 1a) e tetra-hidrofurano (10 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (0,44 g, 1,9 mmol). A reação foi agitada a 50°C durante 5 h, em seguida concentrada e purificada em sílica-gel (acetato/heptano de etila, 20 min gradiente: 5-50% de acetato de etila) para fornecer 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butila (0,050 g) como um sólido branco.

(1b) A uma mistura de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butila (0,1 g, 0,28 mmol) de 1a e EtOH (4 mL) em uma garrafa PARR de 500 ml foram adicionados 10% de Pd/C (0,02 g) e 2 gotas de trietilamina. A garrafa PARR foi em seguida enchida com H₂ em 38,66 kg/m² e deixada agitar em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi em seguida filtrada e o filtrado concentrado a vácuo para fornecer 0,085 g de 4-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butila bruto.

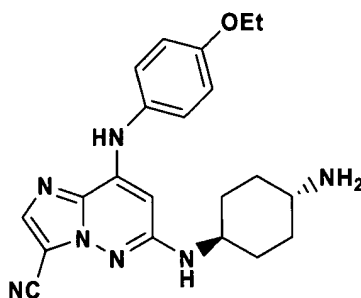
(1c) Em um frascote de 2 dracma foi adicionado 4-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butila (0,085 g, 0,26 mmol) de 1b e HCl a 4,0M em 1,4-dioxano (5,0 ml). A reação foi agitada durante 2 hr a 25°C, N¹-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina concentrada resultou como um sal de di-HCl (0,085 g). O produto foi usado também sem nenhuma purificação.

(1d) A um frascote de 2 dracma foi adicionado sal de di-HCl de

N¹-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,080 g, 0,3 mmol) de 1c, ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,13 g, 0,57 mmol), EDCI (0,11 g, 0,57 mmol), HOBt (0,077 g, 0,57 mmol), TEA (0,16 ml, 1,1 mmol), e CH₃CN (4 ml). A reação foi deixada agitar em torno de 25°C durante 12 horas. O solvente foi em seguida removido a vácuo e a amostra foi diluída com MeOH (4 ml). A solução foi purificada por HPLC (20-100% de gradiente de metanol), que produziu 0,015 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,96 (1 H, s), 9,47 (1 H, s), 8,59 (1 H, dd, J=7,38, 2,29 Hz), 7,99 - 8,27 (3 H, m), 7,67 - 7,85 (3 H, m), 7,55 - 7,67 (2 H, m, J=9,16, 5,09 Hz), 7,33 - 7,49 (3 H, m), 6,66 - 6,82 (1 H, m), 6,55 (1 H, d, J=6,10 Hz) LC/MS, m/e 441 (M+1). HPLC Rt, 2,64 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XXIV(1)

6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-8-((4-(etilóxi)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila



(1a) Em um frasco de fundo redondo de 200 ml foi adicionado cloridrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,3 g, 11,2 mmols) de Exemplo I(1), etapa 1b, clorofórmio (55 ml) e NBS (0,3 g, 16,8 mmols). A reação foi aquecida a 80°C durante 1 h, resfriada até a temperatura ambiente e os voláteis removidos sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com Na₂CO₃ (2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml) e em seguida salmoura (1 x 25 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄ e em seguida concentradas. Isto forneceu 1,8 g de 3,8-

dibromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina bruta.

(1b) *p*-Fenetidina (0,38 ml, 2,9 mmols) e trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmols) foram adicionadas a uma mistura de 3,8-dibromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,83 g, 2,67 mmols) de 1a em EtOH (10 mL).

5 A mistura foi aquecida até 80°C e agitada durante 16 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 3-bromo-6-cloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina bruta.

(1c) Em um frascote de 5 ml foi adicionada 3-bromo-6-cloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,3 g, 0,8 mmol) de 1b, Pd(PPh₃)₄ (0,18 g, 0,16 mmol), Zn(CN)₂ (0,47 g, 4,0 mmols) e DMF (3 ml). A reação foi aquecida por meio de micro-ondas durante 25 min a 200 °C. Sob resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e filtrada através de uma almofada de celite. O solvente foi removido a vácuo e o material resultante foi purificado por cromatografia de sílica-gel (acetato/heptano de etila, 25 min gradiente :5-50% de acetato de etila) para fornecer 0,11 g de 6-cloro-8-(4-etoxifenilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrila.

10

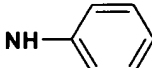
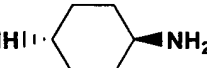
(1d) Em um frascote de reação de 2 dracma foi adicionado 6-cloro-8-(4-etoxifenilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrila (0,055 g, 0,017 mmol) de 1c e trans-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmols). A

20 mistura foi deixada fundir a 160°C durante 1,5 hora. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH, e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer 0,039 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, Solvente) δ ppm 7,91 (1 H, s), 7,23 (2 H, d, *J*=8,80 Hz), 6,96 (2 H, d, *J*=8,80 Hz), 5,96 (1 H, s), 4,04 (4 H, q, *J*=6,78 Hz), 3,61 - 3,80 (1 H, m), 2,99 - 3,19 (1 H, m), 2,16 - 2,35 (2 H, m, *J*=11,55 Hz), 2,01 - 2,16 (2 H, m, *J*=12,65 Hz), 1,47 - 1,65 (2 H, m), 1,39 (3 H, t, *J*=7,15 Hz), 1,24 - 1,36 (2 H, m). LC/MS, *m/e* 392 (M+1). HPLC Rt, 2,69 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

30

Compostos tendo a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XXIV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 11, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

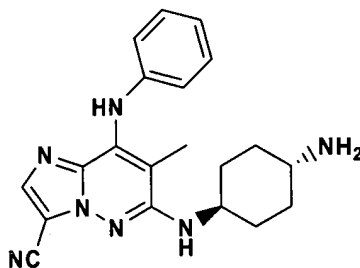
5 Tabela 11

Exp]	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXIV(2)	6-(((trans-4-aminociclo-hexil)amino)-8-(fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrila	H	CN	H	NH- 	NH- 	348

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula 1a) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

EXEMPLO XXV(1)

6-((4-trans-aminociclo-hexil)amino)-7-metil-8-(fenilamino)imidazo[1,2-
10 b]piridazina-3-carbonitrila



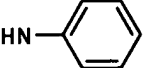
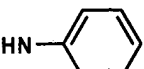
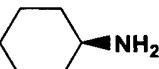
(1a) Em um frasco de fundo redondo de 200 ml foi adicionado cloridrato de 8-bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,52 g, 1,8 mmol) de Exemplo III, etapa 1c, clorofórmio (10 ml) e NBS (0,5 g, 2,7 mmols). A reação foi aquecida a 80°C durante 1 h, resfriada até a temperatura ambiente e os voláteis removidos sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com Na₂CO₃ (2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml) e em seguida salmoura (1 x 25 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄ e em seguida concentradas. Isto forneceu 1,8 g de produto bruto que foi em seguida carregado seco sobre sílica-gel e purificado por meio de cromatografia de coluna usando 30% de acetato de etila como a fase móvel. Isto resultou em 0,14 g de 3,8-dibromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina pura.

(1b) Em um frasconete de reação de 2 dracma foi adicionado 3,8-dibromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,14 g, 0,43 mmol) de 1a,

- de terc-butoxido de potássio a 1,0M em THF (1,0 ml) e THF (1,4 ml). Sob N₂, a reação foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O material resultante foi tomado em acetato de etila e lavado com H₂O (2 x 50 ml) e em seguida salmoura (1 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. Seguindo evaporação de solvente, 0,14 g de produto bruto foi obtido. Outra purificação foi terminada por meio de cromatografia de sílica-gel (acetato/heptano de etila, 25 min gradiente :5-50% de acetato de etila) para fornecer 0,053 g de 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.
- 10 (1c) Em um frascote de 5 ml foi adicionada 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,053 g, 0,16 mmol) de 1a, Pd(PPh₃)₄ (0,036 g, 0,032 mmol), Zn(CN)₂ (0,088 g, 0,78 mmol) e DMF (3 ml). A reação foi aquecida por meio de micro-ondas durante 30 min a 180 °C. Sob resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e
- 15 filtrada através de uma almofada de celite. O solvente foi removido a vácuo e o material resultante foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 0,013 g de 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.
- (1d) Em um frascote de reação de 2 dracma foi adicionada 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,013 g, 0,045
- 20 mmol) de 1b e trans-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 45 min. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sal de TFA.
- 25 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,19 - 7,33 (2 H, m), 6,97 (1 H, t, J=7,38 Hz), 6,87 (2 H, d, J=7,63 Hz), 3,88 - 4,02 (1 H, m), 0,37 - 3,25 (1 H, m), 2,25 - 2,40 (2 H, m, J=12,21 Hz), 2,07 - 2,22 (2 H, m, J=12,21 Hz), 1,94 (3 H, s), 1,41 - 1,72 (4 H, m). LC/MS, m/e 362 (M+1). HPLC Rt, 2,58
- 30 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Compostos tendo a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XXV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 12 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

5 Tabela 12

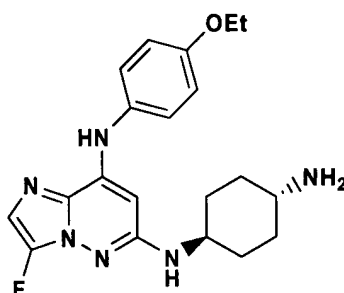
Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXV(2)	6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexilamino)-7-etil-8-(fenilamino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-3-carbonitrila	H	CN	Et			376
XXV(3)	6-((<i>trans</i> -4-aminociclo-hexil)amino)-8-anilino-7-isopropilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-3-carbonitrila	H	CN	i-Pr			390

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula 1a) ocorre no átomo de nitrogênio disponível.

EXEMPLO XXVI(1)

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)-3-fluoroimidazo[1,2-

10 *b*]piridazina-6,8-diamina



(1a) Em um frascote de reação de 20 ml, foi adicionado sal de cloridrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,33 g, 1,4 mmol) de Exemplo I(1), etapa 1b, CH₃CN (7,0 ml) e selectfluor (0,5 g, 1,4 mmol). A reação foi agitada a 50 C durante 6 h, em seguida concentrada até
15 secura. A purificação foi terminada por cromatografia de sílica-gel (acetato/heptano de etila, 25 min gradiente :5-50% de acetato de etila) para fornecer 0,085 g de 8-bromo-6-cloro-3-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina.

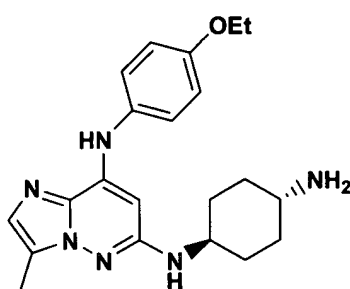
(1b) *p*-Fenetidina (0,044 ml, 0,34 mmol) e trietilamina (0,1 ml, 0,75 mmol) foram adicionadas a uma mistura de 8-bromo-6-cloro-3-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,085 g, 0,34 mmol) de 1a em EtOH (1,7 mL).
20 A mistura foi aquecida até 80°C e agitada durante 16 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-3-

fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina bruta.

(1c) Em um frasconete de reação de 2 dracma, foram adicionados 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,080 g, 0,26 mmol) de **1b** e trans-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 5 horas. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH, e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, Solvente) δ ppm 7,32 (1 H, d, J=6,05 Hz), 7,24 (2 H, d, J=8,80 Hz), 6,98 (2 H, d, J=8,80 Hz), 5,99 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, J=7,15 Hz), 3,66 - 3,79 (1 H, m), 0,34 - 3,18 (1 H, m), 2,16 - 2,28 (2 H, m, J=11,55 Hz), 1,99 - 2,12 (2 H, m, J=12,10 Hz), 1,46 - 1,62 (2 H, m), 1,39 (3 H, t, J=6,87 Hz), 1,25 - 1,36 (2 H, m). LC/MS, m/e 385 (M+1). HPLC Rt, 2,25 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

EXEMPLO XXVII(1)

*N*⁶-(trans-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina



(1a) A uma mistura de 4-bromo-6-cloro-2,3-di-hidropiridazin-3-amina bruta (0,5 g, 2,3 mmols) de Exemplo I(1), etapa **1b**, 2-cloro-1,1-dimetoxipropano (1,6 ml), EtOH (5 ml) e H₂O (2 ml) foram adicionados 4 gotas de 35% de HBr em ácido acético. A reação foi agitada a 100°C durante 16 horas. A reação foi em seguida concentrada até seca e triturada de éter de dietila. Sob filtração, uma mistura de 8-bromo-6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina e 6,8-dicloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina foi

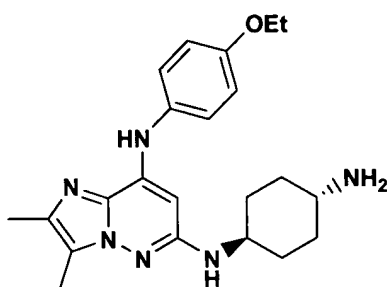
obtida como sais de HCl.

(1b) *p*-Fenetidina (0,068 g, 0,5 mmol) e trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) foram adicionadas a uma mistura de 8-bromo-6-cloro-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina e 6,8-dicloro-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,011 g, 0,5 mmol) ambos de **1a** em EtOH (10 mL). A mistura foi aquecida até 90°C e agitada durante 30 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta.

(1c) Em um frasconete de reação de 2 dracma foi adicionada 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta (0,15 g, 0,5 mmol) de **1b** e trans-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 48 horas. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (1 H, s), 7,25 (2 H, d, *J*=9,16 Hz), 6,99 (2 H, d, *J*=9,16 Hz), 6,21 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, *J*=7,12 Hz), 3,64 - 3,89 (1 H, m), 0,30 - 3,22 (1 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,17 - 2,38 (2 H, m, *J*=11,19 Hz), 1,99 - 2,18 (2 H, m, *J*=12,21 Hz), 1,45 - 1,71 (2 H, m), 1,22 - 1,46 (5 H, m). LC/MS, *m/e* 381 (*M*+1). HPLC Rt, 1,91 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min

25 Exemplo XXVIII(1)

*N*⁶-(trans-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina



(1a) Uma mistura de 4-bromo-6-cloro-2,3-di-hidropiridazin-3-amina (0,1 g, 0,48 mmol) de Exemplo I(1), etapa 1a, 3-clorobutan-2-ona (0,42 g, 3,3 mmols) e EtOH (1 ml) foi agitada a 90°C durante 48 horas. A reação foi em seguida concentrada até seca e triturada de éter de dietila.

- 5 Sob filtração, um material oleoso resultou. O filtrado contendo o sólido oleoso foi enxaguado com metanol e o material coletado como uma mistura de 8-bromo-6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina e 6,8-dicloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (sal de HCl).

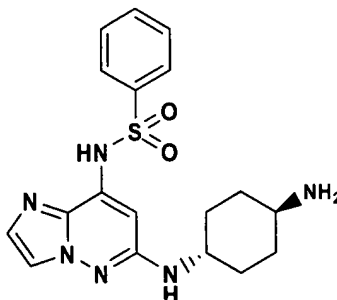
- (1b) *p*-Fenetidina (0,04 g, 0,29 mmol) e carbonato de potássio (0,12 g, 0,87 mmol) foram adicionadas a uma mistura de 8-bromo-6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina e 6,8-dicloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (sal de HCl) (0,063 g, 0,29 mmol) ambos de 1a, em EtOH (1,0 mL). A mistura foi aquecida até 90°C e agitada durante 48 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa (20-100% de gradiente de Metanol/Água). Isto forneceu 0,013 g de 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

- (1c) Em um frascote de reação de 2 dracma, foram adicionados 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina bruta (0,013 g, 0,04 mmol) de 1b e trans-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmols). A mistura foi deixada fundir a 160°C durante 4 dias. O fundido foi em seguida resfriado, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH e em seguida purificada por HPLC preparativa. Isto forneceu 0,005 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,24 (2 H, d, *J*=8,25 Hz), 7,00 (2 H, d, *J*=8,80 Hz), 6,17 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, *J*=6,96 Hz), 3,62 - 3,83 (1 H, m), 0,32 - 3,21 (1 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,18 - 2,29 (2 H, m, *J*=11,55 Hz), 2,03 - 2,14 (2 H, m, *J*=12,65 Hz), 1,45 - 1,62 (2 H, m), 1,39 (3 H, t, *J*=6,87 Hz), 1,26 - 1,36 (2 H, m). LC/MS, *m/e* 395 (*M*+1). HPLC Rt, 2,49 min. Coluna YMC ODSC18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4

mL/min.

Exemplo XXIX(1)

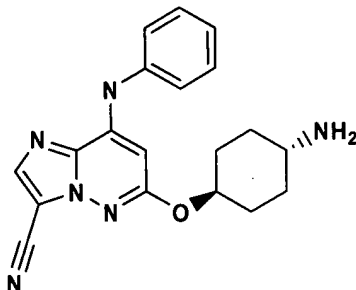
N-(6-((trans-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzenossulfonamida



- 5 (1a) A um tubo de 16 X 100 mm foi adicionada benzenossulfonamida (58 mg, 0,37 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (2 mg, 0,0022 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (4 mg 0,0077 mmol) e carbonato de césio (240 mg, 1,25 mmol). O tubo foi evacuado e enchido novamente com nitrogênio. 8-Bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (120
- 10 mg, 0,4466 mmol) Exemplo I(1), etapa 1b e 1,4-dioxano (1,0 ml) foram em seguida adicionados. A mistura foi deixada aquecer a 100°C durante 16 horas. A solução foi em seguida diluída com diclorometano, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzenossulfonamida bruta 100 mg (73%).
- 15 (1b) À N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzenossulfonamida (100 mg, 0,325 mmol) de 1a foi adicionado trans-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmols). A mistura foi deixada fundir a 165 C durante 3 dias. O fundido foi em seguida resfriado, água foi adicionada seguida por extração com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a
- 20 vácuo e purificada por HPLC preparativa. Isto forneceu 4,5 mg (2%) do composto do título como um sal de di-TFA. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-D₃) δ ppm 7,97 (2 H, d, J=5 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,71 (1 H, s), 7,63 (1 H, m), 7,56 (2 H, m), 6,63 (1H, s), 3,64 (1 H, m), 3,12 (1 H, m), 2,23-2,04 (4 H, m), 1,51 (2 H, m), 1,34 (2 H, m). LC/MS *m/e* 387 (MH⁺). HPLC, 1,600 min. Waters Sunfire C18 4,6 x 50. 0%-100%B. B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA.
- 25 A: 10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA.

Exemplo XXXI(1)

6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)óxi)-8-anilinoimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila



(1a) N-(4-metoxibenzil)anilina (215 mg, 1 mmol) foi dissolvi-
 5 da em DMF seca (4 mL), colocada sob uma atmosfera de nitrogênio, e res-
 friada até a 0°C em um banho de gelo. T-butoxíco de potássio (1 mL, 1
 mmol, solução de THF a 1M) foi adicionado e a mistura foi deixada agitar
 durante 10 min a 0°C e em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura
 resultante foi resfriada para 0°C. A 3,8-dibromo-6-cloroimidazo[1,2-
 10 b]piridazina sólida (310 mg, 1 mmol) de Exemplo XXIV, etapa 1a foi adicio-
 nada. A mistura foi deixada agitar durante 30 min a 0°C e durante a noite
 em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila (100
 mL), lavada sequencialmente com 10% de LiCl, água e salmoura, e seca
 sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a vácuo e o ma-
 15 terial resultante foi purificado por cromatografia de sílica-gel (aceta-
 to/heptano de etila, 25 min gradiente :5-50% de acetato de etila) para forne-
 cer 0,27 g de 3-bromo-6-cloro-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-
 b]piridazin-8-amina.

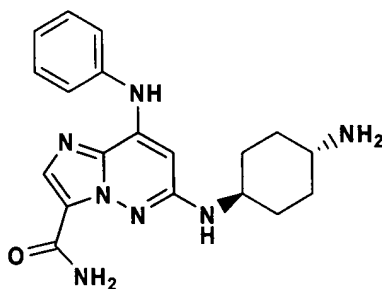
(1b) Um frascote de micro-ondas foi carregado com 3-bromo-6-
 20 cloro-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (220 mg,
 0,49 mmol) de etapa 1a, cianida de zinco (34,8 mg, 0,3 mmol),
 tris(dibenzilidenacetona)dipaládio(0) (22,7 mg, 0,025 mmol), 1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno (19,8 mg, 0,036 mmol) e DMF (2mL). A mistura
 resultante foi aquecida em um micro-ondas durante 15 min a 150 °C. A so-
 25 lução foi resfriada, diluída com acetato de etila, lavada com solução de LiCl
 saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada a vácuo. O
 resíduo resultante foi purificado por cromatografia de sílica-gel (5% de ace-

tato de etila/heptano) para fornecer 91 mg de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

(1c) Uma mistura de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (20 mg, 0,05 mmol) de 1b, (trans)-4-hidroxíciclo-hexilcarbamato de terc-butila (22 mg, 0,1 mmol), acetato de paládio(II) (1,1 mg, 0,005 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (7,5, 0,01 mmol) e carbonato de cézio (100 mg) foi suspensa em dioxano anidroso (1 mL) em um frascote tampado de septo revestido de Teflon. O vaso foi purgado com argônio e aquecido a 105°C durante 48h. LCMS mostra que produto (m/z , $M+1$, 569,4) está (~25% de conversão) juntamente com materiais de partida. A reação é resfriada e filtrada através de um tampão de celite e a almofada de celite enxaguada com ~5 ml de acetato de etila. Os solventes são removidos a vácuo e o óleo resultante foi suspenso em 1 mL de TFA e aquecido a 50°C durante 2h. A reação mostrou remoção completa do grupo de proteção de P-metoxibenzila. TFA é removido sob uma corrente de ar e a mistura resultante tomada em MeOH (2 mL) e purificada por HPLC preparativa para produzir 2,2 mg do composto do título como um sal de TFA. MS m/e 349 ($M+1$); ^1H RMN (MeOH, δ) 8,1 (1H, s), 7,48 (2H, t, $J=8Hz$), 7,39 (2H, d, $J=8 Hz$), 7,27 (1H, t, $J=8 Hz$), 6,21 (1H, s), 5,00 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,38 (2H, m), 2,15, 2H, m), 1,62 (4H, m).

Exemplo XXXII(1)

6-((trans-4-aminociclo-hexil)amino)-8-anilinoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida



(1a) Uma mistura de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (25 mgs, mmol) de Exemplo XXXI(1) etapa 1b, NaOH a 6N (0,1 mL), MeOH (0,1 mL) e dioxano (1 mL) em um

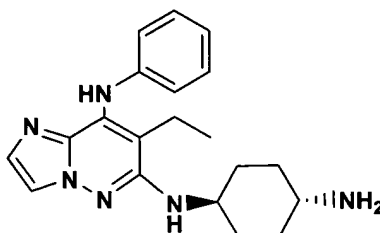
frasconete foi aquecida até 100°C durante 16 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. Sob adição de de HCl a 1M um precipitado formou-se. O precipitado foi coletado por filtração e seco para fornecer 35 mgs de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida bruta.

(1b) A um frasconete contendo 35 mgs de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida bruta de 1a foi adicionada trans-1,4-ciclo-hexildiamina (250 mgs, mmol). A mistura resultante foi aquecida até 160°C durante 4h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água causando um precipitado a ser formado. O precipitado foi coletado, lavado com água e seco para fornecer 6-((trans)-4-aminociclo-hexilamino)-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida bruta.

(1c) 6-((trans)-4-aminociclo-hexilamino)-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida bruta de 1b foi suspensa em ácido trifluoroacético (1mL) e aquecida até 50°C durante 2h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o ácido trifluoroacético foi evaporado sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi suspenso em metanol, filtrado para remover sólidos e purificado por HPLC preparativa para fornecer 2,1 mg do composto do título como um sal de TFA. MS *m/e* 366 (M+1); ¹H RMN (MeOH, δ) 8,1 (1H, s), 7,46 (2H, t, J=8Hz), 7,39 (2H, d, J=8 Hz), 7,23 (1H, t, J=8 Hz), 6,31 (1H, s), 3,62 (1H, m), 3,17 (1H, m), 2,30 (2H, m), 2,13, (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,42 (2H, m).

EXEMPLO XXXIII(1)

25 *N*⁶-(trans-4-aminociclo-hexil)-7-etil-*N*⁸-fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina



(1a) A uma suspensão de 3,6-dicloropiridazina (11,25g, 0,076 mol, 1,0 eq), nitrato de prata (6,41g, 0,038 mol, 0,5 eq), ácido propiô-

nico (8,39 g, 0,113 mol, 1,5 eq) em água (125 mL) a 50°C foi adicionada uma solução de ácido sulfúrico (11,54 mL, 0,227 mol, 0,3 eq) em água (125 mL). A solução foi aquecida até 60°C e em seguida a solução de persulfato de amônio (51,7 g, 0,227 mol, 0,3 eq) foi adicionado suavemente durante 20 minutos. A solução foi em seguida aquecida até 75°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água gelada e ajustada ao pH 7 com 30% de solução de hidróxido de amônio. O produto 1 foi extraído com diclorometano (3x), e os extratos lavados com água, salmoura, secos com sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando um sistema de cromatografia de ISCO (120 g de cartucho de sílica, 5% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto 3,6-dicloro-4-etilpiridazina (7,3 g, 54% de rendimento). LC/MS, *m/e* 177,15 (M+1). HPLC Rt, 2,03 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

(1b) 3, 6-dicloro-4-etilpiridazina (3,5 g, 0,020 mol) de 1a foi suspensa em NH₄OH a 28% aquoso (12 mL) em um tubo de micro-ondas selado e aquecida a 145°C durante 1h. A solução de reação foi resfriada e em seguida aquecida mais uma vez a 145°C durante 1 h. O tubo de micro-ondas foi destampado e deixado agitar em temperatura ambiente durante 30 min e em um banho de gelo durante 30 min. O sólido que despedaçou foi filtrado e em seguida lavado com água gelada e seco para fornecer 3,5 g de uma mistura do regioisômero de 6-cloro-5-etilpiridazin-3-amina e a 6-cloro-4-etilpiridazin-3-amina desejada LC/MS, *m/e* 158,19 (M+1). HPLC Rt, 0,78 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

(1c) A mistura de 6-cloro-5-etilpiridazin-3-amina e cloro-4-

etilpiridazin-3-amina (3,50 g, 0,022 mol) de 1b e NaHCO₃ (3,73 g, 0,044mol, 2eq) foram suspensos em MeOH (20 mL) e tratados com Br₂ (1,25 mL, 0,024 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24h, em seguida filtrada. O filtrado foi condensado a vácuo. O resíduo resultante foi ressuspenso em EtOAc (100 mL) e lavado sequencialmente com solução de NaHO3 aquosa saturada (2X20 mL) e solução de NaCl aquosa (1X 20 mL). A solução foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido a vácuo para fornecer 4-bromo-6-cloro-5-etilpiridazin-3-amina bruta. LC/MS, *m/e* 236 (M+1). HPLC Rt, 2,15 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

(1d) Cloroacetaldeído (17,26 ml, 0,111 mol, 50% em H₂O) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-6-cloro-5-etilpiridazin-3-amina bruta (5,23 g, 0,022 mol) de 1c em EtOH (30 mL). A mistura foi aquecida em um frasco-nete selado a 50oC durante 24h. O solvente foi removido a vácuo e o sólido foi ressuspenso em acetona/Et₂O (1/1, 5 mL), filtrado, e em seguida lavado com Et₂O para fornecer 8-bromo-6-cloro-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazina como um sal de HCl (0,32 g, >80% puro). LC/MS, *m/e* 260 (M+1). HPLC Rt, 2,68 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

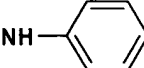
(1e) Uma mistura de 8-bromo-6-cloro-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazina (60 mg, 0,2 mmol, 1 eq) de 1d, anilina (20,3 µL, 0,22 mmol, 1,1 eq) e *terc*-butóxido de potássio (0,51 mL, 0,51 mmol, 2,5 eq) foi suspensa em DMF (3 mL) e agitada em RT durante 1h. A mistura foi resfriada bruscamente com acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de lítio, seca com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado usando um sistema de cromatografia de ISCO (4 g de cartucho de sílica, 5% de acetato

de etila em heptano) para fornecer 6-cloro-*N*-fenil-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (22 mg). LC/MS, *m/e* 273,14 (*M*+1). HPLC Rt, 2,24 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

(1f) 6-cloro-*N*-fenil-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (22 mg, 0,08 mmol) de **1e** e trans-1,4-diaminoexano (230 mg) foram combinadas e aquecidas a 165°C durante 4 dias. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, em seguida diluída com metanol. O resíduo resultante foi purificado usando HPLC preparativa para fornecer o composto-titulado acima como um sal de TFA (18,9 mg, 66%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,27 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,0 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,13 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). LC/MS, *m/e* 351 (*M*+1). HPLC Rt, 1,67 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100%B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, %B de partida = 0, %B final = 100, tempo gradiente de 4 min, controle em 100% de B 1 min, taxa de fluxo 4 mL/min.

Compostos tendo a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XXXIII(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados na Tabela 13, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

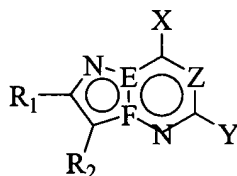
Tabela 13

Exp	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (<i>M</i> +1)
XXXIII(2)	<i>N</i> ⁸ -(trans-4-aminociclo-hexil)-7-etil- <i>N</i> ⁸ -[4-(etilóxi)fenil]imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	i-Pr			365

*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de nitrogênio disponível

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I),



(I)

5 ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

um de E ou F for N, e o outro de E ou F for C;

X seja NR_4R_5 ;

Z é N ou CR_3 , contanto que se E é N então Z é N;

10 Y é selecionado de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alqueni-
la substituída, alquinila, alquinila substituída, halogênio, nitro, ciano, SR_8 ,
 $\text{S(O)}_p\text{R}_8$, OR_8 , NR_6R_7 , CO_2R_8 , C(=O)R_8 , O-C(=O)R_8 , $\text{C(=O)NR}_8\text{R}_9$, cicloalqui-
la, cicloalquenila, cicloalquinila, heterociclo, arila, e heteroarila, contanto que
se Y é hidrogênio então R_4 é fenila substituída com um grupo carboxamido;

15 R_1 e R_2 são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, al-
quila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substitu-
ída, halogênio, nitro, ciano, SR_{10} , OR_{10} , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{C(=O)R}_{11}$, CO_2R_{10} ,
 C(=O)R_{10} , -O-C(=O)R_{10} , $\text{C(=O)NR}_{10}\text{R}_{11}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e he-
teroarila; ou (ii) R_1 é tomado juntamente com R_2 e os átomos de anel aos
20 quais eles são ligados para formar uma cicloalquila, arila, heteroarila, ou ci-
clo-heteroalquila de 5, 6, ou 7 membros;

R_3 é selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, al-
quenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano,
 SR_{13} , OR_{13} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $\text{NR}_{13}\text{C(=O)R}_{14}$, CO_2R_{13} , C(=O)R_{13} , -O-C(=O)R_{13} , -
25 $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila;

R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila,
alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substi-
tuída, OR_{15} , SR_{15} , C(=O)R_{15} , CO_2R_{15} , $\text{C(=O)NR}_{15}\text{R}_{16}$, C(W)OR_{16} , $\text{S(O)}_p\text{R}_{17}$,

SO₂NR₁₅R₁₆, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila; ou (ii) R₄ é tomado juntamente com R₅ e o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados e/ou R₆ é tomado juntamente com R₇ e o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados para formar uma heteroarila ou heterociclo;

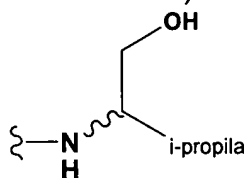
- 5 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R₈ é tomado juntamente com R₉, e/ou R₁₀ é tomado juntamente com R₁₁, e/ou R₁₃ é tomado juntamente com R₁₄, e/ou R₁₅ é tomado juntamente com R₁₆ para formar uma heteroarila ou heterociclo;

R₁₂, R₁₇, e R₁₈ em cada ocorrência são independentemente selecionados de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo;

- 15 W em cada ocorrência é O, S, N, CN, ou NH; e
p é 1 ou 2,

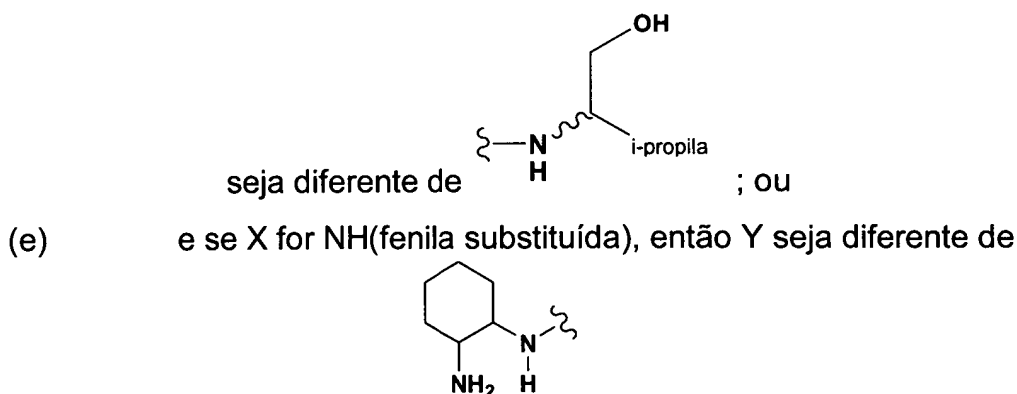
com as seguintes condições:

- (1) se E for C, F for N, Z for CR₃, e X for NH(Me), NH(Me)₂, NH(fenila não-substituída), ou NHHN₂, então Y seja diferente de hidrogênio
20 ou halogênio; e
- (2) se E for N, F seja C, Z é N, e Y seja NR₆R₇;
- (a) então X é diferente de NH(C₁₋₄alquila), N(C₁₋₄alquil)₂, NH(C₁₋₄alquenila), NH(-CH₂-furila), NHHN₂, NH(Cmetoxialquileno), e NHAc;
- (b) e se X for NH(-CH₂-(substituído ou não-substituído) piridila) ou NH(-CH₂-(substituído ou não-substituído) fenila), então Y seja diferente de

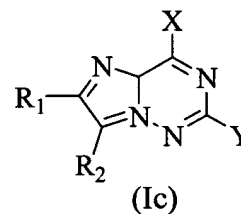
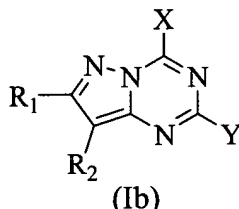
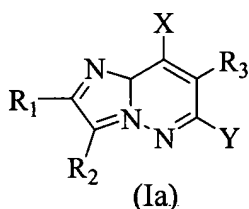


NH(piperidina substituída), ou NH(-CH₂-piridina);

- 25 (c) e se X for NH(ciclopentila), então Y seja diferente de NH(ciclopentila);
- (d) e se X for N(CH₃)(fenila substituída) ou N(CH₃)(piridila), então Y



2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a Fórmula (Ia), (Ib), ou (Ic),



ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5 3. Composto de acordo com a reivindicação 2, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que:

R_4 é -AM;

R_5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

10 ou R_4 e R_5 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heteroarila ou heterociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heteroarila ou heterociclo bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído com um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;
A é uma ligação, C_{1-3} alquileno, C_{2-4} alquenileno, C_{2-4} alquinileno, -C(O)-, ou -
15 SO_2 -;

M é (i) hidrogênio, $NR_{15}R_{16}$, alquila, alcóxi, ou alquenila; ou (ii) cicloalquila, heterociclo, arila, ou heteroarila, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;

20 T_1 , T_2 , e T_3 são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SO_3H SR_{19} , $S(O)_pR_{21}$, $S(O)_pNR_{19}R_{20}$, $NR_{19}S(O)_pR_{21}$, OR_{19} ,

NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)₂₀, NR₁₉C(=O)NR₁₉R₂₀, CO₂R₁₉, C(=O)R₁₉, -O-C(=O)R₁₉,
 -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila, em que *p* é um
 ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T₁ e T₂, localizados nos átomos de anel adjacen-
 tes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são li-
 5 gados para formar uma cicloalquila fundida, arila, heteroarila, ou heterociclo;
 R₁₉, R₂₀, e R₂₁ em cada ocorrência, são independentemente selecionados de
 (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída,
 cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) R₁₉ e R₂₀ juntamente com
 o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam uma heteroa-
 10 rila ou heterociclo; e
 R₂₁ em cada ocorrência, é selecionado de alquila, alquila substituída, alque-
 nila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila,
 heteroarila, e heterociclo.

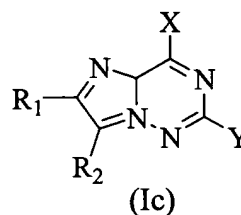
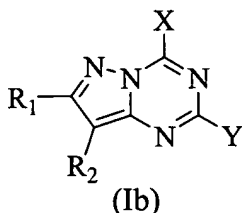
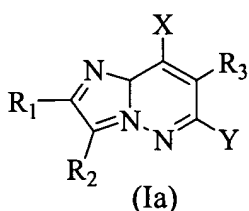
4. Composto de acordo com a reivindicação 2, ou um enantiô-
 15 mero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado
 pelo fato de que:

Y é hidrogênio, halogênio, OR₈, ou NR₆R₇;
 R₆ é selecionado de hidrogênio ou C₁₋₄alquila opcionalmente substituída por
 um a três grupos selecionados de halogênio, C₁₋₄alquila, nitro, ciano, amino,
 20 C₁₋₄alcóxi, e OH;
 R₇ e R₈ são independentemente selecionados de alquila, cicloalquila, hete-
 rociclo, arila, e heteroarila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituí-
 do por um a três grupos, T₄, T₅, e/ou T₆;
 ou R₆ e R₇ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados
 25 formam um anel heteroarila ou heterociclo, cada anel é opcionalmente subs-
 tituído por um a três grupos, T₄, T₅, e/ou T₆;
 T₄, T₅ e T₆ são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila,
 alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substi-
 tuída, nitro, ciano, SR₁₉, OR₁₉, NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)R₂₀, CO₂R₁₉, C(=O)R₁₉, -
 30 O-C(=O)R₁₉, -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila;
 e/ou (ii) dois grupos, T₄ e T₅, substituídos em átomos de anel adjacentes são
 tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para

formar uma cicloalquila fundida, heterociclo, arila, ou heteroarila; e

- R_{19} e R_{20} , em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) R_{19} com R_{20} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados combinam para formar uma heteroarila ou heterociclo.

5. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Ia), (Ib), ou (Ic),



- ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

X seja NR_4R_5 ;

Y é hidrogênio, halogênio, OR_8 , ou NR_6R_7 ;

- R_1 e R_2 são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, halogênio, nitro, ciano, SR_{10} , OR_{10} , $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(=O)R_{11}$, CO_2R_{10} , $C(=O)R_{10}$, $-O-C(=O)R_{10}$, $C(=O)NR_{10}R_{11}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila; ou (ii) R_1 é tomado juntamente com R_2 e os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila de 5, 6, ou 7 membros, arila, heteroarila, ou ciclo-heteroalquila;

- R_3 é selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SR_{13} , OR_{13} , $NR_{13}R_{14}$, $NR_{13}C(=O)R_{14}$, CO_2R_{13} , $C(=O)R_{13}$, $-O-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila;

R_4 é $-AM$;

- R_5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

ou R_4 e R_5 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heteroarila ou heterociclo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heteroarila ou heterociclo bicíclico de 7 a 11 membros,

cada anel opcionalmente substituído com um a três grupos, T_1 , T_2 ; e/ou T_3 ;
 A é uma ligação, C_{1-3} alquilenos, C_{2-4} alquenilenos, C_{2-4} alquinilenos, $-C(O)-$, ou $-SO_2-$;

M é (i) hidrogênio, $NR_{15}R_{16}$, alquila, alcóxi, ou alquenila; ou (ii) cicloalquila, heterociclo, arila, ou heteroarila, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;

R_6 é selecionado de hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituídas por um a três grupos selecionados de halogênio, C_{1-4} alquila, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alcóxi, e OH;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados de alquila, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

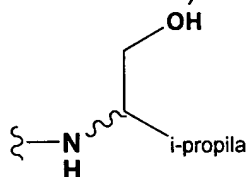
ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heteroarila ou heterociclo, cada anel é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

R_{10} , R_{11} , R_{13} , e R_{14} em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, C_{1-4} alquila, e C_{1-4} alquila substituída; ou (ii) R_{10} e R_{11} juntamente com os átomos de nitrogênio aos quais eles são ambos ligados, e/ou R_{13} e R_{14} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados combinam-se para formar uma heteroarila ou heterociclo de opcionalmente substituído 5, 6 ou 7 membros;

R_{15} e R_{16} são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados R_{15} é tomado juntamente com R_{16} para formar uma heteroarila ou heterociclo;

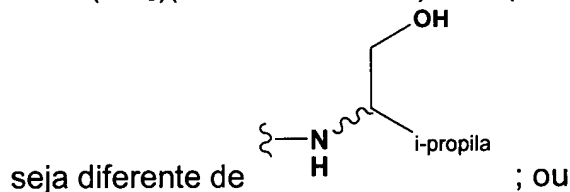
T_1 , T_2 , e T_3 são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SO_3H , SR_{19} , $S(O)_pR_{21}$, $S(O)_pNR_{19}R_{20}$, $NR_{19}S(O)_pR_{21}$, OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila, em que p é um ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T_1 e T_2 , localizados nos átomos de anel adjacen-

- tes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila fundida, arila, heteroarila, ou heterociclo; T_4 , T_5 e T_6 são independentemente selecionados de (i) halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, SR_{19} , OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquila, heterociclo, arila, e heteroarila; e/ou (ii) dois grupos, T_4 e T_5 , substituídos em átomos de anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar uma cicloalquila fundida, heterociclo, arila, ou heteroarila; e
- 10 R_{19} e R_{20} em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo; ou (ii) R_{19} e R_{20} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados formam um anel heteroarila ou heterociclo; e
- 15 R_{21} em cada ocorrência, é selecionado de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, arila, heteroarila, e heterociclo;
- com as seguintes condições:
- (1) se E for C, F for N, Z for CR_3 , e X for $NH(Me)$, $NH(Me)_2$, $NH(\text{fenila não-substituída})$, ou $NHNH_2$, então Y seja diferente de hidrogênio ou halogênio; e
- 20 (2) se E for N, F seja C, Z é N, e Y seja NR_6R_7 ;
- (a) então X é diferente de $NH(C_{1-4}\text{alquila})$, $N(C_{1-4}\text{alquil})_2$, $NH(C_{1-4}\text{alquenila})$, $NH(-CH_2\text{-furila})$, ou $NHNH_2$, NH ;
- (b) e se X for $NH(-CH_2\text{-(substituído ou não-substituído) piridila})$ ou $NH(-CH_2\text{-(substituído ou não-substituído) fenila})$, então Y seja diferente de

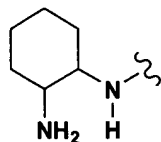


- 25 $NH(\text{piperidina substituída})$, ou $NH(-CH_2\text{-piridina})$;
- (c) e se X for $NH(\text{ciclopentila})$, então Y seja diferente de $NH(\text{ciclopentila})$;

(d) e se X for N(CH₃)(fenila substituída) ou N(CH₃)(piridila), então Y



(e) e se X for NH(fenila substituída), então Y seja diferente de



6. Composto de acordo com a reivindicação 5, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que:

R₄ é -AM;

5 A é uma ligação, -C(O)-, ou -S(O)₂-, ou C₁₋₃alquileno;

M é (i) hidrogênio, -NH(arila), C₁₋₆alquila, C₂₋₄alquenila, ou -OC₁₋₄alquila ou (ii) C₃₋₆cicloalquila, fenila, fluorenila, 1-naftila, ou 2-naftila, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃; ou (iii) um anel

10 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃; e

T₁, T₂, e T₃ são independentemente selecionados de (i) C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquila substituída, C₁₋₄alquilóxi, C₁₋₄alquilóxi substituído, C₁₋₄alquiltio, fenóxi, -NR₁₉R₂₀, halogênio, hidróxi, ciano, SO₃H, COOH, -C(O)(R₁₉),

15 C(O)NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(O)R₂₀, S(O)₂R₂₁, S(O)₂NR₁₉R₂₀ e NR₁₉(C(O)NR₁₉R₂₀; e/ou (ii) fenila, ciclopropila, ciclo-hexila, tetrazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tiazolila, furila, e morfolinila, cada grupo dos quais é opcionalmente

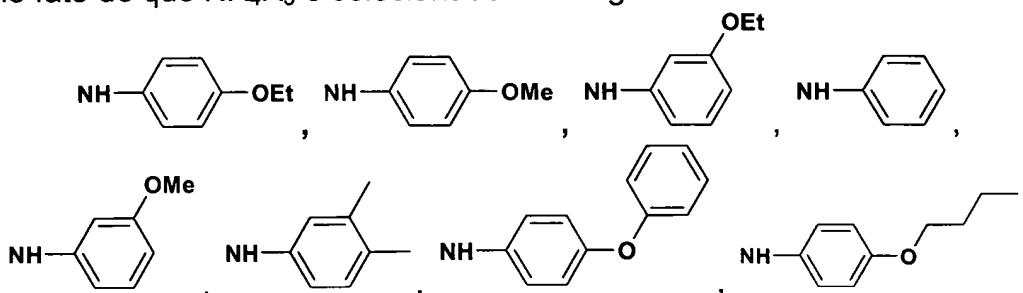
substituído como a valência permite de um a três grupos, R₂₂, R₂₃ e/ou R₂₄; e/ou (iii) dois grupos, T₁ e T₂, substituídos em átomos de anel adjacentes

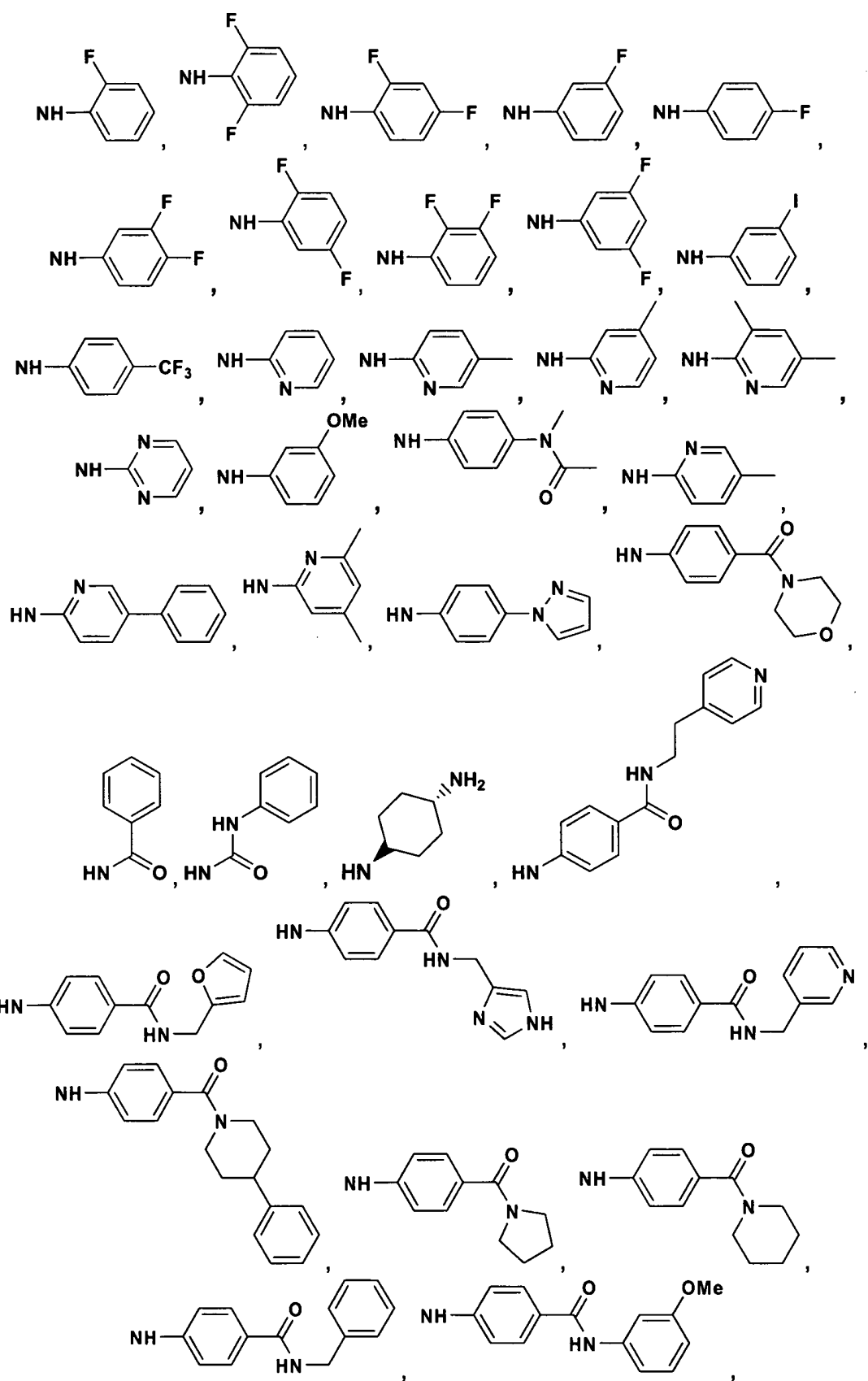
20 são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar, uma cicloalquila de cinco a sete membros fundida, uma heteroarila ou heterociclo de 5 ou 6 membros fundida ou fenila fundida, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R₂₂, R₂₃ e/ou R₂₄; e

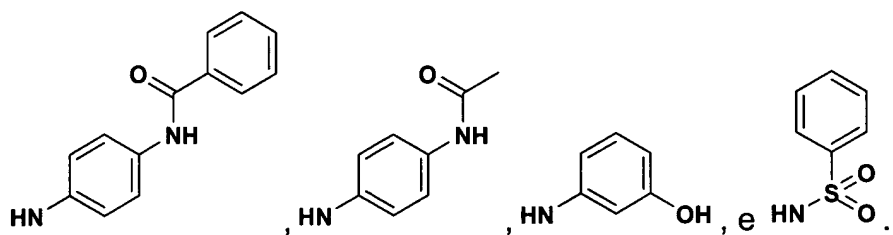
R_{19} e R_{20} em cada ocorrência são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, $-(CH_2)_vOH$, e C_{1-4} alquila; ou (ii) $-(CH_2)_v$ ciclo-hexila, $-(CH_2)_v$ fenila, $-(CH_2)_v$ morfolinila, $-(CH_2)_v$ piridila, $-(CH_2)_v$ pirazolila, $-(CH_2)_v$ ciclopropila, $-(CH_2)_v$ pirrolidinila, $-(CH_2)_v$ piperidinila, $-(CH_2)_v$ furila, $-(CH_2)_v$ imidazolila, $-(CH_2)_v$ pirimidinila, $-(CH_2)_v$ piperazinila, e $-(CH_2)_v$ piradizinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; ou R_{19} e R_{20} são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ambos ligados para formar uma pirrolindila, morfolinila, piperidinila, piradazinila, ou piperazinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ;

R_{21} em cada ocorrência é selecionado de (i) $-(CH_2)_vOH$, e C_{1-4} alquila; ou (ii) $-(CH_2)_v$ ciclo-hexila, $-(CH_2)_v$ fenila, $-(CH_2)_v$ morfolinila, $-(CH_2)_v$ piridila, $-(CH_2)_v$ pirazolila, $-(CH_2)_v$ ciclopropila, $-(CH_2)_v$ pirrolidinila, $-(CH_2)_v$ piperidinila, $-(CH_2)_v$ furila, $-(CH_2)_v$ imidazolila, $-(CH_2)_v$ pirimidinila, $-(CH_2)_v$ piperazinila, e $-(CH_2)_v$ piradizinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído como a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; R_{22} , R_{23} , e R_{24} em cada ocorrência, são independentemente selecionados de (C_{1-4}) alquila, (C_{2-4}) alquenila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF_3 , $=O$, $O(C_{1-4}alquila)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}alquila)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}alquila)$, $NHCO_2(C_{1-4}alquila)$, $S(C_{1-4}alquila)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}alquila)$, $N(C_{1-4}alquil)_2$, $N(C_{1-4}alquil)_3^+$, $SO_2(C_{1-4}alquila)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilenos)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}alquilenos)NH(alquila)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilenos)N(C_{1-4}alquil)_2$, e fenila opcionalmente substituída; e v é 0, 1, 2, ou 3.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável caracterizado pelo fato de que NR_4R_5 é selecionado das seguintes:







8. Composto de acordo com a reivindicação 5, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que:

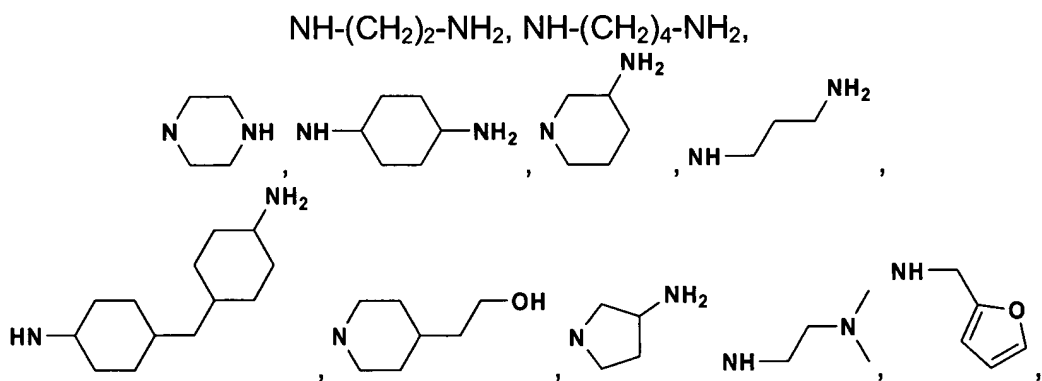
Y seja NR_6R_7 ;

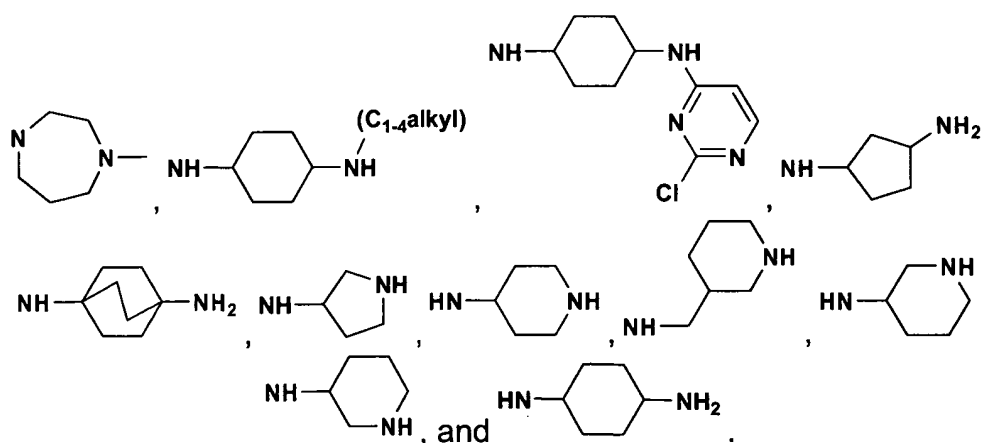
5 R_6 é selecionado de hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R_7 é selecionado de C_{1-4} alquila, ciclopentila, ciclo-hexila, biciclo[2,2,2]octila, pirrolidinila, e piperidinila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

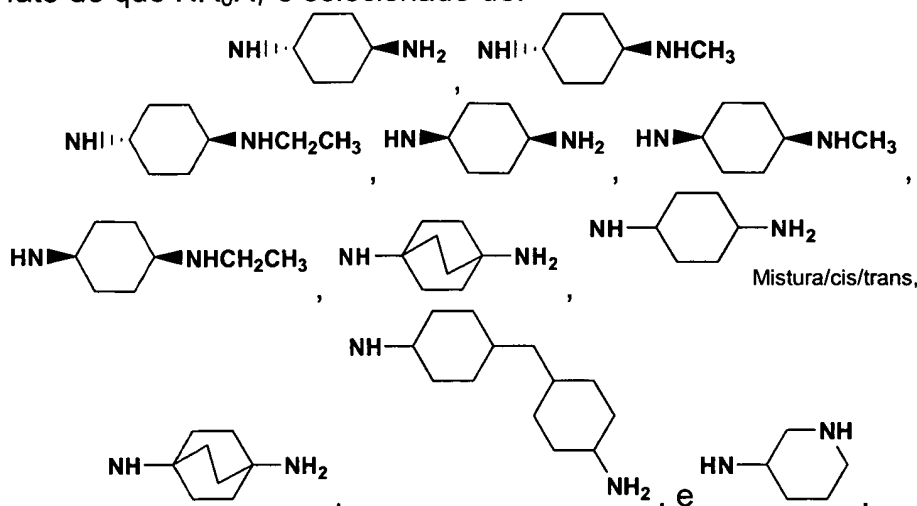
ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, ou diazepanila, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ; e T_4 , T_5 , e T_6 são independentemente selecionados de (i) C_{1-4} alquila, OH, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alquila})$, furila, e $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$, e $\text{NH}(\text{pirimidinil})$ em que a pirimidinila é substituída por halogênio; ou (ii) C_{1-4} alquila substituída por ciclo-hexila ou OH, em que a ciclo-hexila é substituída por NH_2 .

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que NR_6R_7 é selecionado das seguintes:





10. Composto de acordo com a reivindicação 8, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de que NR_6R_7 é selecionado de:



5 11. Composto de acordo com a reivindicação 5, ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que R₅ é hidrogênio e R₄ é selecionado de um anel de fenila, piridila, pirimidinila, ciclo-hexila, e piperidinila, cada anel opcionalmente substituído por um a dois grupos, T₁, e/ou T₂.

10 12. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 5, ou um e-
nantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável caracte-
rizado pelo fato de que:

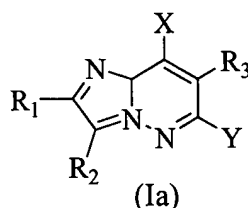
R₁ e R₂ são independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, OR₁₀, ciano, C₁₋₄alquila, CO₂R₁₀, e C(O)NR₁₀R₁₁;

15 R₃ é selecionado de (i) hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, OR₁₀, NR₁₀R₁₁,

CO₂R₁₀, e C(=O)R₁₀, (ii) C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquila substituída, cicloalquila, arila, e heteroarila; e

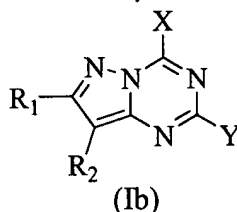
- R₁₀ e R₁₁ são independentemente selecionados de (i) hidrogênio, C₁₋₄alquila, e C₁₋₄alquila substituída; ou (ii) R₁₀ e R₁₁ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados combinam-se para formar uma heteroarila ou heterociclo de 5, 6 ou 7 membros .

13. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o composto tem a Fórmula (Ia),



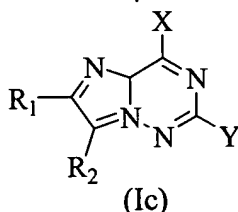
- ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, destes.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que apresenta o composto tem a Fórmula (Ib).



ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, destes.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que apresenta o composto tem a Fórmula (Ic).



ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável, destes.

16. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado dos seguintes:

(i) N⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-N⁸-[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-

- 6,8-diamina,
 N^6 -(2-aminoetil)- N^8 -(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(4-aminobutil)- N^8 -(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 7-cloro- N -(4-(etilóxi)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
 5 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(metilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 10 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(metilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(fenilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(butilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -4-bifenililimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 20 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,4-bis(metilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-((fenilmetil)óxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 25 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(propilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -piridin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 30 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -metil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-

diamina;;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -[2-(metilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,3-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

10 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -[3-(dimetilamino)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

20 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -ciclo-hexilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(ciclo-hexilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(1-metiletil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

30 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(fenilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -[(2-clorofenil)metil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-

- 6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -((4-clorofenil)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -((4-(metilóxi)fenil)metil)imidazo[1,2-
5 *b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -etilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-(metilóxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-(4-(metilóxi)fenil)etil)imidazo[1,2-
10 *b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -2-propen-1-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-metilbutil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -propilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(ciclopropilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -((3-clorofenil)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
20 6-(3-amino-1-piperidinil)-*N*-(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^6 -(3-aminopropil)- N^8 -(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(4-((4-aminociclo-hexil)metil)ciclo-hexil)- N^8 -(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-
25 *b*]piridazina-6,8-diamina;
2-(1-(8-((4-(etilóxi)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-4-piperidinil)etanol;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -1*H*-indol-5-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
30 diamina;
6-(3-amino-1-pirrolidinil)-*N*-(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-feniletíl)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-

diamina;

N-(4-(etilóxi)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina

*N*⁶-(2-(dimetilamino)etil)-*N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- 5 *N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)-*N*⁶-(2-furanilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
N-(4-(etilóxi)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;

2-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol);

- 10 *N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(3-((fenilmetil)óxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

3-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol);

4-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol);

- 15 *N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 3-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzonitrila);

4-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzonitrila);

- 20 ácido 3-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzoico);

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-1*H*-pirazol-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- 25 ácido 4-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzoico);

4-((6-(((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;;

- 30 *N*⁶-(*trans*-4-(etilamino)ciclo-hexil)-*N*⁸-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*trans*-4-(metilamino)ciclo-hexil)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-(fenilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 5 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4'-cloro-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2'-metil-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3'-cloro-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-
- 10 6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(fenilmetil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(4-morfolinil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3'-cloro-3-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1-metiletil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-butilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
- 20 diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(5,6,7,8-tetra-hidro-1-naftalenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -1-naftalenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 25 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(fenilmetil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-propilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4'-metil-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-
- 30 6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(1-metiletil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-((1-metiletil)óxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,5-bis(metilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 5 *trans*-*N*-(8-(6-metil-3,4-di-hidro-1(2*H*)-quinolinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-1,4-ciclohexanodiamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -2-naftalenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(metilsulfanil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 10 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-etilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-etilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(metilsulfanil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -9*H*-fluoren-2-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-etilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 20 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-ciclo-hexilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1,1-dimetiletil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 25 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(fenilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -3-bifenililimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-((1-metiletil)óxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 30 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 5 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-cloro-1-naftalenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -3-quinolinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,5-diclorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
- 10 diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-cloro-2-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-flúor-5-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-
- 20 6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-flúor-4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-metil-4-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 25 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-flúor-3-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-flúor-4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-((trifluorometil)óxi)fenil)imidazo[1,2-
- 30 *b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-etil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 5 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 10 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 20 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(5-metil-2-furanil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 25 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-3-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-
- 30 *N,N*-dimetilbenzenossulfonamida;
- 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzamida;

- N^6 -(*trans*-4-((2-cloro-4-pirimidinil)amino)ciclo-hexil)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(3-aminociclopentil)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(4-morfolinilsulfonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 5 3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dietilbenzamida
- 3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-metil-*N*-fenilbenzenossulfonamida
- 10 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-2-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida
- N^6 -(4-aminobiciclo[2,2,2]oct-1-il)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N*-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)metanossulfonamida;
- 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 20 Ácido 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzenossulfônico;
- 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dietilbenzenossulfonamida;
- 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-propilbenzenossulfonamida;
- 25 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-etilbenzenossulfonamida;
- 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-metilbenzenossulfonamida;
- 30 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-

- il)amino)benzenossulfonamida;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzenossulfonamida;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzamida;
 5 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzamida;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 10 6-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-indazol-3-ona;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-cloro- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(3-aminopropil)- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 20 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 25 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 30 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2,3-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 5 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3-iodofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -piridin-2-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
- 10 diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(5-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 15 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4,6-dimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -pirimidin-2-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-
- 20 *b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-etil- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-metil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 25 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,4-dimetilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-metil- N^8 -(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-metil- N^8 -[3-(metilóxi)fenil]imidazo[1,2-
- 30 *b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -bifenil-4-il-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-metil- N^8 -[4-(propilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- Ácido 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzoico;
- 5 4-((6-((4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida;
- N*-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-*N*-metilacetamida;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-etil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
- 10 diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-cloro- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]- N^6 -piperidin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]- N^6 -pirrolidin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 15 N^8 -[4-(etilóxi)fenil]- N^6 -piperidin-4-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 6-(3-amino-1-piperidinil)-*N*-(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
- N^8 -(4-(etilóxi)fenil)-7-metil- N^6 -3-piperidinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^8 -fenil- N^6 -3-piperidinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 20 6-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-*N*-[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
- N^2 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^4 -[4-(etilóxi)fenil]pirazol[1,5-*a*][1,3,5]triazina-2,4-diamina;
- Imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-2,4-diamina;, N^2 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^4 -(4-
- 25 etoxifenil)-;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(5-metil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 30 N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)-7-metil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(etilóxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(3,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 5 N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 4-((6-((*cis*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
- 10 diamina;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4,6-dimetil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 15 N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-metil- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-
- 20 *b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)-7-metil- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- 25 *N*-(6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzamida;
- 1-(6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-3-fenilureia;
- N,N*-bis(4-*trans*-aminociclo-hexil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-etiloxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-
- 30 *b*]piridazina-6,8-diamina;
- N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

- N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 5 (2-(4-piridinil)etil)benzamida
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(2-furanilmetil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)benzamida;
 10 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(3-piridinilmetil)benzamida;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-((4-fenil-1-piperidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-
 15 *b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(1-piperidinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(fenilmetil)benzamida;
 20 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(3-(metilóxi)fenil)benzamida;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-((3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 25 fenilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)benzamida;
 30 N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)- N^8 -(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-

- metil-*N*-(2-(2-piridinil)etil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dietilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 5 ciclopropilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 (ciclo-hexilmetil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 3-piridinilbenzamida;
 10 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 (1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 15 fenilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 ciclo-hexilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-
 (4-piridinilmetil)benzamida;
 20 1-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-
 il)amino)fenil)-3-fenilureia;
 1-(4-((6-((*cis*-4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-
 il)amino)fenil)-3-fenilureia;
 1-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-
 25 il)amino)fenil)-3-fenilureia;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-
 il)amino)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-
 fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida
 30 *N*-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-
 2-etilfenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-

- il)amino)fenil)benzamida;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)acetamida;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol;
 5 *N*-(4-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida;
 1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenil)-2-oxo-3-piperidinacarboxamida;
 10 1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida;
 6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-8-((4-(etilóxi)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila;
 6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-8-(fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila;
 15 6-((4-*trans*-aminociclo-hexil)amino)-7-metil-8-(fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila;
 6-((*trans*)-4-aminociclo-hexilamino)-7-etil-8-(fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila;
 20 6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-8-anilino-7-isopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 25 *N*⁶-(*trans*-4-aminociclo-hexil)-*N*⁸-(4-(etilóxi)fenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
N-(6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzenossulfonamida;
 30 6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)óxi)-8-anilinoimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrila;
 6-((*trans*-4-aminociclo-hexil)amino)-8-anilinoimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-

carboxamida;

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-etil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina; e

N^6 -(*trans*-4-aminociclo-hexil)-7-etil- N^8 -[4-(etilóxi)fenil]imidazo[1,2-

5 *b*]piridazina-6,8-diamina;

ii) ou um enantiômero, diastereômero, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes (i).

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos como definidos na reivindicação 1 ou
10 16 e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

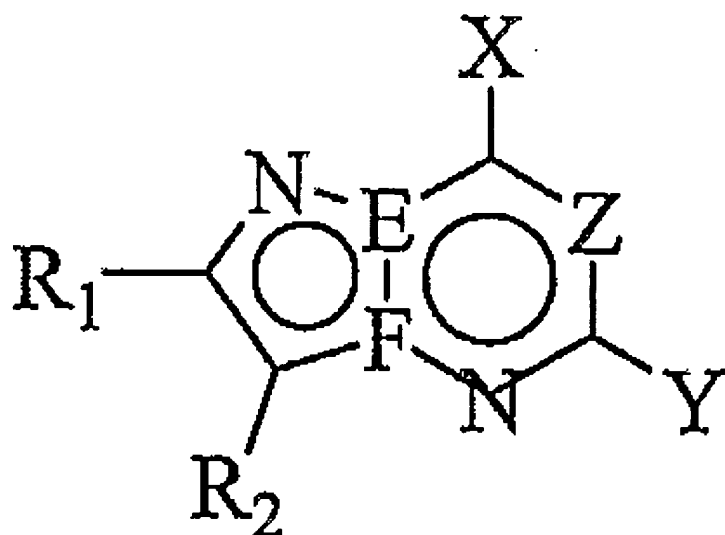
18. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 16, caracterizado pelo fato de que que é usado no preparo de uma composição farmacêutica para tratar de pancreatite (aguda ou crônica), asma, alergias, síndrome de angústia respiratória de adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica, glomerulonefrite, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, tiroidite crônica, doença de Graves, gastrite autoimune, diabetes, anemia hemolítica autoimune, neutropenia autoimune, trombocitopenia, dermatite atópica, hepatite ativa crônica, miastenia grave, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn,
15 psoríase, doença do enxerto versus hospedeiro, reação inflamatória induzida por endotoxina, tuberculose, aterosclerose, degeneração muscular, caquexia, artrite psoriática, Síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite de rubéola, sinovite aguda, doença de célula β pancreática; doenças caracterizadas por infiltração de neutrófilo maciço; espondilite reumatoide, artrite
20 gotosa e outras condições artrídicas, malária cerebral, doença inflamatória pulmonar crônica, silicose, sarcoisose pulmonar, doença de absorção óssea, rejeição a aloenxertos, febre e mialgias devido à infecção, caquexia secundária à infecção, formação de meloide, formação de tecido cicatricial, colite ulcerativa, pirese, influenza, osteoporose, osteoartrite, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica, melanoma metastática, Sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, sepse, choque séptico, e Shigelose; do-
25 ença de Alzheimer, doença de parkinson, isquemias cerebrais ou doenças

neurodegenerativas causadas por lesão traumática; distúrbios angiogênicos incluindo tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis; infecção por hepatite aguda (incluindo hepatite A, hepatite B e hepatite C), Infecção por HIV e Rinite CMV, AIDS, ARC ou malignidade, e herpes; acidente vascular cerebral, isquemia miocárdica, isquemia em acidente vascular cerebral e ataques cardíacos, hipóxia de órgão, hiperplasia vascular, dano de reperfusão cardíaca e renal, trombose, hipertrofia cardíaca, agregação de plaqueta induzida por trombina, síndrome de choque tóxico e/ou endotoxemia, condições associadas com prostaglandina endoperoxidase sintase-2, edema, analgesia, dor neuromuscular, cefaleia, dor causada por câncer, dor dental, dor de artrite, vírus da anemia infecciosa equina; vírus da imunodeficiência felina, vírus da imunodeficiência bovina, vírus da imunodeficiência canina, e pênfigo vulgar.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a condição é selecionada de Crohn e colite ulcerativa, rejeição a aloenxerto, artrite reumatoide, psoríase, espondilite ancilosante, artrite psoriática, e pênfigo vulgar.

20. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a condição é selecionada de dano de reperfusão de isquemia, incluindo danos de reperfusões de isquemia cerebral que surgem de acidente cerebral e danos de reperfusão de isquemia cardíaca que surgem de infarto do miocárdio.

21. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a condição é mieloma múltiplo.

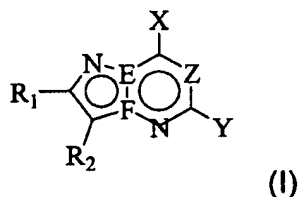


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS ÚTEIS COMO MODULADORES DE QUINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS".

5 A presente invenção refere-se a compostos tendo a Fórmula (I),



e enantiômeros, e diastereômeros, sais e hidratos farmaceuticamente aceitáveis destes, que são úteis como moduladores de quinase, incluindo modulação de MK2, em que um de E e F é um átomo de nitrogênio e o outro de E e F é um átomo de carbono, Z é N ou CR₃, e R₁, R₂, R₃, X e I são como definidos aqui.

10