

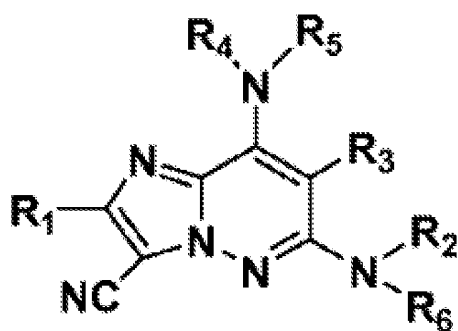
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2009.10.08	(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O. BOX 4000 PRINCETON NJ 08543-4000 US
(30) Prioridade(s): 2008.10.09 US 104045 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.08.03	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.07.03 182/2013	(72) Inventor(es): BRIAN FINK US LIBING CHEN US ASHVINIKUMAR GAVAI US LIQI HE US SOONG-HOON KIM US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **IMIDAZOPIRIDAZINOCARBONITRILOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE QUINASES**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) E OS SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS. AS IMIDAZOPIRIDAZINAS DE FÓRMULA (I) INIBEM A ACTIVIDADE DE PROTEÍNAS QUINASES, O QUE AS TORNA ÚTEIS COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS.

RESUMO**"IMIDAZOPIRIDAZINOCARBONITRILOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE
QUINASES"****(I)**

A invenção proporciona compostos de Fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. As imidazopiridazinas de Fórmula (I) inibem a actividade de proteínas quinases, o que as torna úteis como agentes anticancerígenos.

DESCRIÇÃO

"IMIDAZOPIRIDAZINOCARBONITRILOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE QUINASES"

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a novos compostos de imidazopiridazina substituídas úteis como inibidores de proteínas quinases. A invenção também se refere a compostos para utilização no tratamento de doenças proliferativas e outros tipo de doenças e a composições farmacêuticas contendo os compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a compostos heterocíclicos condensados que inibem enzimas proteínas quinases, a composições que contêm compostos inibidores de proteínas quinases e a métodos de utilização de enzimas proteínas quinases para o tratamento de doenças que são caracterizadas por uma sobre-expressão ou sobre-regulação de proteínas quinases. As proteínas quinases medeiam a transdução dos sinais intracelulares. Fazem-no efectuando uma transferência de fosforilo de um trifosfato de nucleosido para um aceitador de proteína que está envolvido numa via de sinalização. Há várias quinases e vias através das quais os

estímulos extracelulares e outros fazem com que uma variedade de respostas celulares ocorra no interior da célula. Um estímulo extracelular pode efectuar uma ou mais respostas celulares relacionadas com o crescimento, migração, diferenciação celular, secreção de hormonas, activação de factores de transcrição, contracção muscular, metabolismo da glucose, controlo da síntese de proteínas e regulação do ciclo celular.

Muitas doenças estão associadas a respostas celulares anormais desencadeadas por eventos mediados por proteínas quinases. Estas doenças incluem doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças neurológicas e neurodegenerativas, cancro, doenças cardiovasculares, alergias e asma, doença de Alzheimer ou doenças relacionadas com hormonas. Por conseguinte, tem havido um esforço substancial em química medicinal para encontrar inibidores de proteínas quinases que sejam eficazes como agentes terapêuticos.

As serina/treonina quinases são uma classe de proteínas quinases que estão entre os alvos de fármacos mais promissores para futuros inibidores de pequenas moléculas. A inibição das serina/treonina quinases tem probabilidade de ter relevância para o tratamento do cancro, diabetes e uma variedade de doenças inflamatórias. O desenvolvimento bem sucedido de GLEEVEC® como um inibidor da proteína quinase Bcr/Abl forneceu mais provas de que as proteínas quinases incluindo a proteína quinase CK2 são

alvos terapêuticos válidos para potenciais terapêuticas do cancro.

A proteína quinase CK2 (anteriormente conhecida como caseína quinase II) é uma serina/treonina quinase altamente conservada. A proteína quinase CK2 está distribuída de forma ubíqua e é constitutivamente activa em eucariotas. Nos mamíferos, a enzima existe em duas formas isozímicas devido a variações nas subunidades catalíticas da enzima. A holoenzima CK2 é um complexo heterotetramérico constituído por duas subunidades α (CK2A1) ou subunidades α' (CK2A2) catalíticas e duas subunidades β reguladoras. A formação de complexos de CK2 contendo as subunidades catalíticas requer a dimerização das subunidades reguladoras β . CK2 interactua com uma variedade de proteínas celulares e foi implicada na replicação celular, como a proliferação e diferenciação celular, sobrevivência celular e tumorigénese. No que se refere à tumorigénese, proteína quinase CK2 foi implicada em tumores do rim (Stalter et al., "Asymmetric expression of protein kinase CK2 subunits in human kidney tumors", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 202:141-147 (1994)), tumores da glândula mamária (Landesman-Bollag et al., "Protein kinase CK2 in mammary gland tumorigenesis", *Oncology*, 20:3247-3257 (2001)), carcinoma do pulmão (Daya-Makin et al., "Activation of a tumor-associated protein kinase (p40TAK) and casein kinase II in human squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the lung", *Cancer Res.*, 54:2262-2268 (1994)), carcinoma da cabeça e pescoço (Faust et al., "Antisense oligonucleotides

against protein kinase CK2- α inhibit growth of squamous cell carcinoma of the head and neck in vitro", *Head Neck*, 22:341-346 (2000)) e cancro da próstata (Wang et al., "Role of protein kinase CK2 in the regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells", *Cancer Res.*, 66:2242-2249. (2006)).

Os inibidores de proteínas quinases são muito procurados e foram descritos compostos de moléculas pequenas capazes de modular proteínas quinases. Por exemplo, pirazolotriazinas como inibidores da quinase CK2 foram descritos em Nie et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17:4191-4195 (2007); 18:619-623 (2008)) e imidazopiridazinas como moduladores de quinase IRAK foram descritos na Publicação PCT WO 2008/030579. Além disso, certos compostos de imidazopiridazina foram descritos no WO 2007/038314, publicado em 5 de Abril de 2007, WO 2008/0045536, publicado em 21 de Fevereiro de 2008, ambos da presente requerente. A presente invenção refere-se a uma nova classe de imidazopiridazinocarbonitrilos que se verificou serem inibidores eficazes de proteínas quinases, particularmente da quinase CK2. Estes novos compostos são proporcionados para serem úteis como fármacos, com valores de estabilidade, biodisponibilidade, índice terapêutico e toxicidade desejáveis que são importantes para a sua aptidão como produtos farmacêuticos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção é dirigida a compostos heterocíclicos condensados de Fórmulas (I)-(X) ou os seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou pró-fármacos, que inibem enzimas proteínas quinases, especialmente a proteína quinase CK2 para o tratamento do cancro.

A presente invenção também proporciona processos e intermediários para a preparação dos compostos da presente invenção ou dos seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos.

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou dos seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos.

A presente invenção também proporciona uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou dos seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos para utilização na inibição da actividade de proteína quinase CK2.

A presente invenção também proporciona uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos

compostos da presente invenção ou dos seus estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos para utilização na inibição da angiogénese ou tratamento de cancros.

A presente invenção também proporciona os compostos da presente invenção ou os seus estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos para utilização em terapêutica.

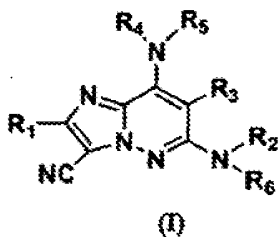
A presente invenção também proporciona a utilização dos compostos da presente invenção ou dos seus estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos na preparação de um medicamento para o tratamento de cancro num doente ser humano, particularmente um cancro receptivo a tratamento através da inibição da enzima CK2.

Estas e outras características da invenção vão ser apresentados em forma expandida à medida que continua a descrição.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona novos compostos de imidazopiridazina úteis como agentes terapêuticos, composições farmacêuticas que utilizam esses compostos novos e esses compostos para utilização em terapêutica.

De acordo com a invenção, descreve-se compostos de Fórmula (I) incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos,



em que

R_1 é seleccionado de H, F, Cl, Br, CN e C_{1-6} alquilo;

R_2 é seleccionado de arilo substituído com 0-5 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-5 R_{2a} ;

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, NO_2 , $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CR_{2b}R_{2c})_r-C_{3-6}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CR_{2b}R_{2c})_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

R_{2b} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ;

R_{2c} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ;

R_3 é seleccionado de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$ e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$,

- (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d,
 - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b, - (CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a,
 - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b,
 - (CR_{4b}R_{4c})S(O)₂NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)₂NR_aR_a,
 - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)₂R_c, - (CR_{4b}R_{4c})_r-C₃₋₆carbociclilo substituído
 com 0-5 R_{4a}, - (CR_{4b}R_{4c})_r-heterociclilo substituído com 0-5
 R_{4a};

R_{4a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
 de F, Cl, Br, C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e, C₂₋₆
 alcenilo, C₂₋₆alcinilo, NO₂, =O, CN, -SO₃H, -S(O)_pR_c,
 -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d,
 -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a,
 C₃₋₆cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R_{4b}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
 de H e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R_{4c}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
 de H e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R₅ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído
 com 0-5 R_e;

R₆ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído
 com 0-5 R_e;

R_a, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
 H, CN, C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e, C₂₋₆alcenilo
 substituído com 0-5 R_e, C₂₋₆alcinilo substituído com 0-5 R_e,
 -(CH₂)_r-C₃₋₁₀carbociclilo substituído com 0-5 R_e e
 -(CH₂)_r-heterociclilo substituído com 0-5 R_e; ou R_a e R_a
 conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos
 ligados formam um anel heterocíclico substituído com 0-5
 R_e;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

R_c , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-5 R_e ,

C_{3-6} carbociclilo e heterociclilo;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e , e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_f , C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$, SH, e $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

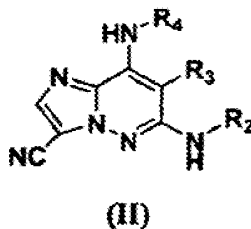
R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo e fenilo, ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um nel heterocíclico;

p, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1 e 2; e

r, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2, 3 e 4.

Noutro aspecto, descreve-se compostos de Fórmula (II), incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros,

tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos,



em que

R_2 é seleccionado de arilo substituído com 0-4 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-4 R_{2a} , em que o referido heteroarilo compreende átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, e S(O)_p;

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, - (CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, - (CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂NR_aR_a, -NR₂S(O)₂R_c, C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e, - (CR_{2b}R_{2c})_r-C₃₋₆carbociclilo substituído com 0-3 R_e e - (CR_{2b}R_{2c})_r-heterociclilo substituído com 0-3 R_e;

R_{2b} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄alquilo;

R_{2c} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄ alquilo;

R_4 é seleccionado de H, C₁₋₄alquilo substituído com 0-5 R_e, - (CR_{4b}R_{4c})_rOR_b, - (CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b, - (CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)₂R_c, - (CR_{4b}R_{4c})_r-C₃₋₆carbociclilo substituído com 0-4 R_{4a}, - (CR_{4b}R_{4c})_r-heterociclilo substituído com 0-4 R_{4a};

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-3 R_e , $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R_{4b} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo;

R_{4c} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo; e

r , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

Noutra forma de realização, descreve-se compostos, incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmacêuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos, em que

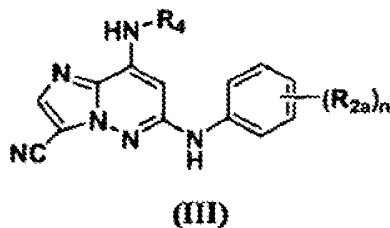
R_2 é seleccionado de arilo monocíclico com 4 a 7 membros ou bicíclico com 8 a 12 membros substituído com 1-4 R_{2a} e heteroarilo monocíclico com 4 a 7 membros ou bicíclico com 8 a 12 membros substituído com 0-4 R_{2a} ;

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)ORY$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$ ou C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ carbociclilo substituído com 0-3 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-5 R_e ,
 $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$,
 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$,
 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$,
 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com
 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -
 heterociclilo substituído com 0-3 R_e ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
 de C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$,
 $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$,
 $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$,
 C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo.

Noutra forma de realização, descreve-se compostos
 de fórmula (III) incluindo os seus enantiómeros, diastere-
 ómeros, tautómeros, sais farmacêuticamente aceitáveis, hi-
 dratos ou solvatos,



em que

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
 de H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$,
 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$,
 $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$,
 $-NHS(O)_2R_c$ ou C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$
 carbociclilo substituído com 0-3 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo
 substituído com 0-3 R_e ;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-SR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} ciclo-alquilo, heterociclilo e arilo;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, CN, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico substituído com 0-5 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

R_c , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{3-6} carbociclilo e heterociclilo;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_f , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$, SH e $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-5} alquilo e fenilo, ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico; e

n, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2, 3 e 4.

Noutra forma de realização, descreve-se compostos de Fórmula (III), incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmacêuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos, em que

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , arilo substituído com 0-3 R_{4a} , heterociclilo monocíclico não aromático com 4, 5 ou 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} e heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, CN, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ; ou R_a e R_a xonjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico monocíclico substituído com 0-3 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de

H e C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e e heterociclilo;
 R_c, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e e heterociclilo;
 R_d, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀carbo-ciclilo substituído com 0-3 R_e e -(CH₂)_r-heterociclilo substituído com 0-3 R_e;
 R_e, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C₁₋₄ alquilo substituído com 0-4 R_f, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOC₁₋₅ alquilo, -(CH₂)_rOH, SH e -(CH₂)_rNR_fR_f;
 R_f, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄ alquilo ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico.

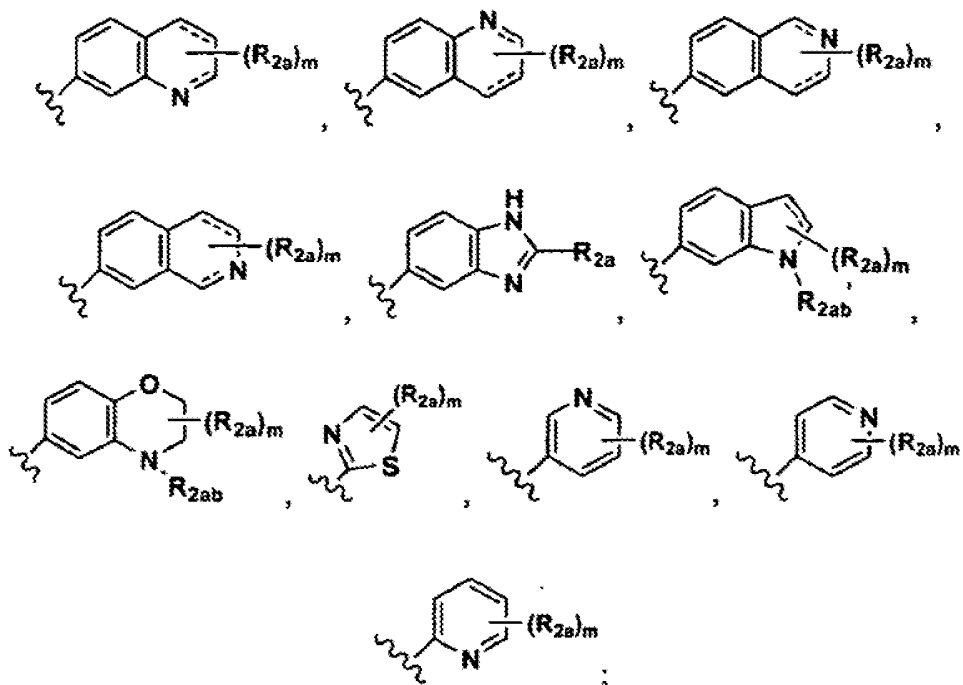
Noutra forma de realização, descreve-se compostos de Fórmula (III) incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos, em que

R_{2a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, CN, =O, O-C₁₋₄alquilo substituído com 0-3 R_e, -O(CH₂)_rNR_aC₁₋₄alkyl-O-(CH₂)_rOC₁₋₄alquilo, -O(CH₂)_r-heterociclilo, -S(O)₂C₁₋₄alquilo, -C(=O)C₁₋₄alquilo, -NH₂, -N(C₁₋₄alquilo)₂, -NHCN, -NR_a(CH₂)_rNR_aC₁₋₄alquilo, -NR_a(CH₂)_rOC₁₋₄alquilo, -NH(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_rC(=O)NH₂, -C(=O)NH-heterociclilo, -C(=O)NH(CH₂)_rN(C₁₋₄alquilo)₂, -C(=O)-heterociclilo, -NHC(=O)C₁₋₄alquilo, -NHC(=O)OC₁₋₄alquilo, -NHC(=O)NHC₁₋₄alquilo, C(=O)OC₁₋₄al-

quilo, $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH$ -heterociclilo, $-S(O)_2NHC_{1-4}$ alquilo, $-S(O)_2$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e , $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquilo, CF_3 , $-(CH_2)_rOH$, C_{3-6} carbociclilo substituído com 0-3 R_e , heterociclilo não aromático substituído com 0-3 R_e e heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído com 0-3 R_e .

Noutra forma de realização, descreve-se compostos de Fórmula (II) incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos, em que

R_2 é seleccionado de



---- representa uma ligação opcional;

R_{2ab} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente

C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $C(=O)OR_b$ e m , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

Noutra forma de realização, descreve-se compostos de Fórmula (II) incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos, em que

R_4 é seleccionado de H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} .

Noutra forma de realização, descreve-se compostos de Fórmula (II), incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos, em que

R_2 é seleccionado de fenilo substituído com 1-3 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-3 R_{2a} ,

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_2R_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , heterociclo não aromático substituído com 0-3 R_e e heteroarilo substituído com 0-3 R_e ;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-C_{3-6}$ Cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , arilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo monocíclico saturado com 4 a 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CH_2)_r$ -heteroarilo com 5 a 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-OR_b$ e $C(=O)NR_aR_a$;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, CN, C_{1-4} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico que tem 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S e substituído com 0-3 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e e heterociclilo;

R_c , em cada ocorrência, é independentemente C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e ;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e ;

R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-4} alquilo substituído com 0-4 R_f , F, Cl, Br, =O,

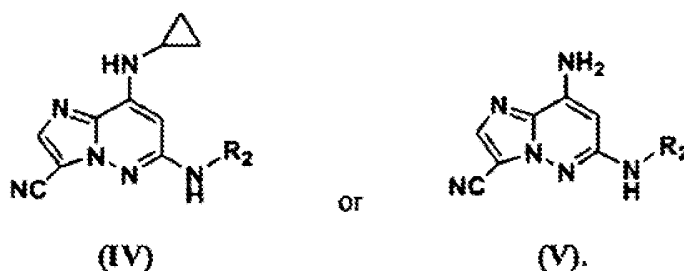
$-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$ e $-(CH_2)_rNR_fR_f$; e

R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H and C_{1-3} alquilo ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico;

r , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3; e

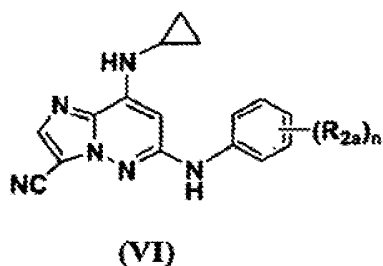
m , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

Noutra forma de realização, descreve-se compostos de Fórmulas (IV) e (V), incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos,

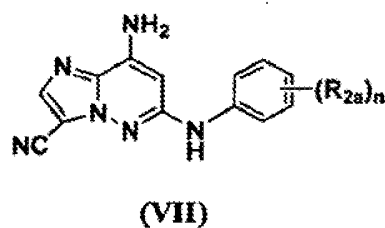


Noutra forma de realização dos compostos de Fórmulas (I) e (II), R₂ é heteroarilo seleccionado de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolinilo, di-hidroquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo e benzodioxano, cada um dos quais está substituído com 0-4 R_{2a}.

Noutra forma de realização, descreve-se compostos de Fórmula (VI) ou (VII), incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos,



or



em que

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, ou C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ carbociclilo substituído com 0-3 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, CN, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico monocíclico substituído com 0-3 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , e heterociclilo;

R_c , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , C_{2-4} alcenilo substituído com 0-3 R_e , e C_{2-4} alcinilo substituído com 0-3 R_e ;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-3 R_e , e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ;

R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de

C_{1-4} alquilo substituído com 0-4 R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$, SH e $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
 R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico;
 n , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2, 3 e 4; e
 r , em cada ocorrência é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

Noutra forma de realização dos compostos de Fórmulas (VI) e (VII), R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, CN, $=O$, $O-C_{1-4}$ alquilo substituído com 0-3 R_e , $-O(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$ alquil- $O-(CH_2)_rOC_{1-4}$ alquilo, $-O(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-S(O)_2C_{1-4}$ alquilo, $-C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-NH_2$, $-N(C_{1-4}alquilo)_2$, $-NHCN$, $-NR_a(CH_2)_rNR_aC_{1-4}$ alquilo, $-NR_a(CH_2)_rOC_{1-4}$ alquilo, $-NH(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_rC(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -heterociclilo, $-C(=O)NH(CH_2)_rN(C_{1-4}alquilo)_2$, $-C(=O)$ -heterociclilo, $-NHC(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-NHC(=O)NHC_{1-4}$ alquilo, $C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH$ -heterociclilo, $-S(O)_2NHC_{1-4}$ alquilo, $-S(O)_2$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e , $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquilo, CF_3 , $-(CH_2)_rOH$, C_{3-6} carbociclilo substituído com 0-3 R_e , heterociclilo não aromático substituído com 0-3 R_e , e heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído com 0-3 R_e .

Noutra forma de realização dos compostos de Fórmula (I),

R₁ é H;

R₂ é seleccionado de fenilo substituído com 1-4 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-4 R_{2a};

R_{2a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂NR_aR_a, -NR₂S(O)₂R_c, C₁₋₆ alquilo substituído com 0-3 R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₆ carbociclilo substituído com 0-3 R_e, r-(CH₂)_r-heterociclilo substituído com 0-3 R_e;

R₃ é seleccionado de H and C₁₋₄alquilo;

R₄ é seleccionado de H, C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e, -(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b, -(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a, -(CR_{4b}R_{4c})_r-C₃₋₆cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a}, -(CR_{4b}R_{4c})_r-arilo substituído com 0-3 R_{4a}, e -(CR_{4b}R_{4c})_r-heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a};

R_{4a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, CN, C₁₋₆ alquilo substituído com 0-3 R_e, -OR_b, e C(=O)NR_aR_a;

R_{4b}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄alquilo;

R_{4c}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄alquilo;

R₅ é H;

R₆ é H;

R_a, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, CN, C₁₋₆ alquilo substituído com 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo substituído com 0-3 R_e; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um

anel heterocíclico tendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, e substituído com 0-3 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , e heterociclilo;

R_c , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-3 R_e , e C_{2-6} alcinilo substituído com 0-3 R_e ;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-3 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-3 R_e , e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ;

R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-4} alquilo substituído com 0-4 R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$, SH e $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

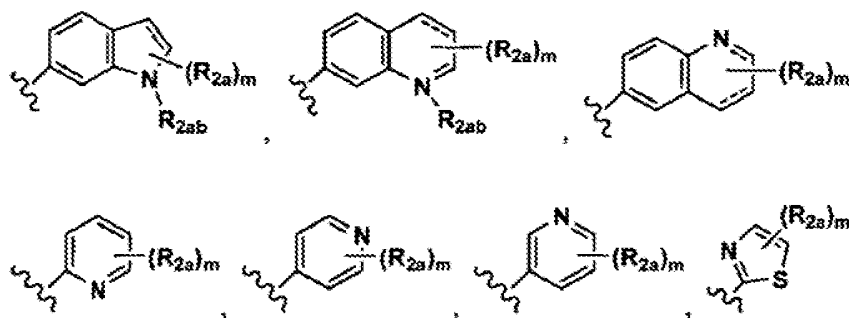
R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico;

p, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1 e 2; e

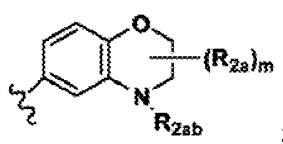
r, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

Noutra forma de realização dos compostos de Fórmula (I),

R_2 é seleccionado de fenilo substituído com 1-3 R_{2a} e



e



---- representa uma ligação opcional;

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)₂R_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_d, -NHC(=O)OR_b, -NHC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, C₁₋₆alquilo substituído com 0-3 R_e, heterociclilo não aromático substituído com 0-3 R_e, e heteroarilo substituído com 0-3 R_e;

R_{2ab} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, C(=O)OR_b;

R₄ é seleccionado de H, C₁₋₆alquilo substituído com 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b-C₃₋₆ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a}, arilo substituído com 0-3 R_{4a}, -(CH₂)_r-4-heterociclilo monocíclico saturado com 4 a 6 membros substituído com 0-3 R_{4a}, e -(CH₂)_r-heteroarilo com 5 a 6 membros substituído com 0-3 R_{4a};

R_{4a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente

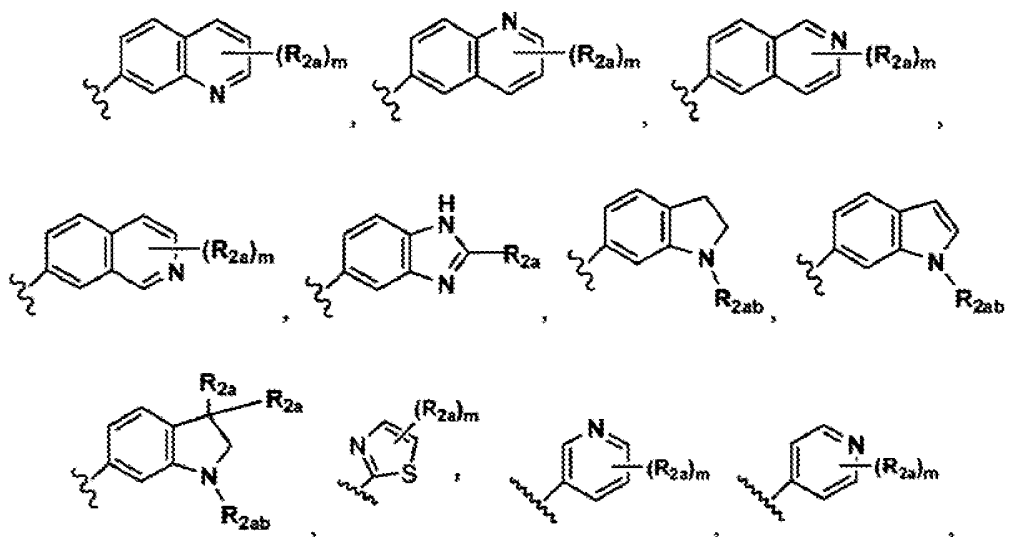
de C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-OR_b$ e $C(=O)NR_aR_a$;
 R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
H, CN, C_{1-4} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -hete-
rociclilo substituído com 0-3 R_e ; ou R_a e R_a conjuntamente
com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um
anel heterocíclico, tendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados
de N, O, S, e substituído com 0-3 R_e ;
 R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e e heterociclilo;
 R_c , em cada ocorrência, é independentemente C_{1-4} alquilo
substituído com 0-3 R_e ;
 R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
H e C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e ;
 R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
 C_{1-4} alquilo substituído com 0-4 R_f , F, Cl, Br, =O,
 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$ e $-(CH_2)_rNR_fR_f$; e
 R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
H e C_{1-3} alquilo ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de
azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel
heterocíclico;
 r , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
zero, 1, 2 e 3; e
 m , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
zero, 1, 2 e 3.

Ainda noutra forma de realização, R_2 está subs-
tituído com 1-5 R_{2a} e é seleccionado de fenilo e naftilo.

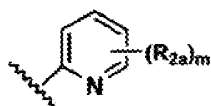
Noutra forma de realização, R_2 está substituído

com 0-5 R_{2a} e é heteroarilo seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo e tetra-hidroisoquinolinilo.

Noutra forma de realização, R_2 é seleccionado de



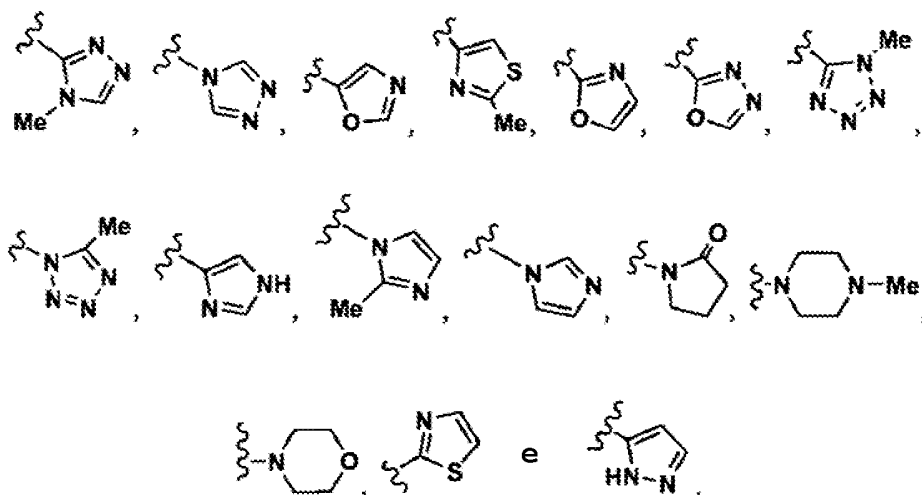
e



Noutra forma de realização, R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CF}_3$, CN, NO_2 , CH_3 , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$,

$C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$,
 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(=O)$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_x$ -heterociclilo com 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O e $S(O)_p$, em que o referido heterociclilo está substituído com 0-5 R_e . Exemplos não limitativos do heterociclilo incluem pirrolidina, imidazole, pirazole, oxazole, oxadiazole, tiazole, triazole, tetrazole, piperazina, piperidina e morfolina.

Noutra forma de realização, R_{2a} está substituído com 0-2 R_e e é seleccionado de:



Noutra forma de realização, R_3 é seleccionado de H, F, Cl, Br, CN, $-OR_b$, $-NR_aR_a$ e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e .

Noutra forma de realização, R_3 é seleccionado de H e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e .

Noutra forma de realização, R_3 é H.

Noutra forma de realização, R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CR_{4b}R_{4c})_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} , e $-(CR_{4b}R_{4c})_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} ;

Noutra forma de realização, R_4 é seleccionado de $-(CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH_2)OR_b$, $-(CH(CH_3)CH_2)OR_b$, $-(C(CH_3)_2CH_2)OR_b$, $-(CH_2CH(CH_3))OR_b$, $-(CH_2C(CH_3)_2)OR_b$, $-(CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH_2)NR_aR_a$, $-CH(CH_3)CH_2NR_aR_a$, $-(C(CH_3)_2CH_2)NR_aR_a$, $-(CH_2CH(CH_3))NR_aR_a$ e $-(CH_2C(CH_3)_2)NR_aR_a$, em que R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e ; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico seleccionado de imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo e triazolilo.

Noutra forma de realização, R_4 está substituído com 0-3 R_{4a} e é seleccionado de fenilo, naftilo, bifenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo.

Noutra forma de realização, R_4 é $-(CH_2)_{0-2}$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} , em que o referido heterociclilo é seleccionado de azetidínilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidínilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo e tetra-hidroisoquinolinilo.

Noutra forma de realização, R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcínilo, NO_2 , OH, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo.

Todos os aspectos dos compostos, incluindo as definições das variáveis individuais, podem ser combinados com outros aspectos para formar compostos adicionais. Por exemplo, numa forma de realização de Fórmula (I), R_1 é hidrogénio e R_3 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo substituído com 0-5 R_e . Noutra forma de realização, R_1 pode ser hidrogénio e R_3 pode ser OR_b , $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-NHC(=O)R_d$ ou $-NHC(=O)OR_b$. Ainda noutra forma de realização, R_1 é hidrogénio e R_3 , R_5 e R_6 são todos hidrogénio.

Em certas formas de realização, a presente

invenção inclui compostos de Fórmula (I), ou os seus estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos, em que:

R_1 é H;

R_2 está substituído com 0-5 R_{2a} e é seleccionado de fenilo e naftilo;

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, CN, NO_2 , CH_3 , $-OH$, $-OCH_3$, NH_2 , $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(=O)$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclico com 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, e $S(O)_p$, em que o referido heterociclilo está substituído com 0-5 R_e . Exemplos não limitativos do heterociclilo incluem pirrolidina, imidazole, pirazole, oxazole, oxadiazole, tiazole, triazole, tetrazole, piperazina, piperidina e morfolina;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CR_{4b}R_{4c})_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CR_{4b}R_{4c})_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, NO_2 , $=O$, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_eC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R₅ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R₆ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e.

Em certas formas de realização, a presente invenção inclui compostos de Fórmula (I), ou os seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos, em que:

R₁ é H;

R₂ está substituído com 0-5 R_{2a} e é heteroarilo seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

R_{2a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, CN, NO₂, CH₃, -OH, -OCH₃, NH₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -NHC(=O)CH(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₂CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHS(O)₂NH₂, -C(=O)-heterociclilo substituído com 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterocíclico com 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, e S(O)_p, em que o referido heterociclilo está substituído com 0-5 R_e;

R₃ é seleccionado de H, F, Cl, Br, CN, -OR_b, -NR_aR_a e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CR_{4b}R_{4c})_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CR_{4b}R_{4c})_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, NO_2 , $=O$, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_eC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R_5 é seleccionado de hidrogénio e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ;

R_6 é seleccionado de hidrogénio e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e .

Em certas formas de realização, a presente invenção inclui compostos de Fórmula (I), ou os seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos, em que:

R_1 é H;

R_2 é seleccionado de arilo substituído com 0-4 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-4 R_{2a} ;

R_{2a} , em cada ocorrência e quando a valência permite, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2 , CH_3 , $-OH$, $-OCH_3$, NH_2 , $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$,

-N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHS(O)₂NH₂, -C(=O)-heterociclilo substituído com 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo com 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, e S(O)_p, em que o referido heterociclilo está substituído com 0-5 R_e;

R₄ é seleccionado de -(CH₂)OR_b, -(CH₂CH₂)OR_b, -(CH(CH₃)-CH₂)OR_b, -(C(CH₃)₂CH₂)OR_b, -(CH₂CH(CH₃))OR_b, -(CH₂C(CH₃)₂)OR_b, -(CH₂)NR_aR_a, -(CH₂CH₂)NR_aR_a, -(CH(CH₃)CH₂)NR_aR_a, -(C(CH₃)₂-CH₂)NR_aR_a, -(CH₂CH(CH₃))NR_aR_a, e -(CH₂C(CH₃)₂)NR_aR_a, em que R_a, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₆ alquilo substituído com 0-3 R_e; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico seleccionado de imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínio, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxdiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo e triazolilo; R_{4a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e, C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, NO₂, OH, CN, -SO₃H, -S(O)_pR_c, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R₅ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R₆ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e.

Em certas formas de realização, a presente invenção inclui compostos de Fórmula (I), ou os seus estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos, em que:

R_1 é H;

R_2 é seleccionado de arilo substituído com 0-4 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-4 R_{2a} ;

R_{2a} , em cada ocorrência e quando a valência permite, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, CN, NO_2 , CH_3 , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo com 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O e $\text{S}(\text{O})_p$, em que o referido heterociclilo está substituído com 0-5 R_e ;

R_4 está substituído com 0-3 R_{4a} e é seleccionado de fenilo, naftilo, bifenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, NO_2 , $=\text{O}$, CN, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R₅ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R₆ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e.

Noutras formas de realização, a presente invenção inclui compostos de Fórmula (I), ou os seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos, em que:

R₂ é seleccionado de arilo substituído com 0-4 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-4 R_{2a};

R_{2a}, em cada ocorrência e quando a valência permite, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, -CF₃, CN, NO₂, CH₃, -OH, -OCH₃, NH₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -NHC(=O)CH(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₂CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHS(O)₂NH₂, -C(=O)-heterociclilo substituído com 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo com 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O e S(O)_p, em que o referido heterociclilo está substituído com 0-5 R_e;

R₄ é -(CH₂)₀₋₂-heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a}, em que o referido heterociclilo é seleccionado de azetidinilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo,

benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo e tetra-hidroisoquinolinilo; R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, NO_2 , OH, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo; R_5 é seleccionado de hidrogénio e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ; R_6 é seleccionado de hidrogénio e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e .

Noutras formas de realização, a presente invenção inclui compostos de Fórmula (I), ou os seus estereoisómeros, tautómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos, em que:

R_2 é seleccionado de arilo substituído com 0-4 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-4 R_{2a} ; R_{2a} , em cada ocorrência e quando a valência permite, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, $-CF_3$, CN, NO_2 , CH_3 , $-OH$, $-OCH_3$, NH_2 , $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(=O)$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo com 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selec-

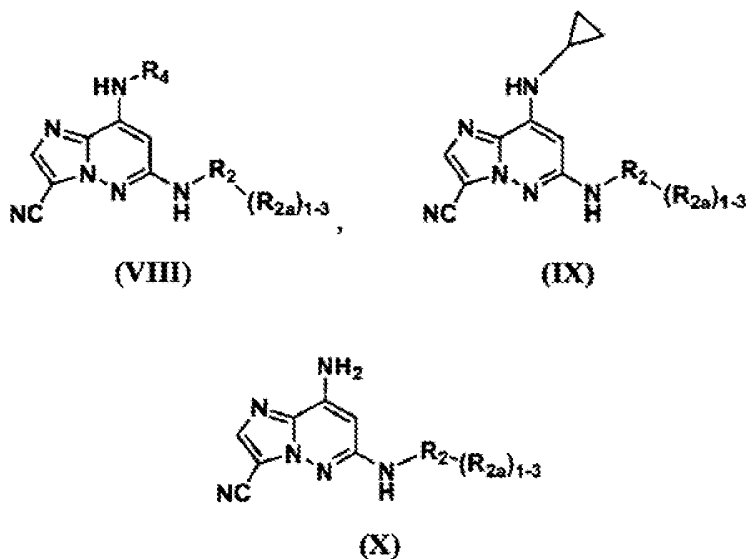
cionados de N, O e S(O)_p, em que o referido heterociclilo está substituído com 0-5 R_e;

R₄ é -(CH₂)₀₋₂-heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a}, em que o referido heterociclilo é seleccionado de azetidinilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo e tetra-hidroisoquinolinilo; R_{4a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e, C₂₋₆alcenilo, C₂₋₆alcinilo, NO₂, OH, CN, -SO₃H, -S(O)_pR_c, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, -OR_b, -NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_d, -OC(=O)R_d, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R₅ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R₆ é seleccionado de hidrogénio e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e.

Outras formas de realização da invenção referem-se a compostos de Fórmulas (VIII), (IX) e (X), adiante, em que as variáveis R₂ e R_{2a}, quando ocorrem, podem ser seleccionadas de qualquer das formas de realização indicadas acima para compostos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e/ou (VII) (incluindo como descrito em qualquer das outras formas de realização).



Os compostos da invenção incluem, sem limitação, os seguintes:

6-((3-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(2-piridinilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo.
 N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida,
 3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)benzenossulfonamida,
 N-(3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida,
 6-((5-ciano-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
 (5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)carbamato de metilo,
 3-((6-((3-acetamido-4-metilfenil)amino)-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida,
 8-(ciclobutilamino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,

6-((1-acetil-2,3-di-hidro-1H-indol-6-il) amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
6-((3-ciano-5-((4-metil-1-piperazinil) sulfonil) fenil)-amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
6-((2-cloro-5-ciano-4-metilfenil) amino)-8-(2-piridinil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
8-(ciclopropilamino)-6-((1,4-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-7-quinolinil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino)-N-etilbenzenossulfonamida,
8-(ciclopropilamino)-6-((3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
8-((5-metoxi-2-piridinil) amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
6-((2-cloro-5-cianofenil) amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino)-5-(metilsulfonil) fenil) carbamato de metilo,
6-((5-ciano-2-metoxifenil) amino)-8-(ciclobutilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
6-((5-ciano-2-metilfenil) amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
8-(ciclopropilamino)-6-((3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
6-((2-cloro-5-ciano-4-metilfenil) amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,

8-amino-6-((5-ciano-2-metoxifenil)amino)imidazo[1,2-b]-
piridazino-3-carbonitrilo,
8-amino-6-((3-ciano-4-metilfenil)amino)imidazo[1,2-b]-
piridazino-3-carbonitrilo,
N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-
6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida,
6-((2-cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo-
[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-
6-il)amino)-2,4-difluorofenil)acetamida,
6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)-8-((5-
metoxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-
carbonitrilo,
N-(5-((3-ciano-8-((5-(2-idroxi-etoxi)-2-piridinil)amino)-
imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida,
N-(5-((3-ciano-8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-
b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida,
8-(ciclopropilamino)-6-((4-(2-(metilamino)etoxi)-3-(4H-
1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-
carbonitrilo,
N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-
6-il)amino)-2-metoxifenil)acetamida,
6-((5-ciano-2-(2-(4-morfolinil)etoxi)fenil)amino)-8-(ciclo-
propilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
8-((2-metoxietil)amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-
il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
6-((3-ciano-4-(4-morfolinil)fenil)amino)-8-(ciclopropil-
amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
(5-((8-amino-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-
metilfenil)carbamato de metilo,

8-(ciclopropilamino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)carbamato de metilo,
(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de metilo,
6-((5-ciano-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
N-(3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)metanossulfonamida,
N-(2-cloro-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)acetamida,
8-(ciclopropilamino)-6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
8-(ciclopropilamino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
8-(ciclopropilamino)-6-((3-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
8-(ciclopropilamino)-6-((4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
6-((4-ciano-2-piridinil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,
3-ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-benzenossulfonamida,
8-(ciclopropilamino)-6-((2-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo,

e

N-(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-4-metilfenil)acetamida.

Os compostos de Fórmulas (I)-(X) podem formar sais com metais alcalinos como sódio, potássio e lítio, com metais alcalino-terrosos como cálcio e magnésio, com bases orgânicas como diciclo-hexilamina, tributilamina, piridina e amino ácidos como arginina, lisina e outros semelhantes. Esses sais podem ser formados como é conhecido pelos peritos na técnica.

Os compostos de Fórmulas (I)-(X) podem formar sais com uma variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos. Esses sais incluem os formados com cloreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio, ácido metanossulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benzenossulfónico, ácido toluenossulfónico e vários outros (e.g., nitratos, fosfatos, boratos, tartaratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos e outros semelhantes). Esses sais podem ser formados como é conhecido pelos peritos na técnica.

Além disso, podem ser formados zwitteriões ("sais internos").

A presente invenção também pretende incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos.

Os isótopos incluem os átomos que têm o mesmo número atómico mas diferentes números de massa. A título de exemplo geral e sem limitação, os isótopos do hidrogénio incluem deutério e trítio. Os isótopos do carbono incluem ^{13}C e ^{14}C . Os compostos marcados isotopicamente da presente invenção podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos peritos na técnica ou por processos análogos aos aqui descritos, utilizando um reagente marcado isotopicamente adequado em vez do reagente não marcado de outra forma utilizado.

Os compostos de Fórmulas (I)-(X) também podem ter formas de profármacos. Uma vez que os profármacos são conhecidos por melhorarem numerosas qualidades desejáveis dos fármacos (e.g., solubilidade, biodisponibilidade, fabrico, etc.) os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de profármacos. "Profármacos" pretendem incluir quaisquer transportadores ligados covalentemente que libertam um fármaco mãe activo da presente invenção *in vivo* quando esse pró-fármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Os pró-fármacos podem ser preparados por modificação de grupos funcionais presentes no composto de tal forma que as modificações são clivadas, quer em manipulação de rotina ou *in vivo*, ao composto mãe. Os profármacos incluem compostos da presente invenção em que um grupo hidroxilo, amina ou sulfidriilo está ligado a qualquer grupo que, quando o profármaco da presente invenção é administrado a um indivíduo mamífero, é clivado para formar um grupo hidroxilo livre, amina livre ou sulfidriilo livre, respectivamente. Exemplos de profár-

macos incluem, mas não estão limitados a derivados acetato, formato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina nos compostos da presente invenção.

Várias formas de profármacos são bem conhecidas na técnica. Para exemplos desses derivados profármacos, ver:

a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985), e *Methods in Enzymology*, 112:309-396, K. Widder et al., eds., Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, páginas 113-191, P. Krosgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); e

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992).

Além disso, deve ser entendido que os solvatos (e.g., hidratos) dos compostos de Fórmulas (I)-(X) estão também dentro do âmbito da invenção. Os métodos de solvatação são genericamente conhecidos na técnica. Os compostos da invenção podem estar na forma livre ou de hidrato.

Os compostos desta invenção podem ter um ou mais centros assimétricos. Salvo indicação em contrário, todas as formas quirais (enantioméricas e diastereoméricas) e racêmicas dos compostos da presente invenção estão

incluídas na presente invenção. Muitos isómeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N e outras semelhantes podem também estar presentes nos compostos, e todos esses isómeros estáveis estão contemplados na presente invenção. Os isómeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isómeros ou como formas isoméricas separadas. Os presentes compostos podem ser isolados em formas opticamente activas ou racémicas. É bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente activas, como por resolução de formas racémicas ou por síntese a partir de materiais de partida opticamente activos. É intenção abranger todas formas quirais (enantioméricas e diastereoméricas) e racémicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura, salvo se a estereoquímica específica ou a forma de isómero for especificamente indicada. Quando não é feita menção específica da configuração (*cis*, *trans* ou R ou S) de um composto (ou de um carbono assimétrico), então está abrangido qualquer dos isómeros ou uma mistura de mais do que um isómero. Os processos para preparação podem utilizar racematos, enantiómeros ou diastereómeros como materiais de partida. Todos os processos utilizados para preparar compostos da presente invenção e intermediários aí preparados são considerados como sendo parte da presente invenção. Quando são preparados produtos enantioméricos ou diastereoméricos, podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, por cromatografia ou cristalização fraccionada. Os compostos da presente invenção, e os seus sais, podem

existir em formas tautoméricas múltiplas, em que átomos de hidrogénio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente rearranjadas. Deve entender-se que todas as formas tautoméricas, na medida em que possam existir, estão incluídas no âmbito da invenção.

DEFINIÇÕES

As seguintes são definições de termos utilizados nesta especificação e nas reivindicações anexas. A definição inicial aqui apresentada para um grupo ou termo aplica-se a esse grupo ou termo ao longo da especificação e reivindicações, individualmente ou como parte de outro grupo, salvo indicação em contrário.

De acordo com uma convenção utilizada na técnica,  é aqui utilizado em fórmulas estruturais para representar a ligação que é o ponto de fixação da unidade ou substituinte ao núcleo ou estrutura principal.

Um traço "-" que não está entre duas letras ou símbolos é utilizado para indicar um ponto de ligação para um substituinte. Por exemplo, -CONH₂ está ligado através do átomo de carbono.

Tal como aqui utilizado, o termo "alquilo" ou "alcileno" pretende incluir tanto os grupos hidrocarbonetos

alifáticos saturados tanto de cadeia ramificada como linear tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "C₁₋₁₀ alquilo" (ou alcileno) pretende incluir grupos alquilo em C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ e C₁₀. Adicionalmente, por exemplo, "C₁-C₆ alquilo" representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquilo podem estar não substituídos ou substituídos de modo que um ou mais dos seus átomos de hidrogénio estão substituídos por outro grupo químico. Exemplos de grupos alquilo incluem, mas não estão limitados a metilo (Me), etilo (Et), propilo (e.g., n-propilo e isopropilo), butilo (e.g., n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (e.g., n-pentilo, isopentilo, neopentilo) e outros semelhantes.

"Halogenoalquilo" pretende incluir grupos hidrocarboneto alifáticos saturados tanto de cadeia ramificada como linear tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais halogéneos. Exemplos de halogenoalquilo incluem, mas não estão limitados a fluoro-metilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo e heptacloropropilo. Exemplos de halogenoalquilo também incluem "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarboneto alifáticos saturados tanto de cadeia ramificada como linear tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais átomos de flúor.

O termo "halogéneo" ou "halogeno" refere-se a átomos de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo.

"Halogenoalcoxi" ou "halogenoalquiloxi" representa um grupo halogenoalquilotal como definido acima, com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigénio. Por exemplo, "C₁₋₆ halogenoalcoxi" pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ halogenoalcoxi. Exemplos de halogenoalcoxi incluem, mas não estão limitados a trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi e outros semelhantes. Analogamente, "halogenoalquiltio" ou "tio-halogenoalcoxi" representa um grupo halogenoalquilo tal como definido acima, com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre, por exemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- e outros semelhantes.

Tal como aqui utilizados, "carbociclo", "resíduo carbocíclico" ou "carbociclilo" pretendem significar qualquer anel monocíclico ou bicíclico com 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou bicíclico ou tricíclico com 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 membros, estável, qualquer dos quais pode ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado ou aromático. Exemplos desses carbociclos incluem, mas não estão limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptenilo, ciclo-heptilo, ciclo-heptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo e tetrahidronaftilo (tetralina). Como mostrado acima, os anéis em

ponte estão também incluídos na definição de um carbociclo (e.g., [2.2.2]biciclooctano). Os carbociclos preferidos, salvo especificação em contrário, são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo e indanilo. Quando o termo "carbociclo", "resíduo carbocíclico" ou "carbociclilo" é utilizado, pretende incluir "arilo". Ocorre um anel em ponte quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. As pontes preferidas são das de um ou dois átomos de carbono. Note-se que uma ponte converte-se sempre um anel monocíclico num anel tricíclico. Quando é um anel em ponte, os substituintes descritos para o anel também podem estar presentes na ponte.

O termo "arilo" refere-se a grupos hidrocarboneto aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos com 6 a 15 átomos de carbono na unidade do anel, como grupos fenilo, naftilo, bifenilo e difenilo, cada um dos quais pode estar substituído. Os grupos arilo que são bicíclicos ou tricíclicos têm de incluir pelo menos um anel totalmente aromático, mas o outro anel ou anéis condensados podem ser aromáticos ou não aromáticos. Quando um arilo está substituído com outro anel heterocíclico, o referido anel pode estar ligado ao arilo através de um átomo de carbono ou de um heteroátomo e o referido anel, por sua vez, está opcionalmente substituído com um a dois substituintes consoante a valência permitir.

Os termos "ariloxi", "arilamino", "arilalquil-

amino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfinilo", "aril-heteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalcenilo" ou "arilalquilsulfonilo" referem-se a um arilo ou arilo substituído ligado a um átomo de oxigênio; um amino; um alquilamino; um tio; um alcanoilamino; um sulfonilo; um alcoxi; um sulfinilo; um heteroarilo ou heteroarilo substituído; um alquiltio; um carbonilo; um alcenilo; ou um alquilsulfonilo, respectivamente.

O termo "alcenilo" refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 2 a 20 átomos de carbono, preferencialmente 2 a 15 átomos de carbono e mais preferencialmente 2 a 8 átomos de carbono, com uma a quatro ligações duplas.

O termo "alcinilo" refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 2 a 20 átomos de carbono, preferencialmente 2 a 15 átomos de carbono e mais preferencialmente 2 a 8 átomos de carbono, com uma a quatro ligações triplas.

Um grupo "alcilideno" refere-se a um grupo alcileno contendo pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Os substituintes neste grupo incluem os da definição de "alquilo substituído".

O termo "cicloalquilo" refere-se a um sistema de

anéis de hidrocarbonetos cíclicos saturados, opcionalmente substituído, preferencialmente contendo 1 a 3 anéis e 3 a 7 carbonos por anel. Grupos exemplificativos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo e adaman-tilo. Substituintes exemplificativos incluem um ou mais grupos alquilo como descrito acima, ou um ou mais grupos descritos acima como substituintes alquilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclo", "heterociclilo", "anel heterocíclico" ou "grupo heterocíclico" pretende significar um anel heterocíclico monocíclico ou bicíclico com 4, 5, 6 ou 7 membros ou bicíclico com 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 membros, estável, que é saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado ou aromático, e que consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados independentemente de N, O e S, e incluindo qualquer grupo bicíclico em que qualquer dos anéis heterocíclicos acima definidos está condensado com um anel de benzeno. Os heteroátomos de azoto e enxofre podem estar opcionalmente oxidados (i.e., N->O e S(O)_p). O átomo de azoto pode estar substituído ou não substituído (i.e., N ou NR em que R é H ou um outro substituinte, se definido). O anel heterocíclico pode estar ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte numa estrutura estável. Os anéis heterocíclicos aqui descritos podem estar substituídos num átomo de carbono ou de azoto se o composto resultante for estável. Um azoto no

heterociclo pode estar opcionalmente quaternizado. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo excede 1, então esses heteroátomos não estão adjacentes um ao outro. É preferido que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja superior a 1. Quando o termo "heterociclo", "heterociclilo", "anel heterocíclico" ou "grupo heterocíclico" é utilizado, pretende incluir heteroarilo.

Exemplos de heterociclos incluem, mas não estão limitados a acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzo-furanilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]tetra-hidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pte-

ridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazole, piridoimidazole, piridotiazole, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo , 4*H*-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo. Também estão incluídos compostos de anéis condensados e espiro contendo, por exemplo, os heterociclos referidos acima.

Os heterociclos com 5 a 10 membros preferidos incluem, mas não estão limitados a piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octa-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo,

isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo e pirazolopiridinilo.

Os heterociclos com 5 a 6 membros preferidos incluem, mas não estão limitados a piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo e triazolilo. Também estão incluídos estão fundidos os compostos de anéis condensados e espiro contendo, por exemplo, os heterociclos referidos acima.

Os anéis em ponte também estão incluídos na definição de heterociclo. Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos (i.e., C, O, N ou S) ligam de dois átomos de carbono ou de azoto não adjacentes. As pontes preferidas incluem, mas não estão limitados a um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de azoto, dois átomos de azoto e um grupo carbono-azoto. Note-se que uma ponte converte sempre um anel monocíclico num anel tricíclico. Quando um anel está em ponte, os substituintes descritos para o anel também podem estar presentes na ponte.

O termo "heteroarilo" refere-se a grupos monocíclicos com 5 ou 6 membros, grupos bicíclicos com 9 ou 10 membros e grupos tricíclicos com 11 a 14 membros, aromáticos, substituídos e não substituídos que têm pelo

menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis, tendo o referido anel contendo heteroátomos preferencialmente 1, 2, ou 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S, e N. Cada anel do grupo heteroarilo contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigénio ou de enxofre e/ou de um a quatro átomos de azoto desde que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e cada anel tenha pelo menos um átomo de carbono. Os grupos heteroarilo podem estar substituídos ou não substituídos. O átomo de azoto pode estar substituído ou não substituído (i.e., N ou NR em que R é H ou outro substituinte, se definido). Os heteroátomos de azoto e enxofre podem estar opcionalmente oxidados (i.e., N-> O e S(O)_p) e os átomos de azoto podem estar opcionalmente quaternizados.

Os grupos heteroarilo que são bicíclicos ou tricíclicos têm de incluir pelo menos um anel totalmente aromático mas o outro anel ou anéis condensados podem ser aromáticos ou não aromáticos. O grupo heteroarilo pode estar ligado a qualquer átomo de azoto ou carbono disponível de qualquer anel. O sistema de anel de heteroarilo pode conter zero, um, dois ou três substituintes.

Grupos heteroarilo monocíclicos exemplificativos incluem pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo e outros semelhantes.

Exemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluem indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, di-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirranilo, benzoxazinilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, di-hidroisoindolilo e outros semelhantes.

Exemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluem carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridínilo, fenantridínilo, xantenilo e outros semelhantes.

O termo "heteroátomos" inclui oxigénio, enxofre e azoto.

Tal como aqui referido, o termo "substituído" significa que um ou mais átomos de hidrogénio está substituído com um grupo diferente de hidrogénio, desde que as valências normais sejam mantidas e que a substituição resulte num composto estável. Quando um substituinte é ceto (i.e., $=O$), então 2 hidrogénios no átomo estão substituídos. Os substituintes ceto não estão presentes em unidades aromáticas. Quando um sistema de anel (e.g., carbocíclico ou heterocíclico) se diz estar substituído com um grupo carbonilo ou uma ligação dupla, pretende-se que o grupo carbonilo ou a ligação dupla faça parte (i.e., esteja dentro) do anel. Ligações duplas do anel, tal como é aqui

utilizado, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos adjacentes do anel (*e.g.*, C=C, C=N ou N=N).

Quando qualquer variável ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Assim, por exemplo, se um grupo é indicado como sendo substituído com 0-3 R_e, então o referido grupo pode ser opcionalmente substituído com até três grupos R_e e R_e em cada ocorrência é seleccionado independentemente da definição de R_e. Além disso, as combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se essas combinações resultarem em compostos estáveis.

UTILIDADE

Os compostos da invenção podem ser utilizados para modular actividades de quinases. Os tipos de quinases incluem, mas não estão limitados a AAK1, ABL, ACK, ACTR2, ACTR2B, ADCK3, ADCK4, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1, ALK2, ALK4, AMPKA1, AMPKA2, ARG, AURA, AURB, AURC, AXL, BCR-ABL, BIKE, BLK, BMPR1A, BMX, BRAF, BRSK2, BRK, BTK, CAMK1A, CAMK2A, CAMK2B, CAMK1D, CAMK2D, CAMK1G, CAMK2G, CAMKK1, CAMKK2, CDK1, CDK2, CDK5, CHK2, CK1A2, CK1D, CK1E, CK1G1, CK1G2, CK2A1, CK2A2, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CSK, DAPK2, DAPK3, DCAMKL3, DDR2, DMPK1, DRAK1, DRAK2, DYRK1, DYRK2, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, ERK1, ERK2, FAK, FER,

FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT4, FMS, FRK, FYN, FUSED, GAK, GCN2, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GSK3A, GSK3B, HCK, HPK1, HER2/ERBB2, HER4/ERBB4, HH498, IGF1R, IKK α , IKK β , INSR, IRR, IRAK4, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, KHS2, KIT, LCK, LIMK1, LIMK2, LKB1, LOK, LTK, LYN, MAP3K4, MAP3K5, MAPK1, MAPKAP-K2, MARK1, MARK2, MARK4, MEK1, MER, MET, MKK4, MKK6, MLK3, MNK2, MPSK1, MRCKA, MSK1, MSK2, MST1, MST2, MST3, MST4, MUSK, MYT1, NDR2, NEK2, NEK6, NEK7, NEK9, NLK, P38A, P38B, P38G, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PCTAIRE1, PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PHKG1, PHKG2, PIM1, PIM2, PKA, PKACA, PKACB, PKCA, PKCD, PKCH, PKCI, PKCT, PKCZ, PKD2, PKG 1, PKG2, PKN2, PLK1, PLK3, PLK4, PRKX, PYK2, QIK, RAF1, RET, RIPK2, ROCK-I, ROCK-II, RON, ROS, RSK1, RSK2, RSK4, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, SLK, SKMLCK, SRC, SRPK1, STK33, SYK, TESK1, TGFB β 1, TIE2, TLK1, TLK2, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TTK, TXK, TYK2, TYRO3, ULK3, WNK3, YANK2, YANK3, YES, YSK1, ZAP70, ZC1/HGK, ZC2/TNIN e os seus mutantes.

Os requerentes constataram que os compostos de Fórmulas (I)-(X) têm uma utilidade particular no tratamento de doenças proliferativas associadas à modulação da actividade de quinases, em particular a inibição das actividades de serina/treonina-quinase. Os compostos da presente invenção podem ser utilizados para tratar doenças proliferativas associadas à actividade anormal de quinases. Tal como aqui utilizados, os termos "tratar" e "tratamento" abrangem uma ou ambas de medidas de resposta e profilaxia,

e.g. medidas concebidas para inibir ou retardar o início da doença ou patologia, conseguir uma redução completa ou parcial dos sintomas ou estado patológico, e/ou aliviar, melhorar, diminuir ou curar a doença ou patologia e/ou os seus sintomas.

Por conseguinte, um aspecto da invenção é a utilização de um composto de Fórmulas (I)-(X), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para utilização na produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente como um ser humano.

O tratamento anti-proliferativo aqui definido anteriormente pode ser aplicado como uma terapêutica única ou pode envolver, para além de um composto da invenção, uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos. Esse tratamento pode ser conseguido por meio da administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Os compostos desta invenção também podem ser úteis em associação com agentes e tratamentos anticancerígenos e citotóxicos conhecidos, incluindo radiação. Os compostos de Fórmulas (I)-(X) podem ser utilizados sequencialmente com agentes e tratamentos anticancerígenos ou citotóxicos conhecidos, incluindo radiação quando uma formulação de associação é inadequada.

O termo agente "anticancerígeno" inclui qualquer agente conhecido que é útil para o tratamento de cancro, incluindo os seguintes: 17 α -etinilestradiol, dietilestil-

bestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolide, flutamida, toremifeno, ZOLADEx®; inibidores de metaloproteinases de matriz; inibidores de VEGF, como anticorpos anti-VEGF (AVASTIN®) e moléculas pequenas como ZD6474 e SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 e CEP-7055; inibidores de HER 1 e HER 2 incluindo anticorpos anti-HER2 (HERCEPTIN®); inibidores de EGFR incluindo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 e cetuximab; inibidores de Eg5, como SB-715992, SB-743921 e MKI-833; inibidores de pan Her, como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb2C4 e GW-572016; inibidores de Src, e.g. Gleevec® e dasatinib; CASODEX® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifeno; inibidores de MEK-1 quinase, inibidores de MAPK quinase, inibidores de PI3 quinase; inibidores de PDGF, como imatinib; agentes anti-angiogénicos e antivasculares que, interrompendo o fluxo de sangue para os tumores sólidos, tornam as células cancerosas quiescentes privando-as de nutrição; castração, que torna não proliferativos os carcinomas dependentes de androgénios; inibidores de tirosinas quinases não receptoras e receptoras; inibidores da sinalização de integrina; agentes que actuam na tubulina, como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metil-tiometilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butil-3'-N-terc-butiloxicarbonil-4-desacetil-3'-desfenil-3'-N-desbenzoil-4-O-metoxicarbonil-paclitaxel, C-4

metil carbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicciclo-[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona, e os seus derivados; outros inibidores de CDK, inibidores do ciclo celular antiproliferativos, epidofilotoxina, etoposido, VM-26; enzimas antineoplásicas, e.g., inibidores de topoisomerase I, camptotecina, topotecano, SN-38; procarbazona; mitoxantrona; complexos de coordenação de platina, como cisplatina, carboplatina e oxaliplatina; modificadores da resposta biológica; inibidores do crescimento; agentes terapêuticos anti-hormonais; leucovorina; tegafur; antimetabolitos como antagonistas de purina (e.g., 6-tioguanina e 6-mercaptopurina); antagonistas de glutamina, e.g. DON (AT-125, d-oxo-norleucina); inibidores de ribonucleotídeo redutase; inibidores de mTOR; e factores crescimento hematopoiéticos.

Agentes citotóxicos adicionais incluem ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melifalan, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginase, bicalutamida, leuprolide, derivados de piridobenzoindole, interferões e interleucinas.

No campo da oncologia médica é prática normal

utilizar uma associação de diferentes formas de tratamento para tratar cada doente com cancro. Em oncologia médica o ou os outros componentes desse tratamento para além do tratamento antiproliferativo aqui definido pode ser cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Essa quimioterapia pode abranger três categorias principais de agente terapêutico:

(i) agentes anti-angiogénicos que funcionam por mecanismos diferentes dos aqui definidos anteriormente (por exemplo, linomide, inibidores da função de integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos, como antiestrogénios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno), progestogénios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozole, letrozole, borazole, exemestano), anti-hormonas, antiprogestogénios, antiandrogénios (por exemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo, acetato de goserelina, leuprolide), inibidores de testosterona 5α -hidrorreductase (por exemplo, finasteride), inibidores de farnesiltransferase, agentes anti-invasão (por exemplo, inibidores de metaloproteínases como marimastat e inibidores da função do receptor activador de plasminogénio da uroquinase) e inibidores da função do factor de crescimento (esses factores de crescimento incluem por exemplo, EGF, FGF, factor de crescimento derivado das

plaquetas e factor de crescimento de hepatócitos, esses inibidores incluem anticorpos de factores de crescimento, anticorpos de receptores de factores de crescimento como como Avastin® (bevacizumab) e ERBITUX® (cetuximab); inibidores de tirosina quinases e inibidores de serina/treonina quinases); e

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e as suas combinações, como utilizados em oncologia médica, como antimetabolitos (por exemplo, antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluoro-uracilo, purina e análogos da adenosina, citosina arabinosido); antibióticos antitumorais intercalantes (por exemplo, antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina); agentes alquilantes (por exemplo, mostarda nitrogenada, melfalano, clorambucil, bussulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides de vinca como vincristina, vinorelbina, vinblastina e vinflunina) e taxóides como TAXOL® (paclitaxel), Taxotere (docetaxel) e os agentes de microtúbulos mais recentes como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolide e análogos de eleuterobina; inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas tais como etoposido e teniposido, amsacrina, topotecano, irinotecano); inibidores de ciclo celular (por exemplo, flavopiridoles); modificadores das respostas biológicas e os inibidores de proteassoma como VELCADE® (bortezomibe).

Como referido acima, os compostos da invenção de Fórmulas (I)-(X) têm interesse pelos seus efeitos anti-proliferativos. Espera-se que esses compostos da invenção sejam úteis numa ampla gama de estados patológicos, incluindo cancro, psoríase e artrite reumatóide.

Mais especificamente, os compostos de Fórmulas (I)-(X) são úteis no tratamento de uma variedade de cancros, incluindo os (mas não limitados aos) seguintes:

- carcinoma, incluindo o da próstata, adenocarcinoma do pâncreas, mama, cólon, pulmão, ovário, pâncreas e tiróide;
- tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo neuroblastoma, glioblastoma e meduloblastoma, e
- outros tumores, incluindo melanoma e mieloma múltiplo.

Devido ao papel chave das quinases na regulação da proliferação celular em geral, os inibidores poderiam actuar como agentes citostáticos reversíveis que podem ser úteis no tratamento de qualquer processo de doença que envolva proliferação celular anormal, e.g., hiperplasia benigna da próstata, polipose adenomatosa familiar, neurofibromatose, fibrose pulmonar, artrite, psoríase, glomerulonefrite, restenose após angioplastia ou cirurgia

vascular, formação de cicatrizes hipertróficas e doença inflamatória do intestino.

Os compostos de Fórmula (I)-(X) são especialmente úteis no tratamento de tumores com uma elevada incidência de actividade de serina/treonina quinase, como os tumores da próstata, cólon, cérebro, tiróide e pâncreas. Adicionalmente, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de sarcomas e sarcomas pediátricos. Pela administração de uma composição (ou de uma associação) dos compostos desta invenção, é reduzido o desenvolvimento de tumores num hospedeiro mamífero.

Os compostos de Fórmula (I)-(X) também podem ser úteis no tratamento de outras doenças cancerosas (como leucemia mieloide aguda) que podem estar associadas a vias de transdução de sinais que operam através de quinases como DYRK1a, CDK e GSK3 β . As composições da invenção podem conter outros agentes terapêuticos, como descrito acima, e podem ser formuladas, por exemplo, utilizando veículos ou diluentes ólidos ou líquidos convencionais, bem como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejado (e.g., excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromatizantes, etc.) de acordo com técnicas como as bem conhecidas na técnica da formulação farmacêutica.

Em conformidade, a presente invenção inclui ainda composições compreendendo um ou mais compostos de Fórmula (I)-(X) e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Um "veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a meios genericamente aceites na técnica para a administração de agentes biologicamente activos a animais, em especial mamíferos. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis são formulados de acordo com vários factores bem dentro do âmbito de uma pessoa com conhecimentos correntes da técnica. Estes incluem, sem limitação: o tipo e natureza do agente activo a ser formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo o agente se destina a ser administrada; a via de administração pretendida da composição; e a indicação terapêutica que é o alvo. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem meios líquidos aquosos e não aquosos, bem como uma variedade de formas de dosagem sólidas e semi-sólidas. Esses veículos podem incluir vários ingredientes e aditivos diferentes, para além do agente activo, sendo esses ingredientes adicionais incluídos na formulação para uma variedade de razões, e.g., estabilização do agente activo, aglutinantes, etc., bem conhecidas pelas pessoas com conhecimentos correntes da técnica. Descrições de veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados e dos factores envolvidos na sua selecção encontram-se numa variedade de fontes prontamente disponíveis como, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed. (1985), que é aqui incorporado por citação na sua totalidade.

As composições farmacêuticas da invenção contendo o ingrediente activo podem estar numa forma adequada para

utilização oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas a utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e essas composições podem conter um ou mais agentes seleccionados do grupo que consiste em agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes de modo a proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas.

As formulações para utilização oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente activo está misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente activo está misturado com veículo solúvel em água, como polietilenoglicol ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de soluções aquosas injectáveis estéreis. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados, estão a água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio. A preparação injectável estéril também pode ser uma micro-emulsão de óleo-em-água injectável estéril em que o ingrediente activo está dissolvido na fase oleosa. Por exemplo, o ingrediente activo pode ser primeiro dissolvido

numa mistura de óleo de soja e lecitina. A solução oleosa é então introduzido numa mistura de água e glicerol e processada para formar uma microemulsão.

As soluções injectáveis ou microemulsões podem ser introduzidos na corrente sanguínea de um doente por injeção bolus local. Alternativamente, pode ser vantajoso administrar a solução ou microemulsão de modo a manter uma concentração circulante constante do composto em causa. De modo a manter essa concentração constante, pode ser utilizado um dispositivo de administração intravenosa contínua. Um exemplo de um desses dispositivos é a bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS® Modelo 5400.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injectável estéril para administração intramuscular e subcutânea. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando os agentes dispersantes ou molhantes e os agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima.

Os compostos de Fórmulas (I)-(X) podem ser administrados por qualquer meio apropriado para a patologia a ser tratada, que pode depender da necessidade de um tratamento específico do aítio ou quantidade específica de fármaco a ser administrado. A administração tópica é geralmente preferida para as doenças relacionadas com a pele, e o tratamento sistémico é preferido para doenças cancerosas ou pré-cancerosas, embora estejam contemplados

outros modos de administração. Por exemplo, os compostos podem ser administrados oralmente, como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós ou formulações líquidas incluindo xaropes; topicamente, como na forma de soluções, suspensões, geles ou pomadas; sublingualmente; bucalmente; parentericamente, como por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intra-esternal ou técnicas de perfusão (e.g., como soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas injectáveis estéreis); nasalmente como por pulverização de inalação; topicamente, como na forma de um creme ou pomada; rectalmente como na forma de supositórios; ou lipossomalmente. Podem ser administradas formulações de dosagem unitária contendo veículos ou diluentes não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos podem ser administrados numa forma adequada para libertação imediata ou libertação prolongada. A libertação imediata ou a libertação prolongada pode ser conseguida com composições farmacêuticas adequadas ou, particularmente no caso da libertação prolongada, com dispositivos como implantes subcutâneos ou bombas osmóticas.

As composições exemplificativas para administração tópica incluem um veículo tópico como Plastibase (óleo mineral gelificado com polietileno).

Composições exemplificativas para administração oral incluem suspensões que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina para conferir volume, ácido algínico ou alginato de sódio como agente de suspensão,

metilcelulose como um intensificador da viscosidade e edulcorantes ou agentes aromatizantes como os conhecidos na técnica; e comprimidos de liberação imediata que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e/ou lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes como os conhecidos na técnica. Os compostos da invenção também podem ser administrados por via oral, por administração sublingual e/ou bucal, e.g. com comprimidos moldados, prensados ou liofilizados. Composições exemplificativas podem incluir diluentes de dissolução rápida como manitol, lactose, sacarose e/ou ciclodextrinas. Nessas formulações também podem estar incluídos excipientes de alto peso molecular como celulosas (AVICEL®) ou polietileno glicóis (PEG); um excipiente para auxiliar a adesão da mucosa como hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC); carboximetilcelulose de sódio (SCMC) e/ou copolímero de anidrido maleico (e.g., Gantrez); e agentes para controlar a liberação como copolímero poliacrílico (e.g., Carbopol 934). Lubrificantes, deslizantes, aromatizantes, agentes corantes e estabilizadores também podem ser adicionados para facilidade de fabrico e utilização.

Composições exemplificativas para administração por aerossol nasal ou inalação incluem soluções que podem conter, por exemplo, álcool benzílico ou outros conservantes apropriados, promotores da absorção para aumentar a absorção e/ou biodisponibilidade, e/ou outros agentes

solubilizantes ou dispersantes como os conhecidos na técnica.

Composições exemplificativas para administração parentérica incluem soluções ou suspensões que podem conter, por exemplo, diluentes ou solventes adequados, não tóxicos, parentericamente aceitáveis, como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, uma solução de cloreto de sódio isotónica, ou outros agentes dispersantes ou molhantes e de suspensão adequados, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos, e ácidos gordos, incluindo ácido oleico.

Composições exemplificativas para administração rectal incluem supositórios que podem conter, por exemplo, excipientes não irritantes adequados, como manteiga de cacau, ésteres de glicéridos sintéticos ou polietileno glicóis, que são sólidos às temperaturas normais, mas liquefazem-se e/ou dissolvem-se na cavidade rectal para libertar o fármaco.

Quando um composto de acordo com esta invenção é administrado a um indivíduo ser humano, a dosagem diária vai normalmente ser determinada pelo médico prescritor com a dosagem geralmente variando de acordo com a idade, peso, sexo e resposta do doente individual, bem como a gravidade dos sintomas do doente. As quantidades de dosagem exemplificativas para um mamífero podem incluir 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 activo por dia, que pode ser administrado numa dose única ou na forma de doses divididas individuais, como de 1 a 4 vezes por dia. Entender-se-á que o nível de dose específico e a frequência da dosagem para qualquer indivíduo específico podem ser variados e vão depender de uma variedade de factores, incluindo a actividade do composto específico utilizado, a estabilidade metabólica e duração de acção desse composto, a espécie, idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo e dieta do indivíduo, modo e momento da administração, velocidade de excreção, associação de fármacos e gravidade da patologia específica. Os indivíduos preferidos para tratamento incluem animais, mais preferencialmente espécies de mamíferos como seres humanos, e animais domésticos como cães, gatos, cavalos e outros semelhantes. Assim, quando o termo "doente" é aqui utilizado, este termo pretende incluir todos os indivíduos, mais preferencialmente espécies de mamíferos, que são afectadas por mediação dos níveis de enzimas proteínas quinases.

Se formulado como uma dose fixa, um produto de associação pode, por exemplo, utilizar uma dosagem do composto de Fórmulas (I)-(X) dentro da gama de dosagens descrita acima e a dosagem de um outro agente/tratamento anticancerígeno dentro da gama de dosagens aprovada para esse agente/tratamento anticancerígeno conhecido. Se um produto de associação for inadequado, os compostos de

Fórmulas (I)-(X) e o outro agente/tratamento anticancerígeno podem, por exemplo, ser administrados simultaneamente ou sequencialmente. Se forem administrados sequencialmente, a presente invenção não está limitada a qualquer sequência específica de administração. Por exemplo, os compostos de Fórmulas (I)-(X) podem ser administrados quer antes quer depois da administração do agente ou tratamento anticancerígeno conhecido.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

A. Ensaio de quinase CK2

A eficácia dos compostos da presente invenção como inibidores de proteínas quinases pode ser prontamente testada por ensaios conhecidos pelos especialistas na técnica. Por exemplo, podem ser realizados ensaios de proteínas quinases *in vitro* com uma proteína quinase purificada relevante e um substrato sintético apropriado para determinar a actividade inibidora dos compostos. Os ensaios de inibição de CK2 pelos presentes compostos foram realizados em placas de 384 poços com misturas reacionais contendo 10 μ M de substrato péptido (RRRADDSDDDDD-NH₂), [γ -³³P]ATP (10 μ Ci) a 25 μ M (CK2A1) ou 5 μ M (CK2A2), Hepes 20 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 0,25 mM, Brij-35 a 0,015% e CK2A1 (10 nM, Invitrogen) ou CK2A2 (5 nM, Upstate Biotechnology) recombinantes. As misturas reacionais foram incubadas a 30°C durante 1 hora e os produtos da reacção foram capturados por ligação a placas

de filtração de fosfocelulose (P81). A incorporação de fosfato radioactivo no substrato de péptido foi determinada por contagem de cintilações líquidas. A potência dos compostos na inibição da CK2 é expressa como IC_{50} , definida como as concentrações de compostos necessárias para inibir a actividade enzimática em 50%.

A actividade inibidora dos presentes compostos também pode ser determinada por ensaios de quinase holoenzima CK2 recombinante. Os ensaios foram realizados em placas de 384 poços com fundo em U. O volume final do ensaio foi de 30 μ L preparados a partir de adições de 15 μ L de enzima e substratos (péptido fluoresceínado FL-RRRADDSDDDDD-NH₂ e ATP) e compostos de teste em tampão de ensaio (HEPES 20 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, Brij-35 a 0,015% e DTT 0,25 mM). A reacção foi iniciada pela combinação de holoenzima CK2 α/β ou CK2 α'/β expressa bacterianamente com substratos e compostos de teste. A reacção foi incubada à temperatura ambiente durante 60 minutos e terminada pela adição de 30 μ L de EDTA 35 mM a cada amostra. A mistura reaccional foi analisada no LabChip® 3000 da Caliper (Caliper, Hopkinton, MA) por separação electroforética do substrato fluorescente e do produto fosforilado. Os dados de inibição foram calculadas por comparação com reacções de controlo sem enzima para 100% de inibição e reacções só com veículo para 0% de inibição. A concentração final dos reagentes no ensaio de CK2 α/β foi ATP 25 μ M, FL-RRRADDSDDDDD-NH₂ 1,5 μ M, holoenzima CK2 α/β 50 pM e DMSO a 1,6%. A concentração final dos reagentes no ensaio de CK2 α'/β foi ATP 25 μ M,

FL-RRRADDSDDDDDD-NH₂ 1,5 μ M, holoenzima CK2 α'/β 100 pM e DMSO a 1,6%. As curvas de resposta à dose foram geradas para determinar a concentração necessária para inibir 50% da actividade de quinase (IC₅₀). Os compostos foram dissolvidos a 10 mM em sulfóxido de dimetilo (DMSO) e avaliados em onze concentrações. Os valores da IC₅₀ foram obtidos por análise de regressão não linear.

B. Ensaio de inibição da proliferação celular

Os compostos foram avaliados quanto à sua capacidade para inibir a proliferação celular, utilizando um ensaio que mede a actividade metabólica mitocondrial, que está directamente correlacionada com o número de células. As células foram plaqueadas a 2000 células/poço em placas de 96 poços e foram cultivadas durante 24 h em meio RPMI-1640 suplementado com soro fetal bovino a 2%, antes de serem adicionados os compostos de teste. Os compostos foram diluídos em meio de cultura de tal modo que a concentração final de sulfóxido de dimetilo nunca excedeu 1%. Após a adição de compostos, as células foram cultivadas durante mais 72 h antes de a viabilidade celular ser determinada por determinação da conversão do corante brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) utilizando o kit CellTiter96 (Promega) ou por determinação da conversão de corante [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio (MTS) utilizando o CELLTITER 96® Aqueous (Promega).

Verificou-se que os compostos seguintes tinham a IC_{50} descrita na Tabela 1 quando determinada nos ensaios descritos acima.

TABELA 1

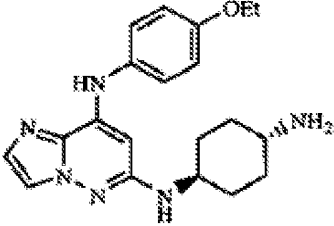
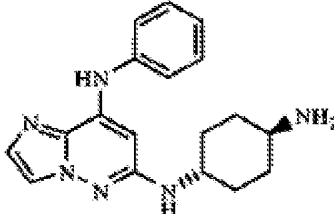
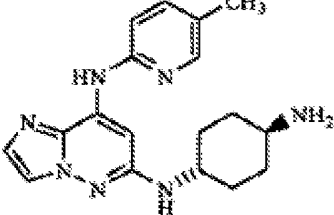
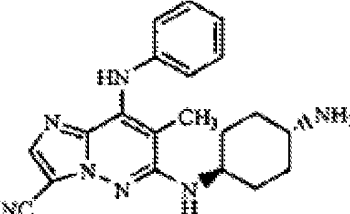
Exemplo N°	CK2A1 (CK2 α /β) (IC_{50} , μM)	CK2A2 (CK2 α' /β) (IC_{50} , μM)	HT116 (IC_{50} , μM)
1	0,0060	0,0075	0,030
31	0,1429	0,0257	0,460
37	0,0110	0,0045	0,163
44	1,3110	0,0351	>1,00
46	0,0043	0,0024	0,150
47	0,0074	0,0052	0,041
48	0,4167	0,1058	0,460
56	0,1548	0,0359	0,482
57	0,3097	0,0582	0,521
58	0,0122	0,0022	0,098
64	0,0120	0,0010	0,048
66	6,0640	0,7784	>2,50
71	0,2612	0,0156	0,945
73	4,6040	0,7379	2,243
80	4,6580	1,4930	>1,00
81	0,5125	0,1149	>1,00
82	0,4792	0,1258	0,127
89	6,6690	0,9400	>1,00
93	0,7120	0,0684	>1,00

(continuação)

Exemplo N°	CK2A1 (CK2 α /β) (IC ₅₀ , μM)	CK2A2 (CK2 α' /β) (IC ₅₀ , μM)	HT116 (IC ₅₀ , μM)
95	0,0065	0,0030	0,022
111	0,1164	0,0240	0,034
160	0,0197	0,0046	0,045
167	0,1031	0,0125	>1,00
168	0,0119	0,0049	0,128
196	0,0122	0,0034	0,065
214	0,5957	0,1189	>10,00
224	0,7938	0,1261	>10,00
225	0,0082	0,0011	0,035
228	0,0090	0,0017	0,327
233	0,0071	0,0023	0,128
235	0,0250	0,0064	0,433
244	0,1023	0,0228	1,111

Os compostos da presente invenção apresentam actividade inibidora de CK2 aumentada em relação aos compostos descritos na publicação U.S. N° 2008/0045536. Comparando os dados da Tabela 1 e Tabela 2, os compostos da invenção aqui, e.g. os compostos de Fórmula (I) (incluindo as Fórmulas (II), (III), (IV), (V), (V), (VII) , (VIII), (IX) e (X)), são surpreendentemente vantajosos pela sua actividade de inibição da enzima CK2 e/ou outras propriedades de aptidão como produtos farmacêuticos.

TABELA 2

Exemplo N° da US 2008/0045536	Estrutura	IC ₅₀ de CK2A1 (μM)	IC ₅₀ de CK2A2 (μM)
I(1) Página 27		>50	10,35
I(7) Página 29		>50	>50
II(16) Página 46		>50	31,77
XXV(1) Página 70		2,69	8,09

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos como os ilustrados nos esquemas seguintes. Os solventes, temperaturas, pressões e outras condições reacionais podem ser prontamente seleccionadas por uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria. Os materiais de partida estão disponíveis comercialmente ou

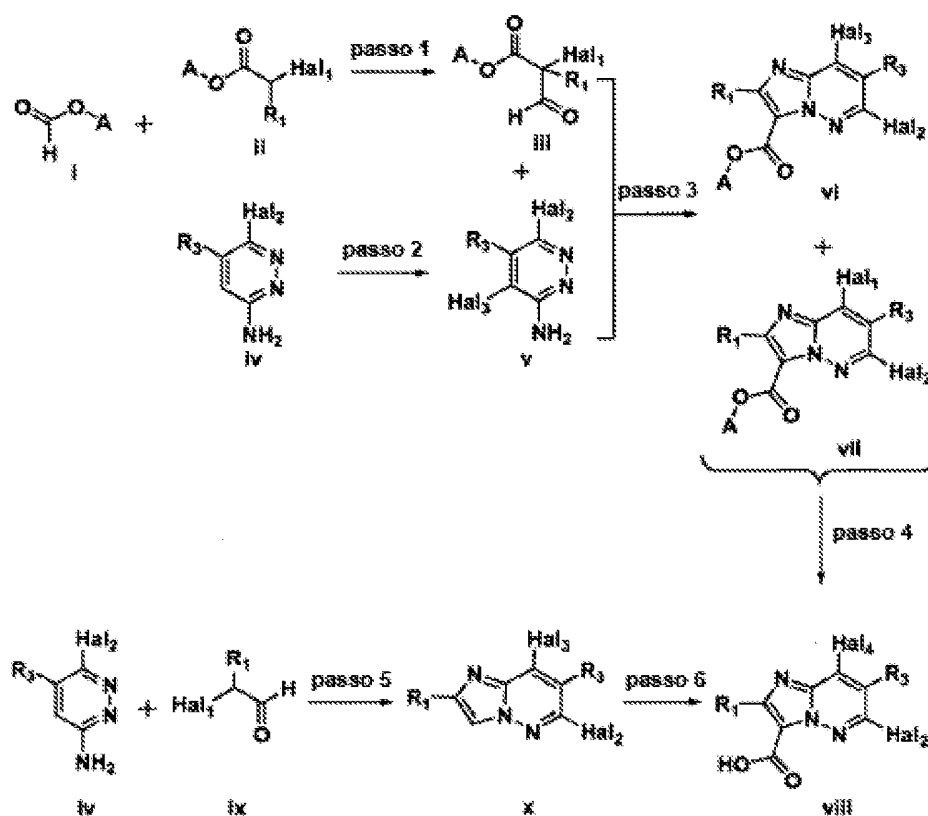
são prontamente preparados por uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria. Estes esquemas são ilustrativos e não pretendem limitar as possíveis técnicas que um perito na técnica pode utilizar para o fabrico dos compostos aqui descritos. Diferentes métodos podem ser evidentes para os peritos na técnica. Adicionalmente, os vários passos da síntese podem ser realizados numa sequência ou ordem alternada para se obter o ou os compostos desejados. Todos os documentos aqui citados são aqui dados como integralmente incorporados por citação.

Em geral, o tempo necessário para completar um procedimento de reacção vai ser avaliado pela pessoa que realiza o procedimento, preferencialmente com o auxílio de informações obtidas por monitorização da reacção por métodos como HPLC ou TLC. Uma reacção não tem de ficar completa para ser útil para esta invenção. Os métodos para a preparação de vários heterociclos utilizados nesta invenção podem ser encontrados em livros de referência de química orgânica convencionais, por exemplo, Katritzky, A. R. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds*, First Edition, Pergamon Press, New York (1984), e Katritzky, A. R. et al., eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, New York (1996).

Salvo indicação em contrário, os vários substi-

tuíntes dos compostos são definidos da mesma maneira que no composto da invenção de Fórmula (I).

Esquema 1



Passo 1

O primeiro passo do **Esquema 1** é realizado por tratamento de um α -halogenoéster apropriadamente substituído (**ii**, A = C₁₋₄ alquilo inferior, Hal₁-Hal₅ = Cl, Br, I, F), com um éster formato (**i**) como formato de etilo na presença de uma base como etóxido de sódio num solvente adequado como etanol para dar um composto de Fórmula **iii**.

Passo 2

A halogenação de uma piridazina-3-amina apropriadamente substituída (**iv**), como 6-cloropiridazino-3-amina, utilizando um reagente como bromo num solvente apropriado como etanol ou metanol, dá compostos de Fórmula **v**.

Passo 3

A reacção dos compostos **iii** e **v** a uma temperatura elevada, por exemplo acima de 80°C, num solvente apropriado como etanol, resulta na formação de uma mistura de ésteres **vi** e **vii** ($\text{Hal}_4 = \text{Hal}_1$ ou Hal_3) que pode ser utilizada em passos subsequentes sem separação.

Passo 4

A hidrólise catalisada por ácido de **vi/vii** utilizando, por exemplo, HCl aquoso num solvente como metanol a temperatura elevada dá compostos de Fórmula **viii**.

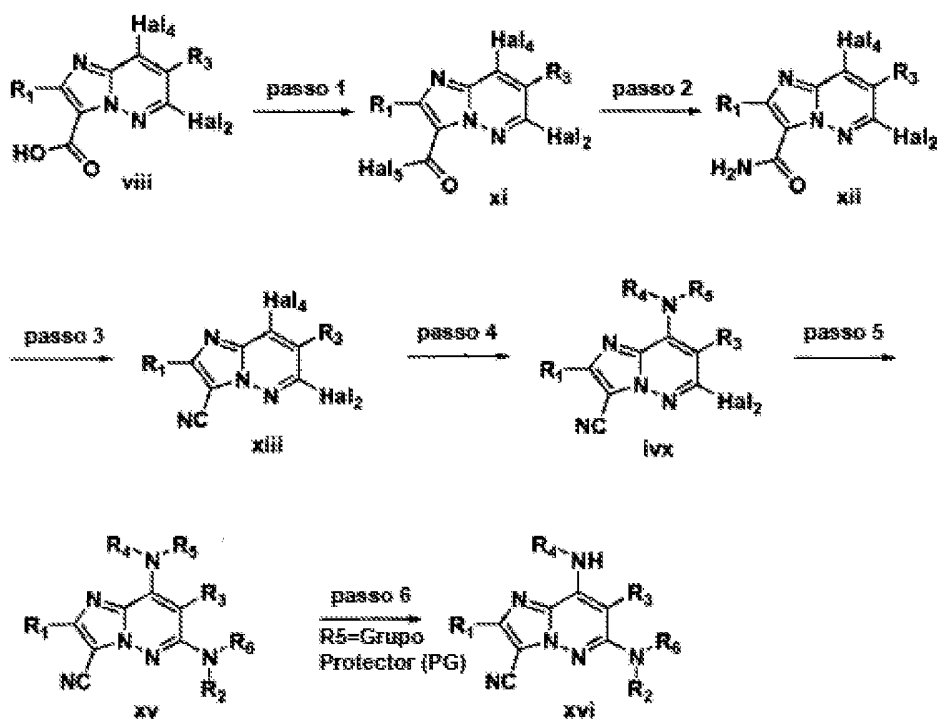
Passo 5

Alternativamente, pode fazer-se reagir os compostos de Fórmula **iv** com um α -halogenoaldeído a uma temperatura elevada, por exemplo acima de 80°C, num solvente apropriado como etanol para dar compostos de Fórmula **x**.

Passo 6

O tratamento de compostos com a Fórmula geral **x** com uma base como diisopropilamida de lítio num solvente aprótico, como tetra-hidrofurano, seguido por desactivação com dióxido de carbono também pode dar compostos de Fórmula geral **viii**.

Esquema 2



Passo 1

Outras modificações podem ser feitas de acordo com o Esquema 2. A activação do ácido carboxílico do composto **viii** através, por exemplo, da formação do cloreto

de ácido com cloreto de tionilo num solvente adequado como diclorometano dá compostos de Fórmula **xi**.

Passo 2

A reacção de **xi** com amoníaco ou um equivalente apropriado num solvente como 1,4-dioxano ou THF, dá amidas de Fórmula **xii**. Alternativamente, os passos 1-2 podem ser realizados num único passo através da utilização de um reagente de acoplamento como BOP ou DCC, na presença de amoníaco ou um equivalente apropriado num solvente adequado como DMF.

Passo 3

A desidratação de compostos de fórmula **xii** pode ser realizada por reacção com um agente desidratante adequado como POCl₃ num solvente apropriado como clorofórmio para se obter compostos de Fórmula **xiii**.

Passo 4

O tratamento do composto **xiii** com uma amina (R₄R₅NH) como N-(4-metoxibenzil)ciclopropanamina ou N-(4-metoxibenzil)piridin-2-amina na presença de uma base como diisopropiletilamina ou terc-butóxido de sódio num solvente aprótico como THF ou DMF dá compostos de Fórmula **ivx**.

Passo 5

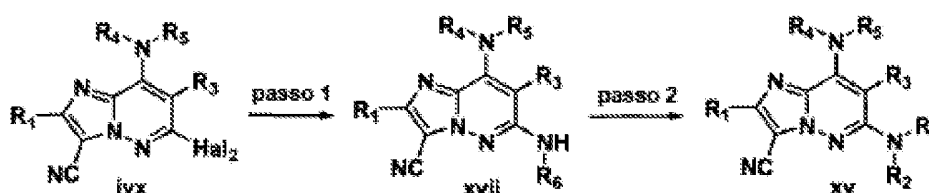
Os compostos de Fórmula **xv** podem ser formados através da substituição directa de Hal_2 com uma amina apropriada a uma temperatura elevada, por exemplo acima de 100°C , num solvente apropriado como NMP. Alternativamente, o tratamento de **ivx** com um catalisador de paládio, como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, na presença de um ligando, como 4,5-bis (difeníl-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (Guari, Y. *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 7:475-482 (2001)), e uma base, como carbonato de cézio, e um aditivo, como iodeto de cobre(I), pode ser utilizado com uma amina apropriadamente substituída com um solvente adequado como NMP para dar compostos de Fórmula geral **xv**. Alternativamente, o tratamento de **ivx** com um catalisador de paládio, como dímero de cloreto de alil paládio(II), na presença de um ligando, como di-terc-butil-(1-metil-2,2-difenílciclo-propil)fosfina (Suzuki, K. *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 350:652 (2008)), e uma base, como t-butóxido de sódio, pode ser utilizado com uma amina apropriadamente substituída com um solvente adequado como tolueno para dar compostos de Fórmula geral **xv**.

Passo 6

Nos casos em que R_5 é um grupo protector de amina, como p-metoxibenzilo, a remoção do grupo protector pode ser efectuada através de métodos conhecidos. Por exemplo, o tratamento com ácido trifluoroacético com ou sem um solvente adequado, como diclorometano, na presença de

uma armadilha de cátions como trietilsilano, dá compostos de Fórmula **xvi**.

Esquema 3



Passo 1

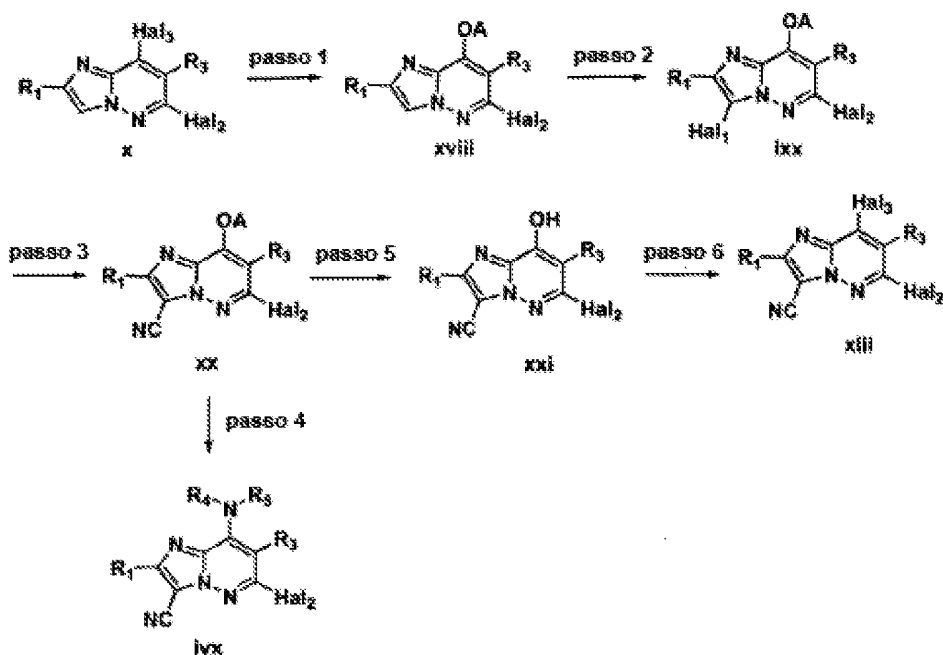
Alternativamente, os compostos de Fórmula **xv** podem ser preparados de acordo com o Esquema 3. O tratamento de compostos de Fórmula **ivx** com uma amina ($R_6\text{NH}_2$) a temperaturas elevadas, por exemplo acima de 100°C , num solvente adequado como DMF ou DMA pode dar compostos de Fórmula **xvii**. Alternativamente, o tratamento de **ivx** com um catalisador de paládio, como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, na presença de um ligando, como 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (Guari, Y. et al., *Chem. Eur. J.*, 7:475-482 (2001)) e uma base, como carbonato de cézio, e um aditivo, como iodeto de cobre(I), pode ser utilizado com uma amina apropriadamente substituída com um solvente adequado como NMP para dar compostos de Fórmula geral **xvii**. Alternativamente, o tratamento de **ivx** com um catalisador de paládio, como dímero de cloreto de alil paládio(II), na presença de um ligando, como di-terc-butil-(1-metil-2,2-difenilciclopropil)fosfina (Suzuki, K. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 350:652 (2008)) e uma base, como t-butóxido de potássio,

pode ser utilizado com uma amina apropriadamente substituída com um solvente adequado como tolueno para dar compostos de Fórmula geral **xvii**.

Passo 2

Os compostos de Fórmula **xvii** podem depois ser adicionalmente modificados através de reacções conhecidas por um perito na técnica para dar compostos de Fórmula **xv**. Essas reacções podem incluir o tratamento de **xvii** com um halogeneto de arilo na presença de um catalisador de paládio, como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, com um ligando apropriado, como Xantphos, e uma base, como carbonato de cézio ou t-butóxido de sódio, e um aditivo, como iodeto de cobre(I).

Esquema 4



Passo 1

Uma via alternativa para os intermediários de Fórmula geral **ivx** está apresentada no Esquema 4. Os compostos de Fórmula **x** podem ser tratados com um álcool ou um fenol (A = C₁₋₄ alquilo ou Ph) na presença de uma base, como K₂CO₃ ou NaH, num solvente apropriado, como THF, para dar compostos de Fórmula **xviii**.

Passo 2

O tratamento de **xviii** com um reagente halogenante adequado como N-bromossuccinimida ou N-clorossuccinimida num solvente apropriado, como clorofórmio, dá compostos de Fórmula **ixx**.

Passo 3

Um grupo ciano pode ser introduzido directamente através da substituição de Hal₁ com um reagente como cianeto de sódio num solvente adequado como DMSO ou, alternativamente, por acoplamento mediado por paládio com um reagente como Zn(CN)₂ na presença de Pd(PPh₃)₄ num solvente como tolueno ou DMF para dar compostos de Fórmula **xx**.

Passo 4

A substituição directa do grupo alcoxi (-OA) do

composto **xx** com uma amina (R_4R_5NH) a temperaturas elevadas, por exemplo acima de $100^{\circ}C$, com ou sem um solvente apropriado como DMF ou DMA. pode dar compostos de Fórmula **ivx**.

Passo 5

Alternativamente, o tratamento de **xx** com um ácido, como HCl aquoso, dá compostos de Fórmula **xxi**.

Passo 6

Os compostos de Fórmula **xxi** podem ser convertidos em compostos de Fórmula **xiii** por tratamento com um reagente halogenante como $POCl_3$ ou $POBr_3$, quer puro quer num solvente adequado como tolueno.

Prevê-se que, quando possível, os produtos dos esquemas reaccionais descritos acima podem ser adicionalmente elaborados por uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria. Por exemplo, nos casos em que R_2 contém grupos funcionais adequados, como grupos amina ou carboxilo, podem ser feitas outras modificações de acordo com métodos bem conhecidos pelos peritos na técnica (ver e.g., March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York (1992).)

EXEMPLOS

A invenção é adicionalmente definida nos Exemplos seguintes. Deve entender-se que estes Exemplos são apresentados apenas a título de ilustração. A partir da discussão acima e destes exemplos, um especialista na técnica pode determinar as características essenciais desta invenção, e sem se afastar do seu espírito e âmbito, pode fazer várias alterações e modificações na invenção para adaptar a invenção a várias utilizações e condições. Como resultado, a presente invenção não está limitada pelos exemplos ilustrativos aqui apresentados adiante, mas é antes definida pelas reivindicações anexas.

Para facilitar de referência, são aqui utilizadas as seguintes abreviaturas:

BOC = terc-butoxicarbonilo

p.e. = ponto de ebulição

BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfónio

DMAp = 4-dimetilaminopiridina

DCC = diciclo-hexil carbodiimida

DCM = Diclorometano

DIPEA ou DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMA = dimetil acetamida

DME = 1,2-dimetoxietano

DMF = dimetilformamida

EDCI = cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida

Et = etilo

Et₂O = éter dietílico

HOBT = 1-hidroxibenzotriazole

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

g = grama(s)

h = hora(s)

H = hidrogénio

L = litro

mCPBA = ácido *meta*-cloroperbenzóico

Me = metilo

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

min = minuto(s)

NMP = 1-metil-2-pirrolidinona

Pd₂(dba)₃ = Pd₂dba₃ = Tris(dibenzilinoacetona)dipaládio(0)

Pd/C = paládio sobre carvão

Rt = tempo de retenção

THF = tetra-hidrofurano

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

Xantphos = 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno

mg = miligrama(s)

mL = mililitro

μL = microlitro

mmol = milimole

μmol = micromole

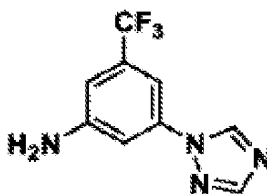
mol = mole

PSI = lbs/in^2

SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS

INTERMEDIÁRIO 1

3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)-
anilina

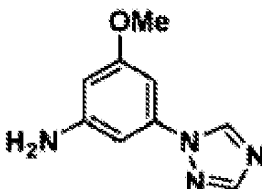


3-Bromo-5-(trifluorometil)anilina (3,5 g, 14,6 mmol), iodeto de cobre(I) (1,39 g, 7,3 mmol), carbonato de potássio (6,0 g, 43,7 mmol) e 1H-1,2,4-triazole (3,0 g, 43,7 mmol) em NMP (10 mL) foram aquecidos a 195°C durante 2 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de gel de sílica, lavada com acetato de etilo e concentrada. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (gradiente por passos, de hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos). As fracções foram concentradas, dissolvidas em éter dietílico (150 mL), lavadas com água (4 x 50 mL), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para dar Intermediário 1 (1,95 g, 58,6% de rendimento) como um sólido castanho dourado. HPLC: R_t = 1,193 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA,

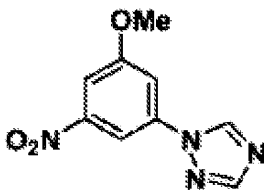
gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 229,01$ $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,27 (1H, s), 7,34 (1H, s), 6,47 (2H, d, $J = 2,29$), 6,14 (1H, s). O Intermediário 1 foi utilizado na síntese dos Exemplos 13, 104, 165, 169 e 175.

INTERMEDIÁRIO 2

3-Metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il) anilina



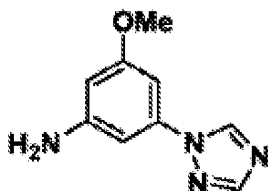
Intermediário 2A: Preparação de 1-(3-metoxi-5-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazole.



1-Bromo-3-metoxi-5-nitrobenzeno (500 mg, 2,16 mmol), iodeto de cobre(I) (205 mg, 1,08 mmol), carbonato de potássio (893 mg, 6,5 mmol) e 1H-1,2,4-triazole (446 mg, 6,5 mmol) em NMP (2 mL) foram aquecidos a 100°C durante 12 horas. A mistura reaccional foi diluída com DCM, filtrada através de uma camada de gel de sílica e lavada com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi

purificado por HPLC de fase inversa para se obter Intermediário 2 (251 mg, 52,9% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: $R_t = 1,235$ min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm.). MS (ES): $m/z = 221,0$ $[M+H]^+$.

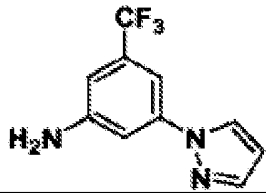
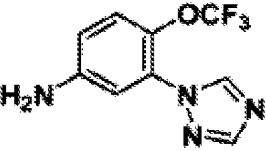
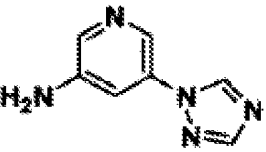
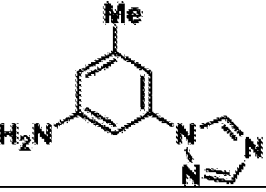
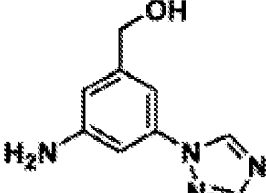
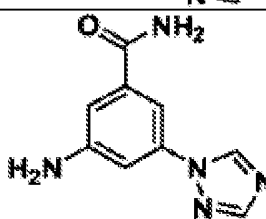
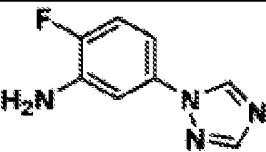
Preparação de 3-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-anilina



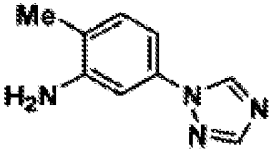
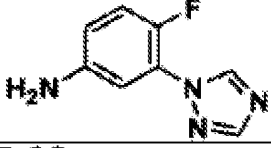
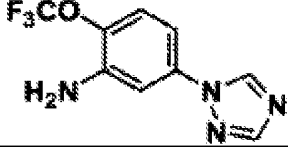
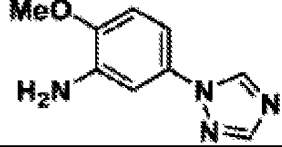
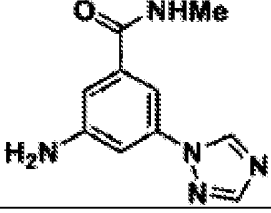
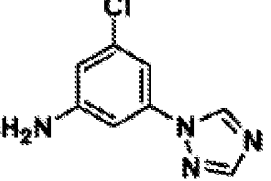
Uma solução de Intermediário 2A (197 mg, 0,895 mmol) em acetato de etilo (30 mL) foi passada através de um cartucho de Pd/C a 10% de um hidrogenador H-Cube (ThalesNano, 20 bar de hidrogénio, a 25°C). Após uma segunda passagem, a mistura reaccional foi concentrada para dar o Intermediário 2 (131 mg, 77% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: $R_t = 0,298$ min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 191,09$ $[M+H]^+$. O Intermediário 2 foi utilizado na síntese do Exemplo 2.

Os seguintes intermediários da Tabela 3 foram preparados utilizando os procedimentos descritos na preparação do Intermediário 1 e do Intermediário 2.

TABELA 3

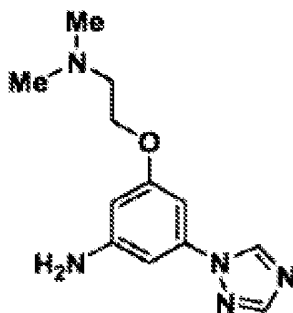
Interme- diário Nº	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	[M+H]	Tempo de retenção no HPLC (min) *
3		103	3-(1H-Pirazol-1-il)- 5-(trifluoro- metil)anilina	228,17	1,38 ^a
4		137	3-(1H-1,2,4-Triazol- 1-il)-4-(trifluoro- metoxi)anilina	245,02	1,01 ^a
5		145	5-(1H-1,2,4-Triazol- 1-il)-piridin-3-amina	162,09	0,17 ^a
6		155	3-Metil-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il)anilina	175,20	0,63 ^a
7		159	3-Amino-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il)fenil)- metanol	191,17	0,27 ^a
8		192	3-Amino-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il)ben- zamida	203,9	0,41 ^a
9		170	2-Fluoro-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il)anilina	179,25	0,78 ^a

(continuação)

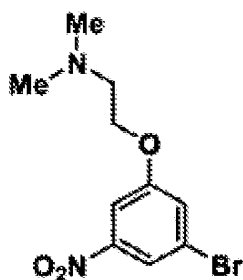
Interme- diário Nº	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	[M+H]	Tempo de retenção no HPLC (min) *
10		162	2-Metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	175,14	1,01 ^c
11		163	4-Fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	179,07	0,21 ^a
12		167	5-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-2-(trifluorometoxi)anilina	245,11	2,5 ^c
13		160	2-Metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	191,14	0,66 ^b
14		194	3-Amino-N-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	218,17	0,15 ^a
15		156	3-Cloro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	195,12	1,03 ^a
*Condições de HPLC ^a Coluna PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 0 a 100 B em 2 min com 1 min de tempo de espera, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,1% de TFA; Solvente B: 10% de água/90% de metanol/0,1% de TFA ^b Coluna CHROMOLITH® 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 minutos contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm. ^c Waters Sunfire C18 4,6 x 150 milímetros 5 micrometros. 1 mL/min, 0-100% de água-metanol 0,2% de H₃PO₄, gradiente durante 4 min					

INTERMEDIÁRIO 16

3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



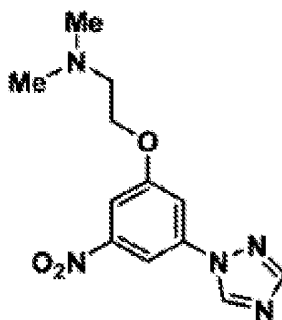
Intermediário 16A: Preparação de 2-(3-bromo-5-nitrofenoxi)-N,N-dimetiletanamina



1-Bromo-3,5-dinitrobenzeno (1 g, 4,1 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (0,54 g, 6,1 mmol), hidróxido de potássio (0,45 g, 8,1 mmol) e água (0,5 mL) em DMF (5 mL) foram aquecidos a 80°C. Após 20 horas, a mistura reaccional foi diluída com água fria e extraída com diclorometano (2 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (gradiente por passos, 2% de acetato de etilo em hexano a acetato de etilo) para dar 2-

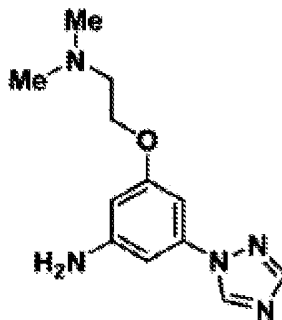
(3-bromo-5-nitrofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina (669 mg, 57,2% de rendimento) como um óleo castanho. HPLC: $R_t = 1,04$ min (PHENOMENEX® Luna C18 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/ min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 290,93$ $[M+H]^+$.

Intermediário 16B: Preparação de *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)etanamina



Intermediário 16A (200 mg, 0,69 mmol), iodeto de cobre(I) (65,9 mg, 0,35 mmol), carbonato de potássio (287 mg, 2,1 mmol) e 1H-1,2,4-triazole (143 mg, 2,075 mmol) em NMP (2 mL) foram aquecidos a 120°C, durante 6 horas. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano e filtrada através de uma camada de gel de sílica e lavada com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa para dar Intermediário 16B (109 mg, 56,8% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: $R_t = 0,74$ min (PHENOMENEX® Luna C18 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 278,08$ $[M+H]^+$.

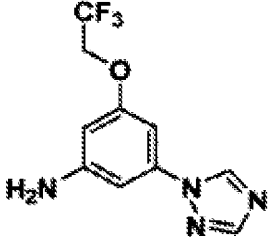
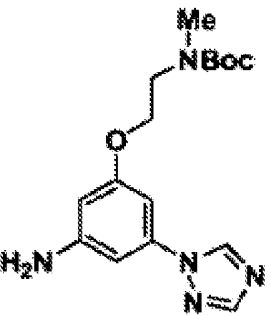
Preparação de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il) anilina



Intermediário 16B (97 mg, 0,35 mmol) e 10% de Pd/C (22,3 mg, 0,21 mmol) em MeOH (10 mL) foram agitados sob atmosfera de hidrogénio (balão) durante 8 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de gel de sílica. O filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 16 (81 mg, 94% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: Rt = 0,26 min (Phenomenex® Luna C18 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA; gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm.). MS (ES): m/z = 248,15 [M+H]⁺. O Intermediário 16 foi utilizado na síntese dos Exemplos 146 e 147.

Os seguintes intermediários na Tabela 4 foram preparados utilizando os procedimentos descritos na preparação do Intermediário 16.

TABELA 4

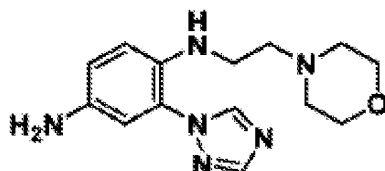
Interme- diário Nº	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	[M+H]	Tempo de retenção no HPLC (min) *
17		157	3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)anilina	259,15	1,10 ^a
18		174	2-(3-Amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxy)etil (metil) carbamato de <i>terc</i> -butilo	245,02	1,35 ^a

*Condições de HPLC

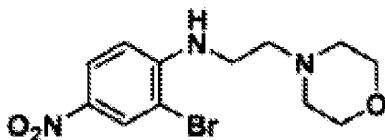
^a Coluna PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 0 a 100 B em 2 min com 1 min de tempo de espera, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,1% de TFA; Solvente B: 10% de água/90% de metanol/0,1% de TFA.

INTERMEDIÁRIO 19

N¹-(2-morfolinoetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzeno-1,4-diamina



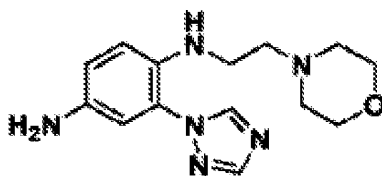
Intermediário 19A: Preparação de 2-bromo-N-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina



2-Bromo-1-fluoro-4-nitrobenzeno (1,0 g, 4,5 mmol), 2-morfolinoetanamina (0,77 g, 5,9 mmol) e carbonato de potássio (1,571 g, 11,4 mmol) em DMSO (5 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura foi triturada com água e recolheu-se 2-bromo-N-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina (1,1 g, 72,8% de rendimento) por filtração. HPLC: Rt = 0,61 min

(PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 332,06 [M+H]⁺.

Preparação de N¹-(2-morfolinoetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzeno-1,4-diamina

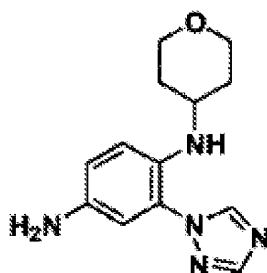


O Intermediário 19 foi preparado a partir do Intermediário 19A seguindo o procedimento do Intermediário 2. HPLC: Rt = 0,10 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min,

detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 289,12 $[M+H]^+$. O Intermediário 19 foi utilizado na síntese do Exemplo 148.

INTERMEDIÁRIO 20

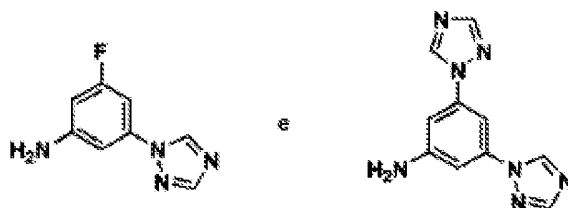
N¹-(Tetra-hidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzeno-1,4-diamina



O Intermediário 20 foi preparado a partir de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzeno seguindo o procedimento do Intermediário 16. HPLC: R_t = 0,63 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 260,08 $[M+H]^+$. O Intermediário 20 foi utilizado na síntese do Exemplo 158.

INTERMEDIÁRIO 21

3-Fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina e 3,5-di(1H-1,2,4-triazol-1-il) anilina

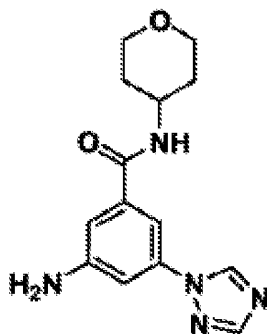


1,3-Difluoro-5-nitrobenzeno (1 g, 6,29 mmol), 1H-1,2,4-triazole (0,43 g, 6,29 mmol) e carbonato de potássio (2,17 g, 15,7 mmol) em DMSO (5 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura reaccional foi triturada com água e o sólido foi recolhido por filtração. O sólido foi dissolvido em metanol (40 mL) e tratado com 10% de Pd/C (100 mg, 0,94 mmol) e agitado em atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 8 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de gel de sílica. O filtrado foi concentrado para dar Intermediário 21 como uma mistura de 3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina e 3,5-di-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (825 mg, 65% de rendimento).

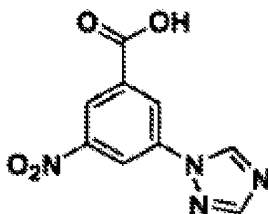
HPLC: Rt = 0,78 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros. 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm.). MS (ES): m/z = 179,07 [M+H]⁺. HPLC: Rt = 0,82 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros. 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm.). MS (ES): m/z = 228,10 [M+H]⁺. O Intermediário 21 foi utilizado na síntese dos compostos dos Exemplos 172, 173 e 207.

INTERMEDIÁRIO 22

3-amino-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzamida

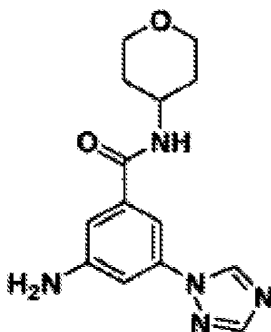


Intermediário 22A: Preparação de ácido 3-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzóico



O ácido 3-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzóico foi preparado a partir do ácido 3-bromo-5-nitrobenzóico seguindo o procedimento do Intermediário 2A. HPLC: Rt = 1,12 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 235,07 [M+H]⁺.

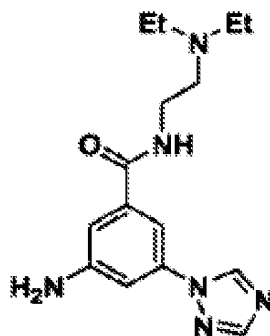
Preparação de 3-amino-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



A uma solução do Intermediário 22A (400 mg, 1,71 mmol), tetra-hidro-2H-piran-4-amina (207 mg, 2,05 mmol) e TEA (0,36 mL, 2,56 mmol) em DMF (4 mL) adicionou-se BOP (1,133 mg, 2,56 mmol) e a solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de gel de sílica. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC de fase inversa. As fracções foram concentradas, dissolvidas em metanol (30 mL) e tratadas com 10% de Pd/C (27,3 mg, 0,26 mmol) e agitadas em atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 8 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de gel de sílica. O filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 22 (276 mg, 56,2% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: Rt = 0,75 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA; gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm.). MS (ES): m/z = 288,09 [M+H]⁺. O Intermediário 22 foi utilizado na síntese do Exemplo 171.

INTERMEDIÁRIO 23

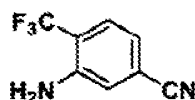
3-Amino-N-(2-(dietilamino)etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



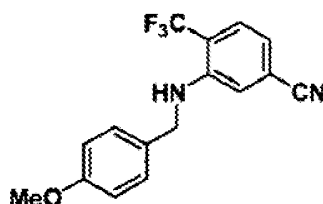
O Intermediário 23 foi preparado a partir do Intermediário 22A e N¹,N¹-dietil-etano-1,2-diamina seguindo o procedimento do Intermediário 22. HPLC: Rt = 0,65 min (PHENOMENEX® S5 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 303,15 [M+H]⁺. O Intermediário 23 foi utilizado na síntese do Exemplo 183.

INTERMEDIÁRIO 24

3-Amino-4 (trifluorometil)benzonitrilo



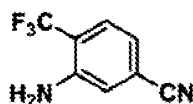
Intermediário 24A: Preparação de 3-(4-metoxibenzilamino)-4-(trifluorometil)benzonitrilo



3-Fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (1 g, 5,29 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (0,73 g, 5,29 mmol) e carbonato de potássio (1,46 g, 10,6 mmol) em DMSO (2 mL) foram aquecidos em 75°C durante 6 horas. A mistura reaccional foi triturada com água e o sólido foi recolhido

por filtração para isolar 24A (1,14 g, 70,6% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: $R_t = 2,64$ min (PHENOMENEX® S5 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 329,09$ $[M+H]^+$.

Preparação de 3-amino-4-(trifluorometil)-benzonitrilo



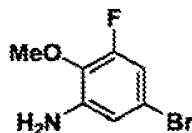
Uma solução de 3-(4-metoxibenzilamino)-4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 1,63 mmol) e trietilsilano (0,2 mL) em dicloroetano (2 mL) foi tratada com TFA (1 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reaccional foi concentrada para dar Intermediário 24 (284 mg, 93% de rendimento) como um sólido cor de laranja. HPLC: $R_t = 1,24$ min (PHENOMENEX® S5 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 187,1$ $[M+H]^+$. O Intermediário 24 foi utilizado na síntese dos Exemplos 229, 230 e 241.

INTERMEDIÁRIO 25

3-Amino-5-fluoro-4-metoxibenzonitrilo

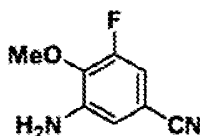


Intermediário 25A: Preparação de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina



5-Bromo-1-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenzeno (1,0 g, 4,0 mmol), zinco (2,62 g, 40,0 mmol) e cloreto de amônio (2,14 g, 40,0 mmol) em EtOH (20 mL) e água (12 mL) foram aquecidos a 80°C durante 10 minutos e depois agitados à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano (100 mL) e água (60 mL) e filtrada através de Celite®. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e filtrada e depois concentrada para dar Intermediário 25A (723 mg, 82% de rendimento) como um sólido cinzento. HPLC: Rt = 1,3 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 222,0 [M+H]⁺.

Preparação de 3-amino-5-fluoro-4-metoxi-benzonitrilo

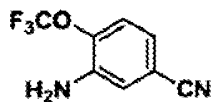


Uma mistura de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina (500 mg, 2,27 mmol), hidrato de ferrocianeto(II) de potássio (240 mg, 0,57 mmol), carbonato de sódio (241 mg,

2,27 mmol) e acetato de paládio(II) (25,5 mg, 0,11 mmol) em DMA (2 mL) foi purgada com azoto e aquecida a 120°C durante 6 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (20 mL) e filtrada através de Celite®. O filtrado foi lavado com água (20 mL), NH₄OH a 5% (10 mL), seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado para isolar o Intermediário 25 (213 mg, 56,4% de rendimento). HPLC: Rt = 0,73 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micromeros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 167,2 [M+H]⁺. O Intermediário 25 foi utilizado na síntese dos Exemplos 234 e 239.

INTERMEDIÁRIO 26

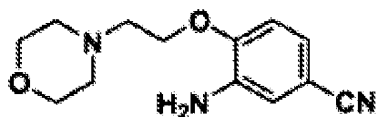
3-Amino-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo



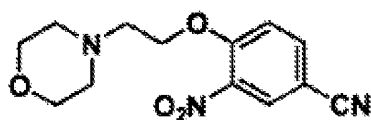
3-Amino-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo foi preparado a partir de 4-bromo-2-nitro-1-(trifluorometoxi)-benzeno seguindo o procedimento do Intermediário 25. HPLC: Rt = 1,29 min (PHENOMENEX® S5, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, 4 min de gradiente, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 203,1 [M+H]⁺. O Intermediário 26 foi utilizado na síntese do Exemplo 237.

INTERMEDIÁRIO 27

3-Amino-4-(2-morfolinoetoxi) benzonitrilo

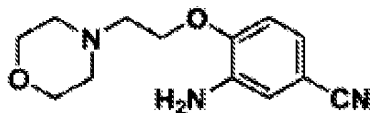


Intermediário 27A: Preparação de 4-(2-morfolinoetoxi)-3-nitrobenzonitrilo



4-Fluoro-3-nitrobenzonitrilo (0,5 g, 3,0 mmol), 2-morfolinoetanol (0,37 mL, 3,0 mmol) e carbonato de potássio (0,42 g, 3,0 mmol) em DMSO (2 mL) foram aquecidos a 50°C durante 16 horas. Adicionou-se água (10 mL) à mistura reaccional e o sólido foi recolhido por filtração. O sólido foi lavado com água (3 x 2 mL) para dar Intermediário 27A (422 mg, 50,6% de rendimento) como um sólido castanho dourado. HPLC: Rt = 0,78 min (PHENOMENEX® S5. 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 278,16 [M+H]⁺.

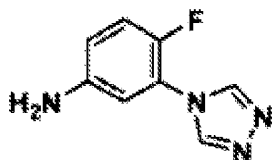
Preparação de 3-amino-4-(2-morfolinoetoxi)- benzonitrilo



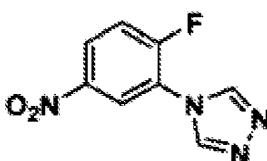
A 4-(2-morfolinoetoxi)-3-nitrobenzonitrilo (422 mg, 1,52 mmol) suspenso em MeOH (20 mL) adicionou-se Pd/C as 10% (100 mg) e a mistura reaccional foi agitada em atmosfera de hidrogénio (balão). Após 30 min, a mistura reaccional foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 27 (322 mg, 86% de rendimento) como um sólido castanho dourado. HPLC: Rt = 0,5 min (PHENOMENEX® S5 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 248,18 [M+H]⁺. O Intermediário 27 foi utilizado na síntese do Exemplo 238.

INTERMEDIÁRIO 28

4-Fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina



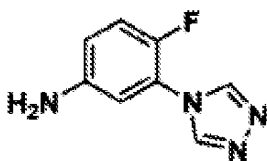
Intermediário 28A: Preparação de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazole



Uma solução de 2-fluoro-5-nitroanilina (415 mg, 2,7 mmol) em piridina (15 mL) foi tratada com N'-formilformo-hidrazida (703 mg, 7,98 mmol) e depois adicionou-se

TMS-Cl (5,10 mL, 39,9 mmol) gota a gota. Após a adição, adicionou-se Et₃N (2,60 mL, 18,6 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 100°C durante 4 horas. A mistura reaccional foi então arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada até à secura. O sólido resultante foi suspenso em H₂O (25 mL) e filtrado. O filtrado foi extraído com EtOAc (4 x 20 ml) e os extractos orgânicos foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, hexanos até 100% de EtOAc, coluna de 40 g, gradiente de 40 min) para dar o Intermediário 28A (210 mg, 37,9%). HPLC: Rt = 1,497 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo H₃PO₄ a 0,2% de, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 209,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,05 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J = 6,55, 2,77 Hz), 8,39-8,45 (1H, m), 7,85 (1H, t, J = 9,57 Hz).

Preparação de 4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina

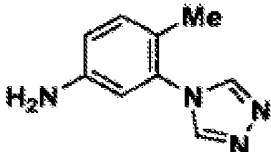
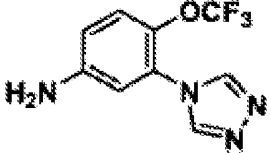
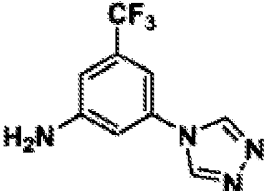


Uma solução de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazole (210 mg, 1,009 mmol) em MeOH (4 mL) foi tratada com Pd/C a 10% (20 mg, 0,19 mmol) e agitada em atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado até à secura para dar o Intermediário 28 (155

mg, 86%). HPLC: $R_t = 0,343$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 179,1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,85 (1H, s), 8,85 (1H, s), 7,15 (1H, dd, $J = 10,45, 8,94$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 6,55, 2,77$ Hz), 6,61-6,66 (1H, m), 5,35 (2H, s). O Intermediário 28 foi utilizado na síntese dos Exemplos 46 e 114.

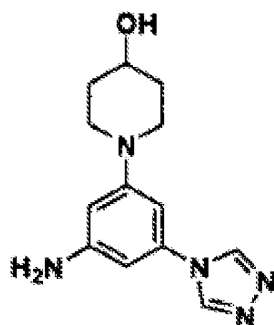
Os seguintes intermediários da Tabela 5 foram preparados utilizando os procedimentos descritos na preparação do Intermediário 28.

TABELA 5

Interme- diário N°	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	$[M+H]$	Tempo de retenção no HPLC (min) *
29		106	4-Metil-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	175,1	0,28 ^a
30		17, 52, 111	3-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)anilina	245,1	2,20
31		169, 236	3-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina	229	1,28 ^b
* = Condições de HPLC A = YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol contendo 0,2% de H_3PO_4, gradiente de 4 min, monitorizado a 220 nm b = coluna Chromolith® 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorizado a 220 nm					

INTERMEDIÁRIO 32

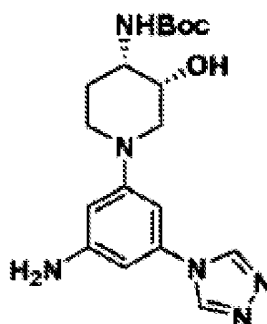
1-(3-Amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-
piperidin-4-ol



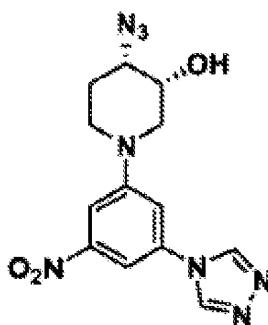
Uma mistura de 4-(3-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazole (200 mg, 0,96 mmol) e piperidin-4-ol (486 mg, 4,80 mmol) em DMSO (1 mL) foi aquecida a 100°C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi extraída cinco vezes com EtOAc. Os extractos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos e concentrados para dar um sólido cor de laranja. O sólido foi dissolvido em MeOH (25 mL) e adicionou-se Pd/C a 10% (55 mg). A mistura foi desgaseificada e agitada em atmosfera de hidrogénio durante 1 hora. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 32 (233 mg, 84%) como um sólido castanho. HPLC: Rt = 0,227 min (coluna Chromolith®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 260 [M+H]⁺. O Intermediário 32 foi utilizado na síntese do Exemplo 141.

INTERMEDIÁRIO 33

(3R,4S)-1-(3-Amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil)-3-hidroxipiperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



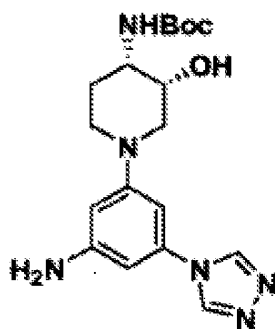
Intermediário 33A. Preparação de (3R,4S)-4-azido-1-(3-nitro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-piperidin-3-ol



Uma mistura de 4-(3-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazole (200 mg, 0,96 mmol), 4-azidopiperidin-3-ol (164 mg, 1,15 mmol) e K₂CO₃ (199 mg, 1,44 mmol) em DMSO foi aquecida a 100°C durante 4 horas. A mistura reaccional foi vertida em água e extraída com EtOAc (duas vezes). Os extractos combinados foram lavados com água e solução aquo-

sa saturada de cloreto de sódio, secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados. O material em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , coluna de 24 g, 0-12% de MeOH/DCM) para dar o Intermediário 33A (135 mg, 43%) como um sólido amarelo. HPLC: $R_t = 1,722$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 331$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparação de (3R,4S)-1-(3-amino-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-3-hidroxipiperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

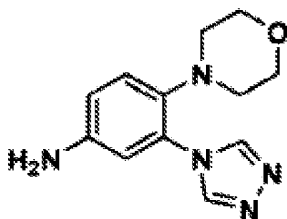


A uma solução do Intermediário 33A (135 mg, 0,41 mmol) em THF (5 mL) adicionou-se trimetilfosfina (solução 1,0 M em tolueno, 3 mL, 3,00 mmol). A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora e adicionou-se MeOH (2 mL) e NaOH 1 N (2 mL) e agitou-se durante mais 30 min. A mistura reaccional foi extraída com EtOAc (três vezes). Os extractos combinados foram secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi dissolvido em THF (30 mL) com TEA

(0,171 mL, 1,23 mmol) e Boc_2O (0,190 mL, 0,82 mmol) e agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com EtOAc (três vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , coluna de 12 g, $\text{MeOH}/\text{DCM} = 0\text{-}8\%$) para dar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em MeOH (20 mL) e adicionou-se Pd/C a 10% (50 mg). A mistura foi agitada em atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada para dar o Intermediário 33A (84 mg, 19%). HPLC: $R_t = 1,573$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 375$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. O Intermediário 33 foi utilizado na síntese do Exemplo 142.

INTERMEDIÁRIO 34

4-Morfolino-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina



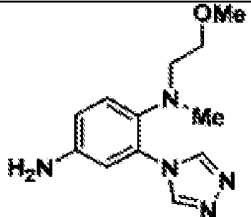
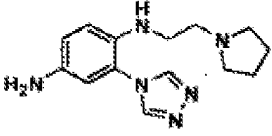
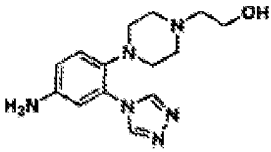
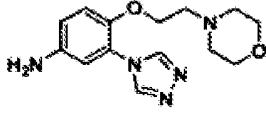
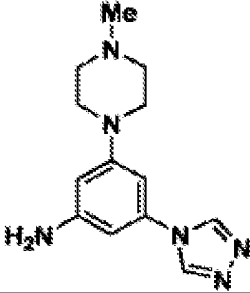
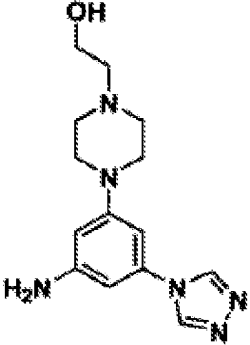
A uma solução contendo 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazole (0,500 g, 2,402 mmol) e morfolina (0,251 g, 2,88 mmol) em DMSO (6 mL) à temperatura ambiente adicionou-se carbonato de potássio (0,498 g, 3,60 mmol). A mistura castanha escura foi agitada durante 30 min. A solução foi então diluída com água e formou-se um precipitado. A filtração da suspensão deu um sólido castanho. O sólido foi então suspenso em MeOH (15 mL) e adicionou-se Pd/C a 10% (0,051 g, 0,480 mmol). Foi introduzida uma atmosfera de H₂ (balão) e a suspensão preta foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado e seco de um dia para o outro para dar o Intermediário 34 (0,250 g, 42,4% de rendimento) como um sólido cor de laranja. HPLC: Rt = 0,327 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 246,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (2 H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,81 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,56, 2,52 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,52 Hz), 5,25 (2H, s largo), 3,43-3,54 (4 H, m), 2,51-2,57 (4 H, m). O Intermediário 34 foi utilizado na síntese dos Exemplos 116, 118 e 119.

Os seguintes intermediários da Tabela 6 foram preparados utilizando os procedimentos descritos na preparação do Intermediário 34.

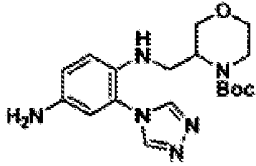
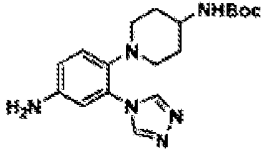
TABELA 6

Interme- diário Nº	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	M+H	Tempo de retenção no HPLC (min) *
35		121	4-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina	259,2	0,160 ^a
36		4, 122, 166	N1-(2-(Dimetil-amino)etil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzeno-1,4-diamina	247,2	0,152 ^a
37		123	N1-(2-Metoxi-etil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzeno-1,4-diamina	234,1	0,173 ^a
38		127	4-(2-(Dimetil-amino)etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-anilina	248,1	0,27 ^b
39		129	N1-(3-(Dimetil-amino)propil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzeno-1,4-diamina	261,2	0,158 ^a
40		132	N1-(2-(Dimetil-amino)etil)-N1-metil-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzeno-1,4-diamina	261,2	0,175 ^a

(continuação)

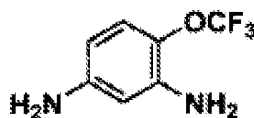
Interme- diário Nº	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	M+H	Tempo de retenção no HPLC (min) *
41		135	N1-(2-Metoxi-etil)- N1-metil-2-(4H-1,2,4- triazol-4-il)- benzeno-1,4-diamina	248,2	0,663 ^a
42		139	N1-(2-(Pirrol-idin-1- il)-etil)-2-(4H- 1,2,4-triazol-4-il)- benzeno-1,4-diamina	273,1	0,158 ^a
43		149	2-(4-(4-Amino-2-(4H- 1,2,4-triazol-4-il)- fenil)piperazin-1- il)etanol	289,1	0,157 ^a
44		150	4-(2-Morfolino- etoxi)-3-(4H-1,2,4- triazol-4-il)anilina	290,1	0,163 ^a
45		130,152	3-(4-Metil-piperazin- 1-il)-5-(4H-1,2,4- triazol-4-il)anilina	259	0,233 ^b
46		133	2-(4-(3-Amino-5-(4H- 1,2,4-triazol-4-il)- fenil)piperazin-1- il)etanol	289	0,215 ^b

(continuação)

Interme- diário Nº	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	M+H	Tempo de retenção no HPLC (min) *
47		151	3-((4-Amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenilamino)-metil)-morfolino-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	375,2	3,260 ^a
48		144	1-(4-Amino-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil)piperidin-4-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	259,1	2,527 ^a
* Condições de HPLC ^a YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizado a 220 nm ^b coluna Chromolith® 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorizado a 220 nm.					

INTERMEDIÁRIO 49

4-(Trifluorometoxi)benzeno-1,3-diamina

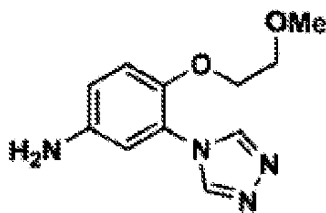


Uma mistura de 3-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (500 mg, 2,25 mmol) e Pd/C a 10% (240 mg, 0,225 mmol) em acetato de etilo (20 mL) foi desgaseificada com azoto. A

mistura foi agitada em atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 49 (433 mg, 100%) como um sólido castanho. HPLC: $R_t = 0,707$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 193,1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,69 ppm (1H, dd, $J = 8,56, 1,26$ Hz), 5,95 (1H, d, $J = 2,52$ Hz), 5,75 (1H, dd, $J = 8,69, 2,64$ Hz), 4,91 (2H, s), 4,89 (2H, s). O Intermediário 49 foi utilizado na síntese dos Exemplos 90 e 91.

INTERMEDIÁRIO 50

4-(2-Metoxietoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-
anilina

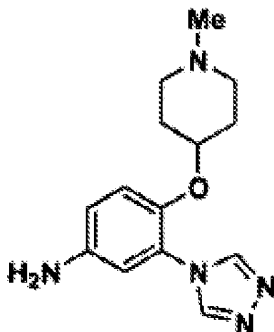


A uma solução contendo 2-metoxietanol (0,136 mL, 1,730 mmol) em DMF anidro (15 mL) a 0°C adicionou-se NaH (0,063 g, 1,585 mmol) como uma dispersão a 60% em óleo mineral. Uma solução de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazole (0,300 g, 1,441 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionada através de uma seringa. Após 30 minutos, a mistura reaccional foi desactivada com água. Um precipitado

castanho foi recolhido por filtração e lavado com água. O sólido foi suspenso em MeOH (10 mL) e tratado com Pd/C (0,031 g, 0,29 mmol) e a reacção foi agitada em atmosfera de hidrogénio. A suspensão escura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado até à secura para dar o Intermediário 50 (0,073 g, 21,4% de rendimento) como um óleo castanho. HPLC: Rt = 0,187 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 235,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75 (2 H, s), 7,01 (1H, d, J = 9,57 Hz), 6,59-6,66 (2H, m), 5,04 (2H, s), 3,98-4,06 (2H, m), 3,50-3,57 (2H, m), 3,22 (3 H, s). O Intermediário 50 foi utilizado na síntese do Exemplo 126.

INTERMEDIÁRIO 51

4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)anilina

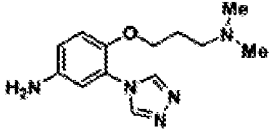
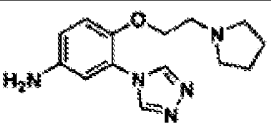
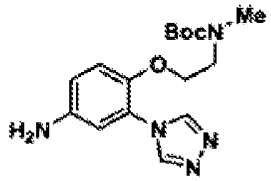


A uma solução de 4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazole (0,150 g, 0,721 mmol) em DMF anidra (0,721

mL) à temperatura ambiente adicionou-se carbonato de cézio (0,49 g, 1,5 mmol) e 1-metilpiperidin-4-ol (0,108 g, 0,94 mmol). A solução resultante foi aquecida a 75°C. Após 2 horas, a reacção foi arrefecida e diluída com água. A solução foi extraída três vezes com 20 mL de DCM e os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secos sobre sulfato de sódio anidro. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada e o sólido foi suspenso em MeOH (10 mL) à temperatura ambiente. À mistura adicionou-se Pd/C a 10% (0,015 g, 0,144 mmol) e a reacção foi agitada em atmosfera de hidrogénio. A suspensão escura foi agitada durante 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 51 (0,064 g, 0,222 mmol, 30,9% de rendimento) como um sólido bege. HPLC: Rt = 0,160 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 274,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,81Hz), 6,57-6,66 (2H, m), 5,04-5,12 (2H, m), 4,04 (1H, s largo), 2,20-2,36 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,66-1,78 (2H, m), 1,39-1,50 (2H, m). O Intermediário 51 foi utilizado na síntese do Exemplo 128.

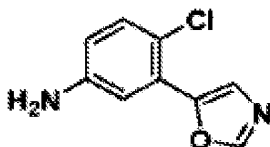
Os seguintes intermediários da Tabela 7 foram preparados utilizando os procedimentos descritos na preparação do Intermediário 50 e do Intermediário 51.

TABELA 7

Interme- diário Nº	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	M+H	Tempo de retenção no HPLC (min) *
52		140	4-(3-(Dimetil- amino)propoxi)-3-(4H- 1,2,4-triazol-4-il)- anilina	262,1	0,173 ^a
53		143	4-(2-(Pirrol-idin-1- il)-etoxi)-3-(4H- 1,2,4-triazol-4- il)anilina	274,1	0,162 ^a
54		153	2-(4-Amino-2-(4H- 1,2,4-triazol-4-il)- fenoxi)etil- (metil)carbamato de terc-butilo	334,1	2,158 ^a
* Condições de HPLC ^a YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizado a 220 nm					

INTERMEDIÁRIO 55

4-Cloro-3-(oxazol-5-il)anilina



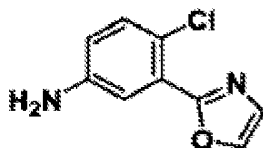
A uma solução de 2-cloro-5-nitrobenzaldeído (2,5 g, 13,5 mmol) em DME (27 mL) à temperatura ambiente adi-

cionou-se isocianeto de tosilmétilo (2,76 g, 14,15 mmol) e carbonato de potássio (3,72 g, 26,9 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo de um dia para o outro. A mistura foi arrefecida e vertida sobre EtOAc. A suspensão resultante foi lavada com H₂O (2 x 100 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 100 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados em vácuo. O intermediário em bruto foi dissolvido em DCM e carregado num cartucho de 80 g de gel de sílica, que foi eluído a 60 mL/min com um gradiente de 25 min de 100% de hexanos até 40% de EtOAc/hexanos (monitorização a 254 nm). As fracções apropriadas foram concentradas e o sólido resultante foi dissolvido em THF (40 mL). Adicionou-se então ácido acético (54,0 mL, 943 mmol) e pó de ferro (1,88 g, 33,7 mmol) e a mistura resultante foi aquecida de um dia para o outro a 50°C. A mistura reaccional foi arrefecida e vertida em 500 mL de carbonato de sódio aquoso saturado e extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secos sobre sulfato de magnésio anidro e concentrados. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado num cartucho de 80 g de gel de sílica, que foi eluído a 60 mL/min com um gradiente de 25 min de 100% de hexanos até 50% de EtOAc/hexanos (monitorização a 254 nm). As fracções apropriadas foram concentradas para dar Intermediário 55 (0,40 g, 15% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: Rt = 1,837 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso

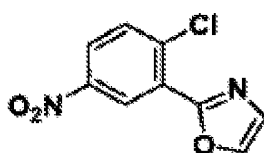
contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 195,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,56$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 2,77$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J = 8,56, 2,77$ Hz), 5,49 (2H, s). O Intermediário 55 foi utilizado na síntese do Exemplo 79.

INTERMEDIÁRIO 56

4-Cloro-3-(oxazol-2-il)anilina



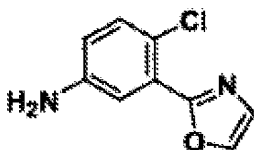
Intermediário 56A: Preparação de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)oxazole



A uma suspensão turva de ácido 2-cloro-5-nitrobenzóico (1,0 g, 4,96 mmol) e DMF (0,019 mL, 0,25 mmol) em DCM (12,4 mL) a 0°C adicionou-se uma solução de cloreto de oxalilo 2 M em DCM (2,98 mL, 5,95 mmol). A suspensão resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo e azeotropada com tolueno para remover o HCl e o cloreto de oxalilo. O resíduo foi dissolvido em tetra-

metilenossulfona (12,4 mL), a que se adicionou carbonato de potássio (1,37 g, 9,92 mmol) e 1H-1,2,3-triazole (0,29 mL, 4,96 mmol). A mistura foi aquecida a 150°C sob azoto durante 1 hora. A mistura foi arrefecida e diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída três vezes com EtOAc (50 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secos sobre sulfato de magnésio anidro. A filtração e concentração deram um óleo castanho escuro que foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado num cartucho de 80 g de gel de sílica, que foi eluida a 65 mL/min com um gradiente de 25 min de 100% a 50% de EtOAc/hexanos (monitorização a 254 nm). A concentração das fracções apropriadas deu o Intermediário 56A (0,431 g, 39% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: Rt = 3,246 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 225,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71 (1H, d, J = 2,77 Hz), 8,42 (1H, s), 8,33 (1H, dd, J = 8,81, 2,77 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,81Hz), 7,56 (1H, s).

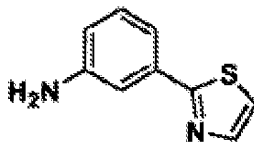
Preparação de 4-cloro-3-(oxazol-2-il)anilina



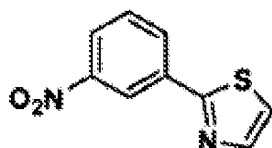
A uma solução do Intermediário 56A (0,431 g, 1,92 mmol) e ácido acético (7,69 mL, 134 mmol) em THF (19,2 mL) adicionou-se ferro em pó (0,268 g, 4,80 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida e vertida em 300 mL de Na₂CO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc (3 x 75 mL) e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O óleo castanho escuro foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado num cartucho de 40 g de gel de sílica que foi eluída com 40 mL/min com um gradiente de 25 min de 100% de hexanos a 70% de EtOAc/hexanos. A concentração das fracções apropriadas deu o Intermediário 56 (0,301 g, 80% de rendimento) como um óleo cor de laranja. HPLC: Rt = 1,923 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 195,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,56 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,77 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,56, 2,77 Hz), 5,53 (2H, s). O Intermediário 56 foi utilizado na síntese do Exemplo 81.

INTERMEDIÁRIO 57

3-(Tiazol-2-il) anilina

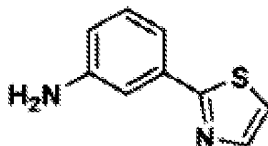


Intermediário 57A: Preparação de 2-(3-nitro-fenil)thiazole



Uma suspensão amarela de 3-nitrobenzotioamida (2,0 g, 10,98 mmol), 2-cloroacetaldeído (45% em H₂O) (2,01 g, 11,53 mmol) e ácido acético (7,32 mL) foi aquecida a refluxo durante 1 hora. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, vertida em água com gelo e tornada alcalina utilizando 30 mL de uma solução de NaOH 12 N. Adicionou-se então acetato de etilo e a emulsão resultante foi filtrada através de Celite®. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio. A filtração e concentração a pressão reduzida deu o Intermediário 57A (2,107 g, 91% de rendimento) como um sólido castanho. HPLC: Rt = 3,331 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 207,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,68 (1H, t, J = 1,89 Hz), 8,34-8,41 (1H, m), 8,28-8,34 (1H, m), 8,00-8,05 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 3,27 Hz), 7,80 (1H, t, J = 8,06 Hz).

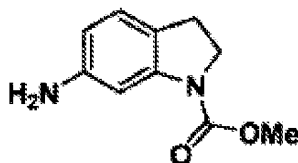
Preparação de 3-(tiazol-2-il)anilina



A uma suspensão do Intermediário 57A (500 mg, 2,425 mmol) em etanol absoluto (12 mL) à temperatura ambiente adicionou-se níquel de Raney (60 mg, 2,425 mmol). Foi então introduzida uma atmosfera de hidrogénio e a mistura foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada através de Celite®, concentrada a pressão reduzida e seca em vácuo, dando o Intermediário 57 (0,32 g, 73,0% de rendimento) como um óleo amarelo. HPLC: Rt = 1,433 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 177,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (1H, d, J = 3,02 Hz), 7,70 (1H, t, J = 3,40 Hz), 7,17 (1H, t, J = 1,89 Hz), 7,02-7,15 (2H, m), 6,60-6,67 (1H, m), 5,34 (2H, s). O Intermediário 57 foi utilizado na síntese do Exemplo 107.

INTERMEDIÁRIO 58

6-Aminoindolino-1-carboxilato de metilo

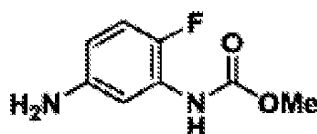


Uma suspensão de 6-nitroindolino-1-carboxilato de

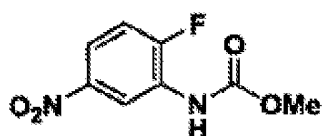
metilo (187 mg, 0,84 mmol) em MeOH (15 mL) foi purgada com azoto e tratada com Pd/C a 10% (20 mg, 0,19 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogénio durante 5 horas. A suspensão foi então purgada com azoto, filtrada e concentrada até à secura para dar o Intermediário 58 (93 mg, 57,5%). HPLC: Rt = 1,54 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 193,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,08 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,81 Hz), 6,15 (1H, dd, J = 7,93, 2,14 Hz), 4,97 (2H, s), 3,81-3,91 (2H, m), 3,70 (3 H, s), 2,88 (2H, t, J = 8,44 Hz). O Intermediário 58 foi utilizado na síntese do Exemplo 43.

INTERMEDIÁRIO 59

5-Amino-fluorofenilcarbamato de metilo

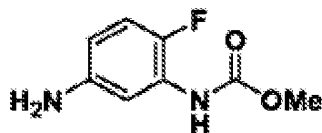


Intermediário 59A: Preparação de 2-fluoro-5-nitrofenilcarbamato de metilo



Uma solução de 2-fluoro-5-nitroanilina (500 mg, 3,20 mmol) em THF (20 mL) foi tratada com DIEA (0,84 mL, 4,8 mmol) seguida por cloroformato de metilo (0,25 mL, 3,20 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada até à secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, 20% de acetato de etilo/hexanos a 50% acetato de etilo/hexanos, coluna de 40, gradiente de 30 min) para dar o Intermediário 59A (450 mg, 65,6%). HPLC: Rt = 2,868 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,94 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J = 6,80, 2,77 Hz), 7,87-8,09 (1H, m), 7,52 (1H, t), 3,72 (3 H, s).

Preparação de 5-amino-2-fluorofenilcarbamato de metilo

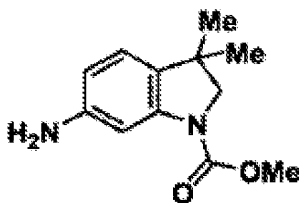


Uma solução do Intermediário 59A (450 mg, 2,10 mmol) em MeOH (20 mL) foi tratada com Pd/C a 10% (40 mg, 0,38 mmol) e agitada à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogénio durante 3 horas. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada até um sólido branco para dar o Intermediário 59 (375 mg, 97%). HPLC: Rt = 0,403 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS

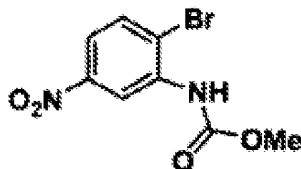
(ES): $m/z = 185,0$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,97 (1H, s), 6,76-6,86 (2H, m), 6,20-6,29 (1H, m), 4,94 (2H, s), 3,62 (3 H, s). O Intermediário 59 foi utilizado na síntese dos Exemplos 8, 68 e 39.

INTERMEDIÁRIO 60

6-Amino-3,3-dimetilindolino-1-carboxilato de metilo



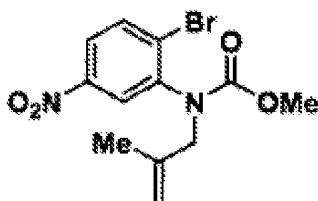
Intermediário 60A: Preparação de 2-bromo-5-nitro-fenilcarbamato de metilo



Uma solução de 2-bromo-5-nitroanilina (500 mg, 2,30 mmol) em THF (40 mL) foi tratada com piridina (0,19 mL, 2,3 mmol) e cloroformato de metilo (0,27 mL, 3,5 mmol) à temperatura ambiente. Após 4 horas, adicionou-se mais cloroformato de metilo (0,27 mL, 3,5 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante mais 3 horas. A mistura reaccional foi concentrada até à secura e depois retomada em EtOAc (30 mL) e lavada com HCl 1 N (3 x 25 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e

purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , 0% de acetato de etilo/hexanos a 30% acetato de etilo/hexano, coluna de 40 g, gradiente de 30 min) para dar o Intermediário 60A (390 mg; 61,5%). HPLC: $R_t = 3,215$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 274,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,39 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 2,52$ Hz), 7,92-7,96 (1H, m), 7,88-7,92 (1H, m), 3,71 (3 H, s).

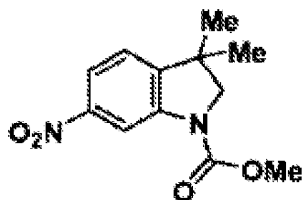
Intermediário 60B: Preparação de 2-bromo-5-nitro-fenil(2-metilalil)carbamato de metilo



Uma solução do Intermediário 60B (250 mg, 0,91 mmol) em DMF (25 mL) foi tratada com hidreto de sódio (43,6 mg, 1,1 mmol) a 0°C . A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente durante 10 min de pois novamente arrefecida a 0°C . A mistura foi tratada com 3-bromo-2-metil-propeno (0,092 mL, 0,91 mmol) e a reacção foi aquecida à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi vertida em EtOAc (50 mL) e lavada com LiCl aquoso a 10% (3 x 25 mL). Os extractos orgânicos foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados até à secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado

por cromatografia "flash" (SiO_2 , hexanos a 30% acetato de etilo/hexanos, coluna de 40 g 30 min, gradiente de 30 min) para dar o Intermediário 60A (248 mg 83%). HPLC: $R_t = 3,835$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 331,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,14 (1H, d, $J = 2,52$ Hz), 8,06-8,11 (1H, m), 8,00-8,05 (1H, m), 4,70-4,88 (1H, m), 4,41 (1H, d, $J = 15,36$ Hz), 3,88 (1H, d, $J = 15,36$ Hz), 3,57 (3 H, s), 1,75 (3 H, s).

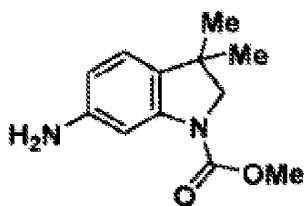
Intermediário 60C: Preparação de 3,3-dimetil-6-nitroindolino-1-carboxilato de metilo



Uma solução do Intermediário 60B (248 mg, 0,75 mmol) em DMF desgaseificada (3 mL) foi tratada com acetato de paládio(II) (16,9 mg, 0,075 mmol), formato de sódio (64,6 mg, 0,95 mmol), acetato de sódio (161 mg, 1,96 mmol) e cloreto de tetraetilamônio (0,146 mL, 0,95 mmol). A mistura reaccional foi purgada com árgon e aquecida a 90°C durante uma hora, depois arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada e diluída com EtOAc (25 mL). A solução foi lavada com LiCl aquoso a 10% (3 x 25 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada até à

secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , 0% de acetato de etilo/hexanos a 30% acetato de etilo/hexano, 40 g de coluna, gradiente de 30 min) para dar 60C (196,1 mg, 99 %). HPLC: R_t = 3,831 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,43 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,31, 2,27 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,31 Hz), 3,82 (2H, s), 3,78 (3H, s), 1,32 (6 H, s).

Preparação de 6-amino-3,3-dimetilindolino-1-carboxilato de metilo

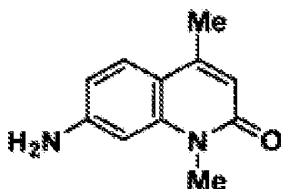


Uma suspensão do Intermediário 60C (196 mg, 0,783 mmol) em MeOH (10 mL) foi tratada com Pd/C a 10% (20 mg, 0,19 mmol) e agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogénio durante três horas, depois filtrada e concentrada até à secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , hexanos até 40% acetato de etilo/hexano, coluna de 40 g, gradiente de 30 min) para dar o Intermediário 60 (112 mg, 64,9 %). HPLC: R_t = 2,308 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm).

MS (ES): $m/z = 221,1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,01 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,06$ Hz), 6,17 (1H, dd, $J = 7,93, 2,14$ Hz), 4,98 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,61 (2H, s), 1,18 (6H, s). O Intermediário 60 foi utilizado na síntese do Exemplo 45.

INTERMEDIÁRIO 61

7-Amino-1,4-Dimetilquinolin-2(1H)-ona

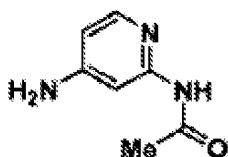


Uma solução de 7-amino-4-metilquinolin-2(1H)-ona (530 mg, 3,04 mmol) em DMF (40 mL) foi tratada com hidreto de sódio (146 mg, 3,65 mmol), seguido por iodeto de metilo (0,23 mL, 3,65 mmol). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reacção foi desactivada com água (60 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de LiCl a 10%, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados até à secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , 0-10% de MeOH/ CH_2Cl_2 , coluna de 24 g, gradiente de 30 min) para dar o Intermediário 61 (124 mg, 21,7%). HPLC: $R_t = 1,93$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 189,1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR

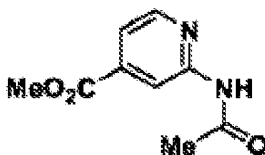
(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,42 (1H, d, J = 9,03 Hz), 6,53 (1H, d, J = 6,27 Hz), 6,52 (1H, s), 6,09 (1H, d, J = 1,00 Hz), 5,87 (2H, s), 3,45 (3H, s), 2,30 (3 H, d, J = 0,75 Hz). O Intermediário 61 foi utilizado na síntese do Exemplo 164.

INTERMEDIÁRIO 62

N-(4-Aminopiridin-2-il)acetamida



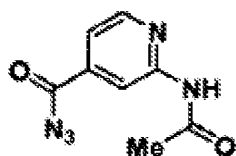
Intermediário 62A: Preparação de 2-acetamidoisonicotinato de metilo



A uma solução de 2-aminoisonicotinato de metilo (0,5 g, 3,29 mmol) em AcOH (6,6 mL) à temperatura ambiente adicionou-se anidrido acético (0,37 mL, 3,94 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 1 hora. A mistura foi arrefecida e transferida para um balão de 100 mL de fundo redondo, onde o produto foi precipitado da solução por adição lenta de água (~ 6 mL). A suspensão foi então filtrada e lavada com água. O sólido foi seco em vácuo de um dia para o outro para dar o Intermediário 62A (0,491 g,

76% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: R_t = 1,927 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 195,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,76 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,04 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 5,04, 1,51Hz), 3,88 (3H, s), 2,11 (3 H, s).

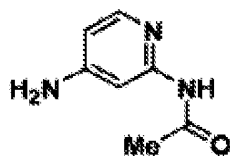
Intermediário 62b: Preparação de 2- acetamidoiso-nicotinoil-azida



A uma suspensão do Intermediário 62A (0,250 g, 1,29 mmol) em MeOH (2 mL) à temperatura ambiente adicionou-se hidrazina anidra (0,048 mL, 1,55 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 1 hora. A suspensão foi arrefecida e filtrada, lavando o sólido com MeOH. O sólido foi seco em vácuo e utilizado imediatamente. A acil hidrazida foi suspensa em ácido clorídrico 2 N (5 mL) e arrefecida a 0°C, após o que se adicionou lentamente nitrito de sódio (0,533 g, 7,72 mmol) em porções com agitação vigorosa. A solução resultante foi agitada durante 1 hora a 0°C. A reacção foi então desactivada pela adição cuidadosa de bicarbonato de sódio sólido até pH 6, com o que se formou um precipitado. O sólido foi filtrado, lavado com água fria e seco em vácuo de um dia para o outro para dar o Intermediário 62B (0,182 g, 68% de rendimento) como

um sólido branco. HPLC: $R_t = 2,345$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,82 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 5,29$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 5,16, 1,64$ Hz), 2,11 (3 H, s).

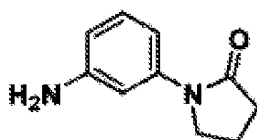
Preparação de N-(4-aminopiridin-2-il)acetamida



Uma suspensão de 2-acetamidoisonicotinoíl azida (0,180 g, 0,877 mmol) em AcOH (2 mL) e água (2 mL) foi aquecida a 100°C durante 30 min. A mistura foi arrefecida e foi azeotropada várias vezes com tolueno para remover a água e AcOH. O sólido branco resultante foi seco em vácuo de um dia para o outro, dando o Intermediário 62 (0,178 g, 134% de rendimento - tolueno, ácido acético residuais por NMR) como um sólido castanho dourado claro. HPLC: $R_t = 0,183$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 152,1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,94 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 5,79$ Hz), 7,28 (1H, s), 6,18 (1H, dd, $J = 5,67, 2,14$ Hz), 6,03 (2H, s), 1,90 (3 H, s). O Intermediário 62 foi utilizado na síntese do Exemplo 69.

INTERMEDIÁRIO 63

1-(3-Aminofenil)pirrolidin-2-ona

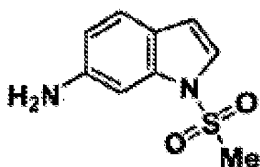


Um balão de fundo redondo de 25 mL foi carregado com carbonato de cézio (1,38 g, 4,2 mmol), brometo de cobre(I) (0,029 g, 0,20 mmol) e 2-oxociclo-hexanocarboxilato de etilo (0,064 mL, 0,40 mmol). A mistura foi de bombada/purgada com árgon três vezes e depois adicionou-se DMSO (1,0 mL). A mistura foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente sob árgon. Uma solução de 1-iodo-3-nitrobenzeno (0,5 g, 2,0 mmol) e pirrolidin-2-ona (0,20 g, 2,4 mmol) em DMSO (1,0 mL) foi então adicionada e a mistura foi agitada durante 2 dias à temperatura ambiente. A suspensão azul foi filtrada através de Celite® e o bolo de filtração foi lavado com EtOAc. O filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ e depois filtrada e concentrada. O sólido foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado num cartucho de 40 g de gel de sílica, que foi eluído a 40 mL/min com um gradiente de 20 min de 100% a 30% de EtOAc/DCM, monitorização a 254 nm. As fracções apropriadas foram recolhidas e concentradas para dar 0,22 g de produto como um sólido amarelo claro. O material foi dissolvido em EtOAc e carregado com Pd/C a 10% (0,043 g, 0,402 mmol) e foi

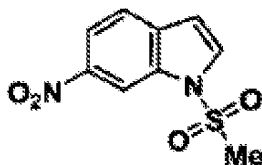
introduzido um balão de hidrogénio à temperatura ambiente. A suspensão escura foi agitada durante 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo, dando o Intermediário 63 (0,190 g, 53% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo claro. HPLC: Rt = 0,543 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 177,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,89-7,00 (2H, m), 6,70 (1H, dd, J = 8,06, 1,26 Hz), 6,31 (1H, dd, J = 8,06, 1,26 Hz), 5,08 (2H, s), 3,72 (2H, t, J = 6,92 Hz), 2,39-2,47 (2H, m), 1,95-2,07 (2H, m). O Intermediário 63 foi utilizado na síntese do Exemplo 73.

INTERMEDIÁRIO 64

1-(Metilsulfonil)-1H-indol-6-amina



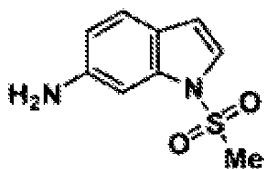
Intermediário 64A: Preparação de 1-(metilsulfonil)-6-nitro-1H-indole



A uma solução de 6-nitro-1H-indole (0,250 g, 1,54

mmol) em THF seco (15,4 mL) a -78°C sob azoto adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de sódio (1,850 mL, 1,850 mmol), gota a gota, através de uma seringa. A solução resultante foi agitada durante 20 minutos a -78°C , seguida pela adição de cloreto de metanossulfonilo (0,14 mL, 1,85 mmol) gota a gota através de uma seringa. Após a adição, o banho de arrefecimento foi retirado e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após 1 hora, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi retomado em 10 mL de MeOH aquoso e aquecido a refluxo. A mistura quente foi filtrada para se obter um sólido amarelo claro que foi seco em vácuo, dando o Intermediário 64A (0,208 g, 56% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: $R_t = 3,160$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 241,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,70 (1H, d, $J = 2,01\text{Hz}$), 8,18 (1H, dd, $J = 8,81, 2,01\text{Hz}$), 7,98 (1H, d, $J = 3,78\text{ Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 8,81\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J = 3,78\text{ Hz}$), 3,55-3,66 (3 H, m).

Preparação de 1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-amina

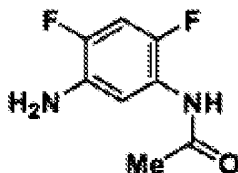


Uma suspensão de Intermediário 64A (0,100 g, 0,42 mmol) e óxido de platina(IV) (4,73 mg, 0,021 mmol) em MeOH (4,16 mL) foi hidrogenada a 40 psi num recipiente de

hidrogenação a pressão à temperatura ambiente durante 1 hora. A suspensão foi filtrada, concentrada em vácuo e seca para dar o Intermediário 64 (0,095 g, 103% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: $R_t = 1,167$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 211,0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,27 (1H, d, $J = 8,31$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 3,53$ Hz), 7,03 (1H, s), 6,54-6,63 (2H, m), 5,26 (2H, s), 3,24 (3 H, s). O Intermediário 64 foi utilizado na síntese do Exemplo 64.

INTERMEDIÁRIO 65

N-(5-Amino-2,4-difluorofenil)acetamida

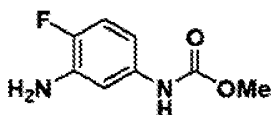


Foi introduzido hidrogénio através de um balão numa suspensão de N-(2,4-difluoro-5-nitrofenil)acetamida (0,300 g, 1,39 mmol) e Pd/C a 10% (0,052 g, 0,49 mmol) em acetato de etilo (5 mL) à temperatura ambiente. A suspensão foi agitada durante 1,5 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo para dar o Intermediário 65 (0,240 g, 93% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. HPLC: $R_t = 0,442$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z =$

187,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,45 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J = 9,44, 8,44 Hz), 7,04 (1H, t, J = 10,83 Hz), 5,02 (2H, s), 1,96-2,07 (3 H, m). O Intermediário 65 foi utilizado na síntese do Exemplo 76.

INTERMEDIÁRIO 66

3-Amino-4-fluorofenilcarbamato de metilo

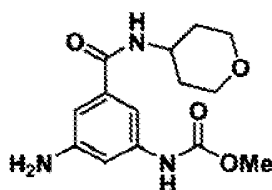


A uma solução de 4-fluoro-3-nitroanilina (0,500 g, 3,20 mmol) em THF (30 mL) adicionou-se DIEA (0,839 mL, 4,80 mmol) e cloroformato de metilo (0,248 mL, 3,20 mmol). A solução castanha foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução foi diluída com água e EtOAc e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secos sobre sulfato de sódio anidro. A filtração e concentração deu um sólido castanho dourado claro, que foi retomado em EtOAc (30 mL) e tratado com Pd/C a 10% (0,102 g, 0,961 mmol) e introduziu-se hidrogénio (balão). A suspensão preta resultante foi agitada vigorosamente durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e submetida às mesmas condições reaccionais. Após 1,5 horas, a suspensão foi filtrada e o filtrado castanho foi concentrado em vácuo

e azeotropado com tolueno para remover o MeOH residual. O resíduo em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado num cartucho de 24 g de gel de sílica, que foi eluída a 30 mL/min com um gradiente de 20 min de 100% a 30% de EtOAc/DCM (monitorização a 254 nm). As fracções apropriadas foram concentradas, dando o Intermediário 66 (0,44 g, 74% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: R_t = 185,1 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 0,837 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,02 (1H, s), 6,87 (1H, dd, J = 10,58, 8,81 Hz), 6,47-6,53 (1H, m), 6,41-6,47 (1H, m), 3,67-3,81 (3 H, m). O Intermediário 66 foi utilizado na síntese do Exemplo 78.

INTERMEDIÁRIO 67

3-Amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamoíl)-
fenilcarbamato de metilo

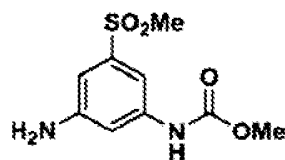


A uma solução de BOP (0,911 g, 2,06 mmol) e ácido 3-amino-5-nitrobenzóico (0,25 g, 1,37 mmol) em DMF (6,5 mL) à temperatura ambiente adicionou-se tetra-hidro-2H-piran-4-amina (0,17 g, 1,65 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e depois concentrada. O produto de condensação em bruto foi suspenso em DCM (6,50

mL) e tratado com piridina (0,22 mL, 2,75 mmol) e cloroformato de metilo (0,128 mL, 1,647 mmol). O sólido foi isolado por filtração e seco de um dia para o outro. A uma suspensão de 3-nitro-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamoíl)-fenilcarbamato de metilo (0,140 g, 0,433 mmol) em MeOH (5 mL) à temperatura ambiente adicionou-se Pd/C a 10% (9 mg; 0,085 mmol). Introduziu-se uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida para dar o Intermediário 67 (0,134 g, 104% de rendimento) como um sólido cinzento claro. HPLC: Rt = 1,583 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 294,1 [M+H]⁺. O Intermediário 67 foi utilizado na síntese do Exemplo 177.

INTERMEDIÁRIO 68

3-Amino-5-(metilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

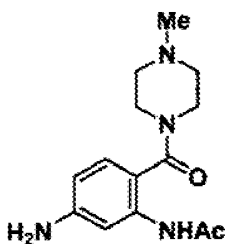


A uma suspensão de 3-(metilsulfonil)-5-nitroanilina (0,026 g, 0,120 mmol) e piridina (0,016 mL, 0,192 mmol) em DCM (3,00 mL) à temperatura ambiente adicionou-se cloroformato de metilo (0,010 mL, 0,129 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 30

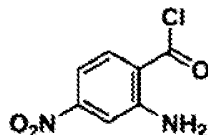
min. A mistura reaccional foi desactivada com água e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi lavada uma vez com 5 mL de DCM. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secos sobre sulfato de sódio anidro. A filtração e concentração deu um sólido amarelo escuro. O sólido em bruto foi dissolvido em MeOH (3 mL) à temperatura ambiente e adicionou-se Pd/C a 10% (2,56 mg, 0,024 mmol). Foi introduzida uma atmosfera de hidrogénio (balão) e a suspensão foi agitada durante 1 hora. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida e secou para dar o Intermediário 68 (0,025 g, 85% de rendimento) como um sólido verde claro. HPLC: Rt = 1,370 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 245,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,73 (1H, s), 7,14 (1H, t, J = 1,76 Hz), 6,98 (1H, t, J = 1,88 Hz), 6,70 (1H, t, J = 1,88 Hz), 5,70 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,06 (3 H, s). O Intermediário 68 foi utilizado na síntese do Exemplo 182.

INTERMEDIÁRIO 69

(2,4-Diaminofenil) (4-metilpiperazin-1-il)metanona

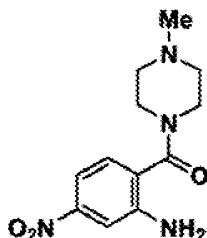


Intermediário 69A: Preparação de cloreto de 2-amino-4-nitrobenzoílo



Ácido 2-amino-4-nitrobenzóico (15 g, 82 mmol) foi submetido a refluxo com dicloreto sulfuroso (40 mL, 82 mmol) durante 2,5 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada para dar o Intermediário 69A (19,7 g, 119%) como um óleo castanho. HPLC: R_t = 2,323 (como éster metílico) min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 197 (como éster metílico) $[M+H]^+$.

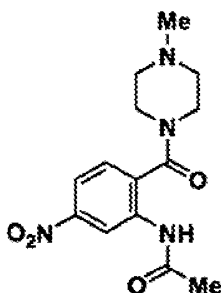
Intermediário 69B: Preparação de (2-amino-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona



A uma solução de 1-metilpiperazina (2,5 g, 24,96 mmol) em DCM (30 mL) a 0°C adicionou-se lentamente uma solução do Intermediário 69A (1,13 g, 5,63 mmol) em DCM (10 mL). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1

hora. A mistura reaccional foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O material em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , 24 g, 0-10% de MeOH/DCM) para dar o Intermediário 69B (0,77 g, 52%) como um óleo amarelo. HPLC: $R_t = 0,360$ min (Coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 265$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

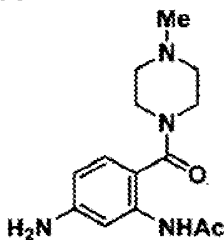
Intermediário 69C: Preparação de 2-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-5-nitrofenilcarbamato de metilo



A uma solução de Intermediário 69B (540 mg, 2,04 mmol) em DCM (20 mL) adicionou-se TEA (0,570 mL, 4,09 mmol), anidrido acético (0,289 mL, 3,06 mmol) e DMAP (2 mg, 0,016 mmol). A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro, depois foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca e concentrada. A mistura reaccional foi purificada por cromatografia "flash" (SiO_2 , 24 g, 0-10% de MeOH/DCM) para dar o Intermediário 69C (600 mg, 96%) como um sólido amarelo. HPLC: $R_t = 0,517$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol

aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 307 [M+H]^+$.

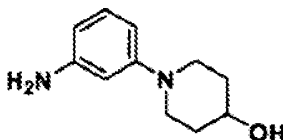
Preparação de N-(5-amino-2-(4-metilpiperazino-1-carbonil)fenil)acetamida



A uma solução do Intermediário 69C (600 mg, 1,96 mmol) em EtOAc (25 mL) e MeOH (5,0 mL) adicionou-se Pd/C a 10% (208 mg, 0,196 mmol). A mistura foi desgaseificada e agitada sob atmosfera de hidrogénio (balão) de um dia para o outro. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 69 (505 mg, 93%) como um sólido branco. HPLC: $R_t = 0,243$ min (coluna Chromolith®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 277 [M+H]^+$. O Intermediário 69 foi utilizado na síntese do Exemplo 93 e Exemplo 89.

INTERMEDIÁRIO 70

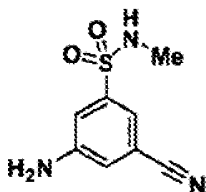
1-(3-Aminofenil)-piperidina-4-ol



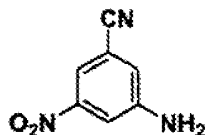
Uma solução de 1-fluoro-3-nitrobenzeno (200 mg, 1,42 mmol) e piperidin-4-ol (430 mg, 4,25 mmol) em DMSO (1 mL) foi aquecida a 80°C durante dois dias. A mistura reaccional foi diluída com água, extraída com EtOAc (duas vezes) e os extractos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, coluna de 12 g, 0-100% de EtOAc/DCM) para dar um óleo. O resíduo foi dissolvido em MeOH e adicionou-se Pd/C a 10%. A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogénio (balão) de um dia para o outro. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 70 (400 mg, 146%) como um óleo amarelo. HPLC: Rt = 0,228 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 193 [M+H]⁺. O Intermediário 70 foi utilizado na síntese do Exemplo 154.

INTERMEDIÁRIO 71

3-Amino-5-ciano-N-metilbenzenossulfonamida

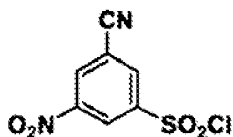


Intermediário 71A: Preparação de 3-amino-5-nitrobenzonitrilo



A uma suspensão de 3,5-dinitrobenzonitrilo (4,5 g, 23,30 mmol) em MeOH (100 mL) adicionou-se HCl concentrado (15 mL), seguido de ferro em pó (3,90 g, 69,9 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min e depois concentrada. O resíduo foi tratado com água e o produto sólido resultante foi recolhido por filtração para dar o Intermediário 71A (2,3 g, 61%). HPLC: Rt = 1,245 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,24 (1H, s), 6,33 (2H, s).

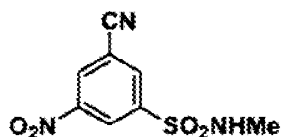
Intermediário 71B: Preparação de cloreto de 3-ciano-5-nitrobenzeno-1-sulfonilo



A uma solução de ácido acético (7,5 mL) e ácido clorídrico a 37% (1,5 mL) adicionou-se Intermediário 71A (1,49 g, 9,13 mmol). A suspensão foi arrefecida a -5°C. Adicionou-se gota a gota uma solução de nitrito de sódio (0,882 g, 12,79 mmol) em água (2 mL). A mistura resultante

foi agitada a 0°C durante 2 horas. Uma mistura de cloreto de cobre(II) (0,31 g, 2,28 mmol) em ácido acético (15 mL) foi saturada com dióxido de enxofre por borbulhação durante 40 min. A mistura reaccional contendo o sal de diazônio foi lentamente vertida na mistura de cloreto de cobre (II)-SO₂. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 minutos, diluída com água gelada e extraída com DCM (três vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o Intermediário 71B (1,9 g, 84%) como um óleo amarelo. HPLC: Rt = 1,622 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm).

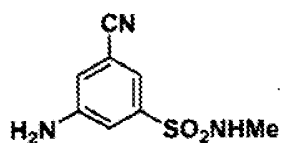
Intermediário 71C: Preparação de 3-ciano-N-metil-5-nitrobenzenossulfonamida



A uma solução de Intermediário 71B (150 mg, 0,61 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se metilamina (solução 2,0 M em THF, 1,5 mL, 3,0 mmol) e TEA (0,424 mL, 3,04 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, diluída com DCM, lavada com água, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (cromatografia "flash", 12 g, EtOAc/hexano = 0-100%) para dar o Intermediário 71C (45 mg, 31%) como um sólido branco. HPLC: Rt = 1,112 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol

aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,90 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,46 (1H, s), 4,76 (1H, s largo) 2,81 (3 H, d, $J = 4,95$ Hz).

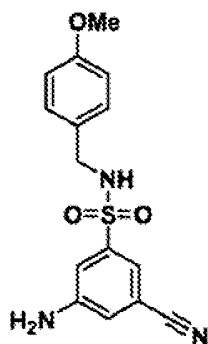
Preparação de 3-amino-5-ciano-N-metilbenzeno-sulfonamida



O Intermediário 71 foi preparado a partir do Intermediário 71C seguindo as condições de hidrogenação utilizadas na preparação do Intermediário 70. HPLC: $R_t = 0,84$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 212$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. O Intermediário 71 foi utilizado na síntese do Exemplo 178.

INTERMEDIÁRIO 72

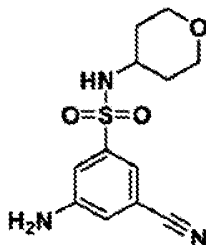
3-Amino-5-ciano-N-(4-metoxibenzil)benzenossulfonamida



O Intermediário 72 foi preparado a partir do Intermediário 71B e (4-metoxifenil)metanamina seguindo o procedimento descrito para a preparação do Intermediário 71. HPLC: Rt = 1,932 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 minutos. Contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,13 (1H, s largo), 7,22 (1H, s), 7,08-7,16 (3 H, m), 7,01 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,80 Hz), 6,12 (2H, s), 3,93 (2H, s), 3,72 (3H, s). O Intermediário 72 foi utilizado na síntese do Exemplo 187.

INTERMEDIÁRIO 73

3-Amino-5-ciano-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-benzenossulfonamida

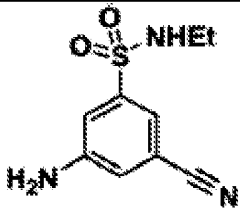
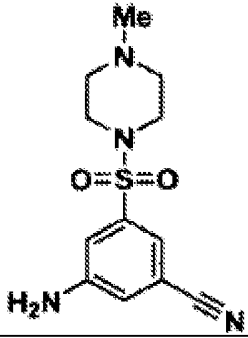


O Intermediário 73 foi preparado a partir do intermediário 71B e tetra-hidro-2H-piran-4-amina seguindo um procedimento utilizado para a preparação do Intermediário 71. HPLC: Rt = 1,180 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso a 90% durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorizado a 220 nm). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (1H, s largo), 7,26 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,03 (1H, s), 6,15 (2H, s), 3,73 (2H, d, J = 11,55 Hz), 3,06-3,28 (3H, m), 1,53 (2H, d, J =

10,45 Hz), 1,25-1,42 (2H, m). O Intermediário 73 foi utilizado na síntese do Exemplo 185.

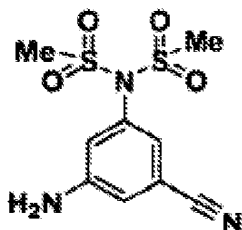
Os seguintes intermediários da Tabela 8 foram preparados utilizando os procedimentos descritos na preparação do Intermediário 71.

TABELA 8

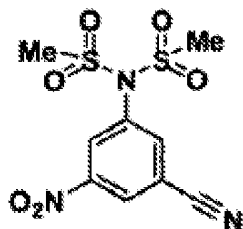
Interme- diário N°	Estrutura	Utilizado para o Exemplo	Nome	M+H	Tempo de retenção no HPLC (min) *
74		180	3-Amino-5-ciano-N- etilbenzeno- sulfonamida	226	1,1 ^a
75		186	3-Amino-5-(4- metilpiperazin-1- ilsulfonyl)benzo- nitrilo	281	0,83 ^a
* Condições de HPLC ^a Coluna CHROMOLITH® 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm.					

INTERMEDIÁRIO 76

N-(3-Amino-5-cianofenil)-N-(metilsulfonyl)-
metanossulfonamida

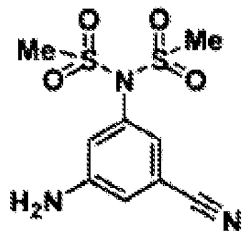


Intermediário 76A: Preparação de N-(3-ciano-5-nitrofenil)-N-(metilsulfonyl)metanossulfonamida



A uma suspensão de 3-amino-5-nitrobenzonitrilo (161 mg, 0,987 mmol) em DCM (8 mL) adicionou-se TEA (0,55 mL, 3,95 mmol) seguida por cloreto de metanossulfonylo (0,165 mL, 2,12 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 60 min, depois foi diluída com DCM, lavada com H₂O, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O sólido em bruto foi triturado com DCM e isolado por filtração para dar o Intermediário 76A (242 mg, 76%) como um sólido branco. HPLC: Rt = 1,198 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo TFA a 0,1%, 4 mL/min, monitorizada a 220 nm). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,65 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,98 (1H, s), 3,48 (6 H, s).

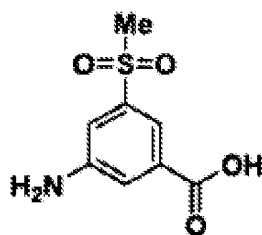
Intermediário 76: Preparação de N-(3-amino-5-cianofenil)-N-(metilsulfonyl)metanossulfonamida



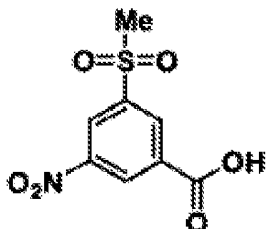
Uma suspensão do Intermediário 76A (240 mg, 0,752 mmol) e Pd/C a 10% (105 mg, 0,099 mmol) em MeOH (30 mL) e EtOAc (15 mL) foi desgaseificada e depois agitada em atmosfera de hidrogénio (balão) durante 1,5 horas. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado para dar o Intermediário 76 (215 mg, 99%). HPLC: Rt = 0,847 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,93 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 1,76 Hz), 7,43 (1H, t, J = 1,63 Hz), 7,23 (1H, s), 7,14 (1H, t, J = 2,01 Hz), 3,55 (6 H, s). O Intermediário 76 foi utilizado na síntese do Exemplo 179.

INTERMEDIÁRIO 77

Ácido 3-amino-5-(metilsulfonil)benzóico

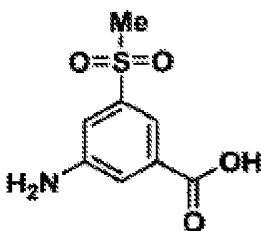


Intermediário 77A: Preparação de ácido 3-(metilsulfonil)-5-nitrobenzóico



Uma mistura de 3-(metilsulfonil)benzonitrilo (1,2 g, 6,62 mmol) em oleum a 30% (H₂SO₄ fumante, 6 mL) foi arrefecida a 0°C e adicionou-se ácido HNO₃ fumante (5 mL) gota a gota. A mistura resultante foi aquecida a 70°C durante 30 min. A mistura reaccional foi vertida sobre água gelada. O sólido foi recolhido por filtração, lavado com água e seco para dar o Intermediário 77A (832 mg, 51%) como um sólido amarelo. HPLC: Rt = 1,088 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,24 (1H, s largo), 8,85 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 11,55 Hz), 8,73 (1H, s), 3,41 (3 H, s).

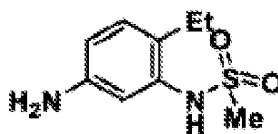
Intermediário 77: Preparação de ácido 3-amino-5-(metilsulfonil)benzóico



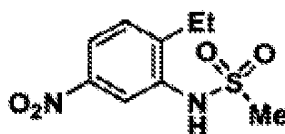
O Intermediário 77 foi preparado a partir do Intermediário 77^a seguindo as seguintes condições de hidrogenação utilizadas na preparação do Intermediário 70. HPLC: Rt = 0,465 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 216 [M+H]⁺. O Intermediário 77 foi utilizado na síntese do Exemplo 188.

INTERMEDIÁRIO 78

N-(5-Amino-2-etilfenil)metanossulfonamida



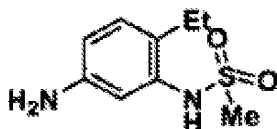
Intermediário 78A: Preparação de N-(2-etil-5-nitrofenil)metanossulfonamida



A uma solução de 2-etil-5-nitroanilina (200 mg, 1,20 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se piridina (0,195 mL, 2,41 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (0,11 mL, 1,44 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com DCM, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto

de sódio e seca para dar o Intermediário 78A (290 mg, 99%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,35 (1H, d, $J = 2,26$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 8,53, 2,26$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,53$ Hz), 6,59 (1H, s largo), 3,15 (3H, s), 2,76 (2H, q, $J = 7,53$ Hz), 1,32 (3 H, t, $J = 7,53$ Hz).

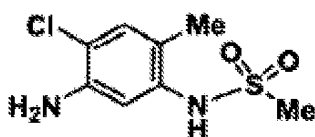
Intermediário 78: Preparação de N-(5-amino-2-etilfenil)metanossulfonamida



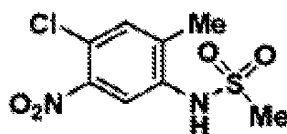
O Intermediário 78 foi preparado a partir do Intermediário 78^a seguindo as condições de hidrogenação utilizadas na preparação do Intermediário 70. HPLC: $R_t = 0,230$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 215$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. O Intermediário 78 foi utilizado na síntese do Exemplo 235.

INTERMEDIÁRIO 79

N-(5-amino-4-cloro-2-metilfenil)metanossulfonamida

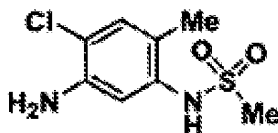


Intermediário 79A: Preparação de N-(4-cloro-2-metil-5-nitrofenil)metanossulfonamida



O Intermediário 79A foi preparado a partir de 4-cloro-2-metil-5-nitroanilina seguindo o procedimento utilizado para a preparação do Intermediário 78A. HPLC: Rt = 1,618 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorizando a 220 nm). MS (ES): m/z = 265 [M+H]⁺.

Intermediário 79: Preparação de N-(5-amino-4-cloro-2-metilfenil)metanossulfonamida

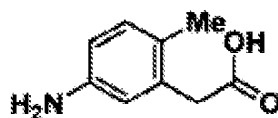


Uma mistura do Intermediário 79A (175 mg, 0,66 mmol), zinco (432 mg, 6,61 mmol), cloreto de amônio (354 mg, 6,61 mmol) em etanol (10 mL) e água (5,0 mL) foi aquecida a refluxo durante 30 min. A mistura reaccional foi concentrada, suspensa em acetato de etilo e filtrada. O filtrado foi lavado com água, NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre MgSO₄ e concentrado para dar o Intermediário 79 (149 mg, 96%) como um sólido branco. HPLC: Rt = 0,453 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50

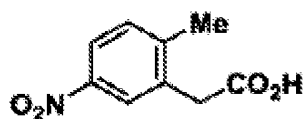
mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 235$ $[M+H]^+$. O Intermediário 79 foi utilizado na síntese do Exemplo 243.

INTERMEDIÁRIO 80

Ácido 2-(5-amino-2-metilfenil)acético



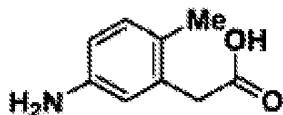
Intermediário 80A: Preparação de ácido 2-(2-metil-5-nitrofenil)acético



Uma solução de ácido 2-o-tolilacético (3,54 g, 23,6 mmol) em DCM (12 mL) foi adicionada a uma mistura pré-arrefecida de ácido sulfúrico concentrado (10 mL, 188 mmol) e ácido nítrico a 90% (1 mL, 22,4 mmol) a -20°C. A mistura reaccional foi agitada a -20°C durante 30 minutos, depois foi aquecida lentamente até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura reaccional foi vertida em água gelada. O sólido branco foi recolhido por filtração, lavado com água e concentrado. O sólido foi triturado com éter e filtrado para se obter o Intermediário 80A (2,4 g, 42%) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,62 (1H, s largo), 8,13 (1H, d, J = 2,51

Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 8,28, 2,51$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,53$ Hz), 3,80 (2H, s), 2,34 (3 H, s).

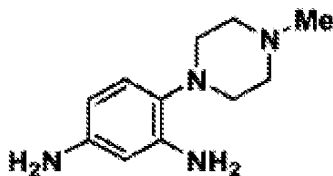
Intermediário 80: Preparação de ácido 2-(5-amino-2-metilfenil)acético



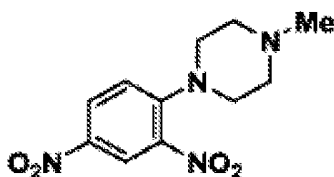
O Intermediário 80 foi preparado a partir do Intermediário 80A seguindo as condições de hidrogenação utilizadas na preparação do Intermediário 70. HPLC: $R_t = 0,705$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 166$ $[M+H]^+$. O Intermediário 80 foi utilizado na síntese do Exemplo 224.

INTERMEDIÁRIO 81

4-(4-Metilpiperazin-1-il)-benzeno-1,3-diamina

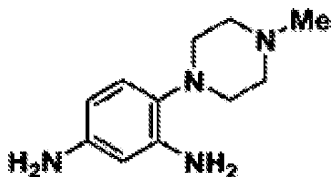


Intermediário 81A: 1-(2,4-dinitrofenil)-4-metilpiperazina



A 1-fluoro-2,4-dinitrobenzeno (1 g, 5,37 mmol) adicionou-se lentamente 1-metilpiperazina (1,615 g, 16,12 mmol). Adicionou-se NaHCO_3 aquoso diluído e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extractos combinados foram secos, concentrados e purificados por cromatografia em gel de sílica ISCO (24 g, gradiente descontínuo de DCM a 10% MeOH/DCM) para dar o Intermediário 81 (1,4 g, 98%) como um óleo amarelo. HPLC: $R_t = 1,032$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 267$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

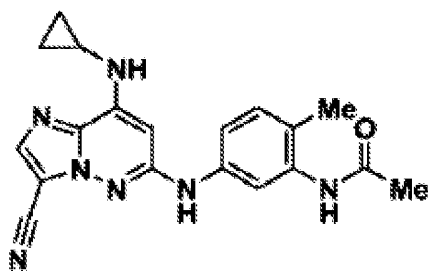
Intermediário 81: 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-benzeno-1,3-diamina



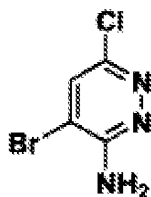
O composto 81 foi preparado a partir de 81A de uma maneira semelhante ao Intermediário 70. HPLC: $R_t = 0,228$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 207$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. O Intermediário 81 foi utilizado na síntese dos Exemplos 92 e 94.

EXEMPLO 1

N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



1A: Preparação de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina

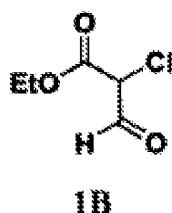


1A

A um balão de fundo redondo de 250 mL adicionou-se 6-cloropiridazin-3-amina (3,92 g, 30,3 mmol), bicarbonato de sódio (5,08 g, 60,5 mmol) e etanol (20 mL). À solução resultante, adicionou-se bromo (1,559 mL, 30,3 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi filtrada e depois concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e o produto foi extraído com acetato de etilo (3 vezes). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas em vácuo.

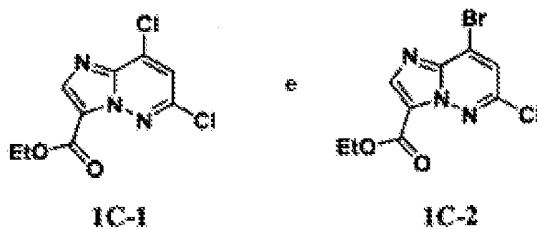
para dar 1A (4,5 g, 71,3% de rendimento). HPLC: $R_t = 1,25$ min (coluna C18 Sunfire de Waters (4,6 x 50 mm) 10-90% de metanol aquoso contendo TFA a 0,1%, gradiente de 4 min, caudal = 4 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 207,88$ $[M+H]^+$.

1B: Preparação de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo



A um frasco adicionou-se sódio (4,45 g, 194 mmol) e etanol (56,5 mL, 968 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, até todo o metal se ter dissolvido. Adicionou-se éter dietílico (100 mL), seguido pela adição lenta de formato de etilo (17,2 mL, 213 mmol) e cloroacetato de etilo (22,79 mL, 213 mmol) como uma solução em éter dietílico (100 mL). A solução de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado resultante que se formou foi filtrado e lavado com éter e dissolvido em água. A camada aquosa foi acidificada com HCl (1 N) até pH 4 e o produto foi extraído com éter dietílico (3 vezes). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas para dar 1B (4,5 g, 15,4% de rendimento).

1C: Preparação de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazino-3-carboxilato de etilo e 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazino-3-carboxilato de etilo

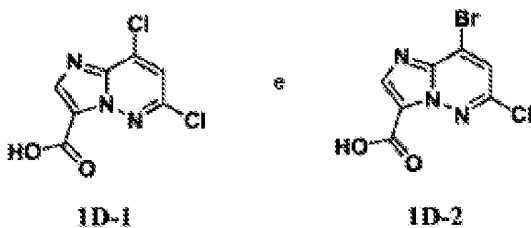


A um balão de 250 mL de fundo redondo adicionou-se 1B (4,33 g, 28,8 mmol) e 1A (5 g, 24,0 mmol). A solução foi aquecida a 90°C durante 16 horas. A solução foi desactivada com acetato de etilo e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, 10% de acetato de etilo/DCM, coluna de 80 g) para dar uma mistura de 1C-1 e 1C-2 (2,1 g, 29% de rendimento).

1C-1: HPLC: Rt = 2,54 min (coluna C18 Sunfire de Waters (4,6 x 50 mm). 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 4 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 256,96 [M+H]⁺.

1C-2: HPLC: Rt = 2,63 min (coluna C18 Sunfire de Waters (4,6 x 50 mm). 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 4 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 303,92 [M+H]⁺.

1D: Preparação de ácido 8-bromo-6-cloroimidazo-[1,2-b]piridazino-3-carboxílico e ácido 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazino-3-carboxílico



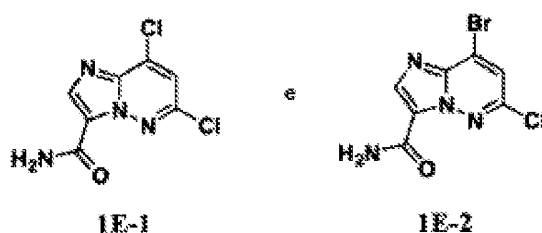
A um frasco adicionou-se a mistura de 1C (300 mg, 0,98 mmol) em metanol (10 mL). A esta mistura adicionou-se HCl 6 N (1,64 mL, 9,85 mmol). A solução foi aquecida a 90°C durante 16 horas. A solução foi diluída com acetato de etilo e o produto foi extraído com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa combinada foi acidificada com HCl (1 N) até pH 4 e extraída com acetato de etilo (3 vezes). Os extractos de acetato de etilo foram combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados em vácuo para dar uma mistura de 1D-1 e 1D-2 (150 mg, 55%).

1D-1: HPLC: Rt = 1,67 min (coluna C18 Sunfire de Waters (4,6 x 50 mm). 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 4 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 231,87 [M+H]⁺.

1D-2: HPLC: Rt = 1,81 min (coluna C18 Sunfire de Waters (4,6 x 50 mm). 10-90% de metanol aquoso contendo

0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 4 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 275,79 [M+H]^+$.

1E: Preparação de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]-piridazino-3-carboxamida e 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]-piridazino-3-carboxamida

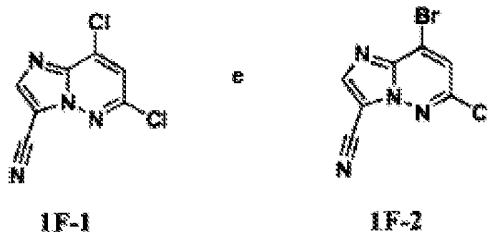


Um balão de 1 L foi carregado com uma mistura de 1D-1 e 1D-2 (10 g, 36,2 mmol) e DCM (100 mL). Adicionou-se DMF (0,280 mL, 3,62 mmol), seguido pela adição gota a gota de cloreto de oxalilo (72,3 mL, 145 mmol). A reacção resultante foi aquecida a 45°C durante 2 horas e depois concentrada até à secura. O cloreto de ácido em bruto foi retomado em 1,4-dioxano (100 mL) e tratado com amónia (0,5 N de amoníaco em THF) em THF (72,3 mL, 36,2 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e adicionou-se mais amoníaco em THF (72,3 mL, 36,2 mmol). A suspensão resultante foi agitada durante 1 hora e depois concentrada até à secura. O material em bruto foi suspenso em água (100 mL) e agitado durante 2 horas. O sólido foi recolhido por filtração e seco a pressão reduzida para dar uma mistura de 1E-1 e 1E-2 (8,7 g, 87%).

1E-1: HPLC: $R_t = 2,08$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm), EM (ES): $m/z = 231$ $[M+H]^+$.

1E-2: HPLC: $R_t = 2,20$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm), EM (ES): $m/z = 275$ $[M+H]^+$.

1F: Preparação de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo e 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo

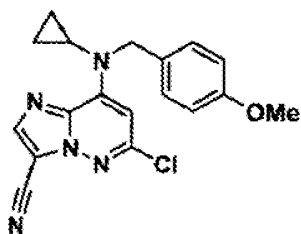


Uma suspensão de 1D-1 e 1D-2 (8,7 g, 31,6 mmol) em $CHCl_3$ (500 mL) foi tratada com $POCl_3$ (35,3 mL, 380 mmol) e aquecida a refluxo durante 3 dias. A solução resultante foi arrefecida à temperatura ambiente e vertida em $NaHCO_3$ aquoso saturado frio (1 L). Adicionou-se Na_2CO_3 sólido até se obter pH neutro. As camadas resultantes foram separadas e a camada aquosa foi extraída com $CHCl_3$ (1 L). Os extractos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados até à secura para se obter uma mistura de 1F-1 e 1F-2 como um pó amarelo (5,6 g, 68,9%).

1F-1: HPLC: $R_t = 2,53$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm), EM (ES): $m/z = 213$ $[M+H]^+$.

1F-2: HPLC: $R_t = 2,67$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm), EM (ES): $m/z = 258,9$ $[M+H]^+$.

1G: Preparação de 6-cloro-8-(ciclopropil(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

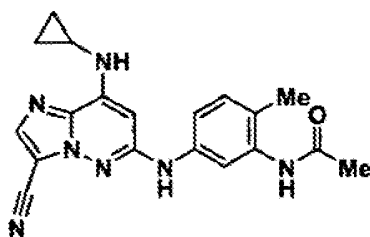


1G

A uma solução de 1F-1 e 1F-2 e N-(4-metoxibenzil)ciclopropanamina (1,413 g, 23,30 mmol) em THF (155 mL) à temperatura ambiente adicionou-se DIEA (4,1 mL, 23,3 mmol). A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 5 horas e depois arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada. O sólido em bruto foi seco a pressão reduzida de um dia para o outro. O sólido em bruto foi agitado em MeOH durante 1 hora à temperatura ambiente, filtrado e

lavado com MeOH. O sólido foi seco a pressão reduzida para dar 1G (5,17 g, 14,03 mmol, 90% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. HPLC: R_t = 4,26 min (YMC S5 ODS, 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 354,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 1: Preparação de N-(5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida

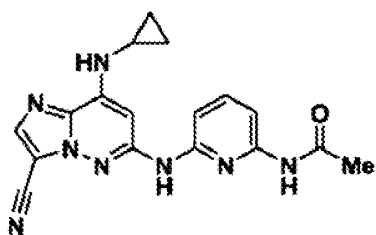


DMA (1,5 mL) foi colocada num frasco de 4 mL com uma tampa de septo revestido de teflon e o solvente foi degaseificada fazendo borbulhar árgon através dele durante 10 minutos. Adicionou-se 1G (0,15 g, 0,42 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (0,104 g, 0,636 mmol), iodeto de cobre(I) (0,040 g, 0,212 mmol), xantphos (0,049 g, 0,085 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (0,039 g, 0,042 mmol) numa porção e a suspensão foi bombada/purgada três vezes com árgon. O recipiente foi então aquecido a 125°C durante 45 min e depois arrefecido até à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração através de Celite®, lavando com THF. O filtrado foi então diluído com água e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com

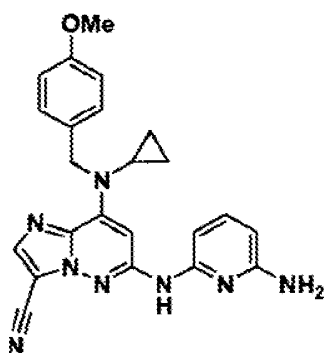
EtOAc (3 x 10 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secos sobre sulfato de sódio anidro. A filtração e concentração deu um sólido castanho dourado que foi triturado em DCM e arrefecido a 0°C. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com DCM frio. O filtrado foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, 0% de EtOAc/DCM até 60% de EtOAc/DCM, coluna de 24 g, 30 mL/min, gradiente de 20 min, monitorização a 254 nm). As fracções apropriadas foram reunidas e concentradas a pressão reduzida. O material isolado da cromatografia e o sólido foram combinados, suspensos em DCM (3 mL) e tratados com trietilsilano (0,68 mL, 4,24 mmol) e TFA (0,3 mL). Após 30 minutos, a suspensão foi arrefecida num banho de gelo e filtrada. O sólido foi suspenso em EtOAc (20 mL) e agitado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (15 mL). Após 30 minutos, o sólido foi isolado por filtração, lavado com água e EtOAc e seco de um dia para o outro em vácuo para dar Exemplo 1 (0,154 g, 0,422 mmol, 100%) como um sólido branco. HPLC: Rt = 3,496 min (YMC S5 ODS, 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 362,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,24 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,64 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,03 Hz), 6,25 (1H, s), 2,52-2,55 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,06 (3 H, s), 0,75-0,82 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m).

EXEMPLO 2

N-(6-(3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]-piridazin-6-ilamino)piridin-2-il)acetamida;



2A: Preparação de 6-(6-aminopiridin-2-ilamino)-8-(ciclopropil(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

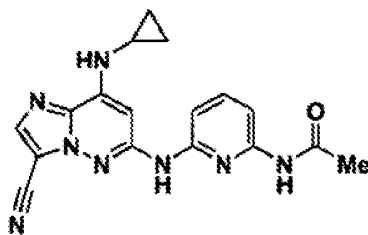


2A

Um tubo selado foi carregado com DME (1,5 mL) e purgado com árgon. O recipiente foi então carregado com 1G (0,050 g, 0,14 mmol), piridino-2,6-diamina (0,039 g, 0,35 mmol), carbonato de cézio (0,184 g, 0,57 mmol), iodeto de cobre(I) (0,013 g, 0,071 mmol), Xantphos (0,016 g, 0,028 mmol) e Pd₂(dba)₃ (0,013 g, 0,014 mmol), numa porção. A suspensão resultante foi bombada/purgada com árgon três vezes. A tampa foi colocada no recipiente e a suspensão

aquecida a 125°C de um dia para o outro. Os sólidos foram separados por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado num cartucho de 24 g de gel de sílica que foi eluída a 30 mL/min com um gradiente de 20 min desde 100% de DCM até 60% de EtOAc/DCM, monitorizando a 254 nm, dando 2A (0,014 g, 23% de rendimento) como um sólido castanho dourado. HPLC: Rt = 3,62 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 427,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19-8,28 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,03-7,12 (3H, m), 6,96-7,03 (1H, m), 6,79-6,86 (2H, m), 6,13 (1H, s), 5,49 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,49-3,65 (3H, m), 2,45 (1H, d, J = 3,78 Hz), 0,91-0,98 (2H, m), 0,74 (2H, m).

Exemplo 2: Preparação de N-(6-(3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)piridin-2-il)-acetamida

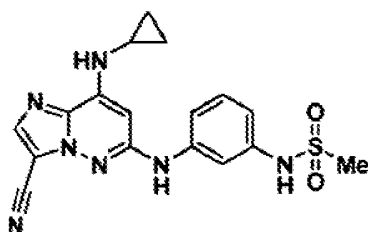


2A (0,014 g, 0,033 mmol) foi suspenso em ácido acético (3 mL) à temperatura ambiente e adicionou-se anidrido acético (3,72 µL, 0,039 mmol). A solução amarela transparente resultante foi aquecidaa refluxo durante 30

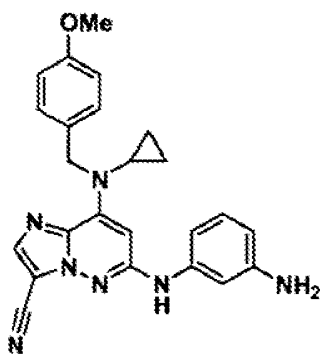
min. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e adicionou-se água lentamente até se formar um precipitado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com água, depois dissolvido em THF e azeotropado três vezes com tolueno para remover AcOH/H₂O residual. O intermediário resultante foi seco em vácuo durante 1 hora e depois dissolvido em TFA (0,4 mL) e adicionou-se trietilsilano (0,021 mL, 0,13 mmol) imediatamente. A mistura foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por meio de uma corrente de azoto e o sólido foi dissolvido em DMF e purificado por HPLC preparativa utilizando uma coluna ODS C-18 de YMC (30 x 250 mm), 0% a 100% de 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, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tempo de gradiente de 30 minutos (tempo total do ensaio: 37 minutos), caudal de 25 mL/min, monitorização a 254 nm. Rt = 27,582 min. As fracções foram concentradas e liofilizadas de um dia para o outro, dando Exemplo 2 (0,005 g, 32% de rendimento) como um sólido branco. HPLC: Rt = 3,14 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 349,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,00 (1H, s), 9,65 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 1,51 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,81 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,06 Hz), 6,93 (1H, s), 2,55-2,64 (1H, m), 2,10 (3H, s), 0,74-0,82 (2H, m), 0,60-0,70 (2H, m).

EXEMPLO 3

N-(3-(3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]-piridazin-6-ilamino)fenil)metanossulfonamida



3A: Preparação de 6-(3-aminofenilamino)-8-(ciclopropil(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

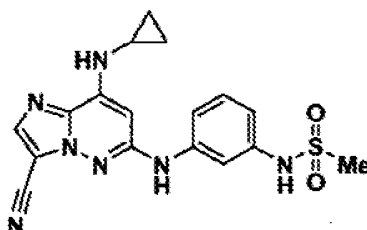


3A

Um frasco de 1 dram foi carregado com 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano (1,5 mL) e purgado durante 10 minutos com árgon. O recipiente foi então carregado com 1G (0,100 g, 0,28 mmol), benzeno-1,3-diamina (0,037 g, 0,34 mmol), carbonato de cézio (0,368 g, 1,13 mmol), iodeto de cobre(I) (0,027 g, 0,14 mmol), Xantphos (0,033 g, 0,057 mmol) e Pd₂(dba)₃ (0,026 g, 0,028 mmol) numa porção. A suspensão resultante foi aquecida a 125°C de um dia para o outro. A

suspensão foi filtrada através de uma frita de porosidade média e o sólido foi lavado com THF. O filtrado foi diluído com EtOAc e água e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. Os extractos orgânicos foram então combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo em bruto foi dissolvido em DMF e purificado por HPLC preparativa utilizando uma coluna C-18 YMC ODS (30 x 250 mm), 0% a 100% de B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90% H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tempo de gradiente 60 min, caudal de 25 mL/min, monitorização a 220 nm. Rt = 53,697 min. As fracções apropriadas foram concentradas e liofilizadas até à secura, dando 3A (11 mg, 9% de rendimento). HPLC: Rt = 3,68 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 426,0 [M+H]⁺.

Exemplo 3: Preparação de N-(3-(3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)fenil)-metanossulfonamida.

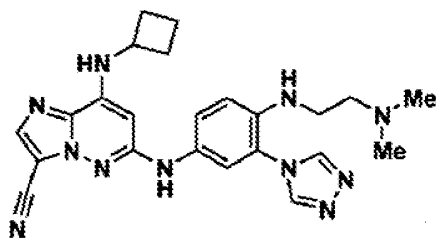


A uma solução de 3A (0,011 g, 0,026 mmol) em THF (0,5 mL) a 0°C adicionou-se piridina (6,27 µL, 0,078 mmol)

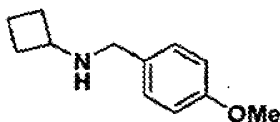
e cloreto de metanossulfonilo (2,2 μ L, 0,028 mmol). A reacção foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com água e EtOAc e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extractos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados em vácuo. O material em bruto foi dissolvido em TFA (0,5 mL) e adicionou-se trietilsilano (0,041 mL, 0,26 mmol). A reacção foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob uma corrente de azoto e o material em bruto foi dissolvido em DCM/EtOAc (1:1) e carregado num cartucho de 12 g de gel de sílica, que foi eluída a 30 mL/min com um gradiente de 15 min desde 100% de DCM a 40% de EtOAc/DCM. O Exemplo 3 foi isolado como um sólido amarelo claro (5 mg, 52% de rendimento). HPLC: Rt = 3,52 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 383,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,71 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 1,76 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,18, 1,38 Hz), 7,33 (1H, t, J = 2,01 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,06 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 7,55, 1,76 Hz), 6,26 (1H, s), 3,00 (3 H, s), 2,51-2,56 (1H, m), 0,75-0,83 (2H, m), 0,62-0,68 (2H, m).

EXEMPLO 4

8-(Ciclobutilamino)-6-((4-((2-(dimetilamino)-etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo-[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



4A: Preparação de N-(4-metoxibenzil)ciclo-butanamina

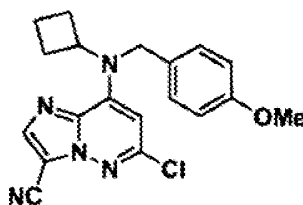


4A

4-Metoxibenzaldeído (5,63 mL, 46,4 mmol) e ciclo-butanamina (3,3 g, 46,4 mmol) em diclorometano (40 mL) foram agitados à temperatura ambiente. Após 45 min, adicionou-se perclorato de magnésio (0,231 g, 2,320 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura reaccional foi tratada com Na_2SO_4 (2 g) e agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, filtrada e concentrada até à secura. A mistura reaccional foi dissolvida em metanol (40 mL), arrefecida a 0°C e adicionou-se NaBH_4 (1,6 g, 69,6 mmol). Após 15 min, a mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura reaccional foi diluída com NaOH 1 N (100 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para isolar 4A (8,5 g, 82% de rendimento) como um óleo transparente. HPLC: $R_t = 0,82$ min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min,

caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 192,6$ $[M+H]^+$.

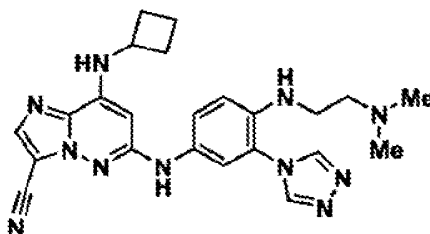
4B: Preparação de 6-cloro-8-(ciclobutil(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



4B

Uma mistura de 1F (500 mg, 1,94 mmol), 4A (464 mg, 2,43 mmol) e DIEA (0,509 mL, 2,91 mmol) em DMF (0,5 mL) foi aquecida a 80°C. Após 1 hora, a mistura reaccional foi concentrada até à secura e triturada com metanol para se isolar 4B (582 mg, 77% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: $R_t = 2,02$ min (PHENOMENEX® Luna C18 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 367,98$ $[M+H]^+$.

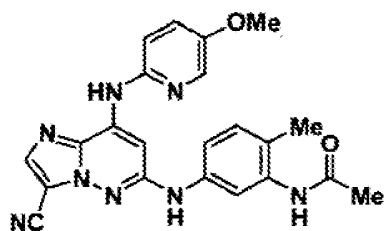
Exemplo 4: Preparação de 8-(ciclobutilamino)-6-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



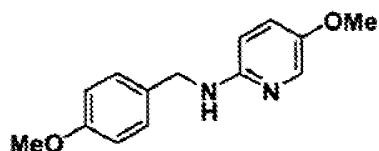
Uma suspensão de 4B (79 mg, 0,22 mmol), Intermediário 36 (50 mg, 0,20 mmol) e di-terc-butil-(1-metil-2,2-difenilciclopropil)fosfina (14,3 mg, 0,041 mmol) em tolueno (1 mL) foi purgada com azoto e adicionou-se dímero de cloreto de alilpaládio(II) (7,4 mg, 0,020 mmol) e terc-butóxido de sódio (23,4 mg, 0,244 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 100°C durante 45 min. A mistura reaccional foi concentrada e depois retomada em água (50 mL) e extraída com DCM (3 x 25 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A mistura reaccional foi dissolvida em dicloroetano (4 mL) e tratada com trietilsilano (0,5 mL) e TFA (1 mL). Após 15 min, a mistura reaccional foi concentrada e depois purificada utilizando HPLC de fase inversa e liofilizada de HCl 1 N para se isolar Exemplo 4 (8 mg, 7,1% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: Rt = 1,38 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 458,17 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,77 (2H, s), 8,26 (1H, d, J = 2,75 Hz), 8,10 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,94, 2,52 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,71 Hz), 5,91 (1H, s), 4,11 (1H, t, J = 7,79 Hz), 3,58 (2H, t, J = 5,96 Hz), 3,41 (2H, t, J = 5,96 Hz), 2,87-3,01 (6H, m), 2,39-2,65 (2H, m), 2,02-2,21 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m).

EXEMPLO 5

N-(5-(3-ciano-8-(5-metoxipiridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida



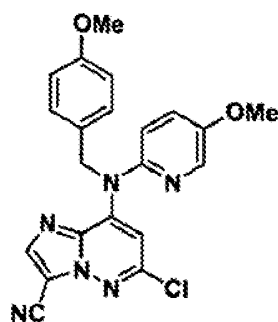
5A: Preparação de 5-metoxi-N-(4-metoxibenzil)-piridino-2-amina.



5A

5A foi preparado a partir de 4-metoxibenzaldeído e 5-metoxipiridin-2-amina seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 4A. HPLC: $R_t = 1,30$ min (PHENOMENEX® Luna C18 de 3μ 4,6 x 30mm, A 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min, caudal de 4 mL/min). MS (ES): $m/z = 244,9$ $[M+H]^+$.

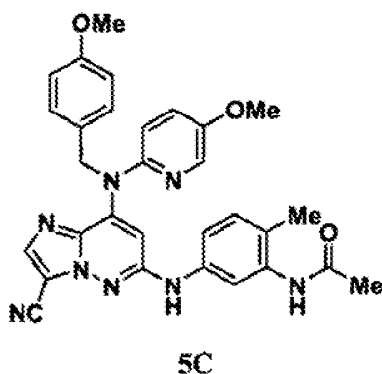
5B: Preparação de 6-cloro-8-((5-metoxipiridin-2-il)(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo.



5B

A uma mistura de 1F (100 mg, 0,47 mmol) e 5A (138 mg, 0,56 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se KHMDS (1,13 mL, solução 0,5 molar) gota a gota a 0°C. Após 10 minutos, a reacção foi desactivada com cloreto de amónio aquoso saturado, extraída com acetato de etilo (3 x 15 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM e purificado por cromatografia em sílica (gradiente de 0% a 100%, hexanos até acetato de etilo em 12 min) para dar 5B (156 mg, 63,2% de rendimento). HPLC: Rt = 1,13 min (PHENOMENEX® Luna 3µ C18 4,6 x 30mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min; caudal 4 mL/min). MS (ES): m/z = 421,0 [M+H]⁺.

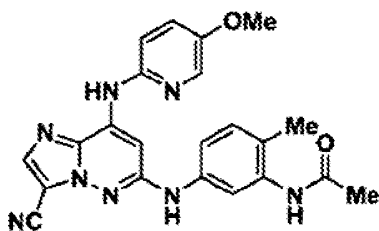
5C: Preparação de N-(5-(3-ciano-8-((5-metoxipiridin-2-il)(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2-b]-piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida



Uma mistura de 5B (60 mg, 0,14 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (46,8 mg, 0,29 mmol), Pd₂(dba)₃ (13,1 mg, 0,014 mmol), Xantphos (18,2 mg, 0,031 mmol),

iodeto de cobre(I) (13,6 mg, 0,071 mmol) e Cs_2CO_3 (186 mg, 0,57 mmol) em DMA (1 mL) foi purgada com azoto e aquecida a 125°C. Após 1,5 horas, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com NH_4OH a 15%, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada até à secura a pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (gradiente de 0%-100% de hexanos até acetato de etilo em 12 min) para se isolar 5C (47,5 mg, 60,7% de rendimento). HPLC: R_t = 3,805 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 549,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 5: Preparação de N-(5-(3-ciano-8-(5-metoxipiridin-2-il-amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-amino)-2-metilfenil)acetamida

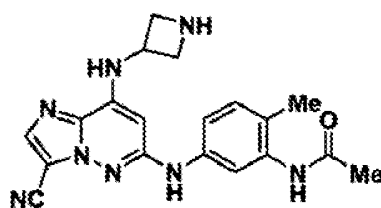


Uma solução de 5C (60 mg, 0,11 mmol) em DCM (0,5 mL) foi tratada com trietilsilano (0,03 mL, 0,19 mmol) seguido por TFA (0,06 mL, 0,78 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 45°C durante 1,5 horas, concentrada, purificada com HPLC de fase inversa e liofilizada com HCl 1,0 N para dar Exemplo 5 (21,9 mg, 37,1% de rendimento). MS (ES): m/z = 429,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

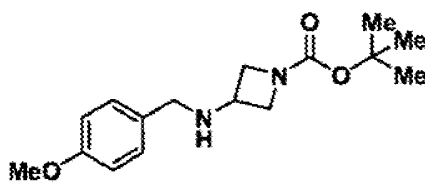
9,88 (1H, s), 9,42 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,02 (1H, dd, $J = 2,38, 1,13$ Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 7,10 (1H, d, $J = 8,28$ Hz), 3,80 (3 H, s), 2,12 (3H, s), 2,03 (3 H, s).

EXEMPLO 6

N-(5-((8-(3-Azetidinilamino)-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



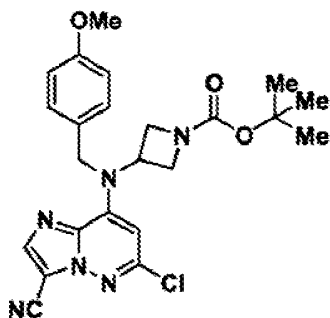
6A: Preparação de 3-(4-metoxibenzilamino)-azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo



6A

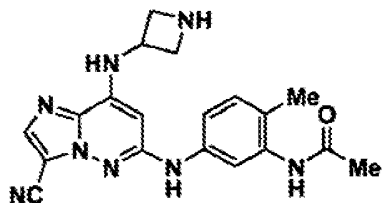
6A foi preparado a partir de 4-metoxibenzaldeído e de 3-aminoazetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 4A. HPLC: $R_t = 3,0$ min (PHENOMENEX® Luna C18 3 μ 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min; caudal 4 mL/min). MS (ES): $m/z = 293,9$ $[M+H]^+$.

6B: Preparação de 3-((6-cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibenzil)amino)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo



Uma solução de 1F (100 mg, 0,47 mmol) em THF (5 mL) foi tratada com 6A (274 mg, 0,94 mmol) e DIEA (0,246 mL, 1,41 mmol) e aquecida a 70°C. Após 18 horas, a mistura reaccional foi diluída com água, extraída com acetato de etilo (3 x 15 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" em coluna de sílica (12 g, gradiente = 12 min, 100% de hexanos até 70% acetato de etilo/hexanos) para dar 6B (142,8 mg, 0,305 mmol, 64,90% de rendimento) como um sólido castanho dourado. HPLC: Rt = 4,55 min (PHENOMENEX® Luna C18 3 µ 4,6 x 30mm, 10-90% de metanol aquoso contendo TFA a 0,1% em 5 min, caudal de 4 mL/min). MS (ES): m/z = 469,0 [M+H]⁺.

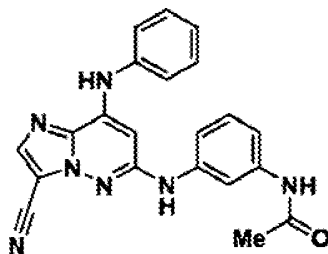
Exemplo 6: Preparação de N-(5-(8-(azetidino-3-ilamino-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-metil-fenil)acetamida



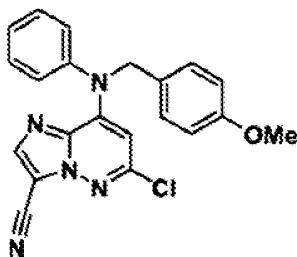
Uma mistura de 6B (50 mg, 0,11 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (35,0 mg, 0,213 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,76 mg, 10,7 μmol), xantphos (13,6 mg, 0,023 mmol), iodeto de cobre(I) (10,2 mg, 0,053 mmol) e Cs_2CO_3 (139 mg, 0,43 mmol) em DMA (1 mL) foi purgada com azoto e aquecida a 125°C. Após 2 horas, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com NH_4OH a 15%, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O óleo resultante foi dissolvido em DCM (1 mL), tratado com Et_3SiH (0,1 mL) e TFA (0,1 mL) e aquecido a 60°C. Após 10 min, a mistura reaccional foi concentrada, purificada por HPLC de fase inversa, liofilizada com HCl 1,0 N para se isolar Exemplo 6 (18,0 mg, 37,6%). HPLC: $R_t = 9,610$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 15 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 377,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,25 (1H, s), 9,24 (1H, s), 9,10 (1H, s largo), 8,89 (1H, s largo), 8,17 (1H, s), 7,57-7,63 (2H, m), 7,11 (1H, d), 5,91 (1H, s), 4,56 (1H, s largo), 4,19-4,27 (2H, m), 4,09-4,18 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,05 (3H, s).

EXEMPLO 7

N-(3-(3-Ciano-8-(fenilamino)imidazo[1,2-b]-piridazin-6-ilamino)fenil)acetamida



7A: Preparação de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

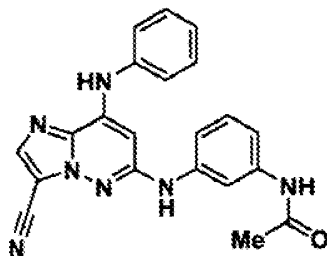


7A

Uma solução de 1F (0,200 g, 0,94 mmol) e N-(4-metoxibenzil)anilina (0,210 g, 0,99 mmol) em THF (9,4 mL) foi arrefecida a 0°C. Adicionou-se então *terc*-butóxido de potássio (solução 1,0 M, 1,03 mL, 1,03 mmol) gota a gota através de uma seringa. A solução resultante foi agitada durante 10 min a 0°C e depois aquecida até à temperatura ambiente. A reacção foi desactivada com água e diluída com EtOAc. A fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e os extractos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado em em 24 g de gel de sílica para cromatografia "flash" (SiO₂), que foi eluída a 30 mL/min com um gradiente de 20 min desde

100% de hexanos até 15% de EtOAc/hexanos (monitorização a 254 nm). A concentração das fracções apropriadas deu 7A (0,13 g, 33% de rendimento) como um sólido castanho claro. HPLC: Rt = 4,5 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 390,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (1H, s), 7,45 (2H, t, J = 7,68 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,43 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,81 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 5,91 (1H, s), 5,78 (2H, s), 3,68 (3 H, s).

Exemplo 7: Preparação de N-3-(3-ciano-8-(fenil-amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)fenil)acetamida

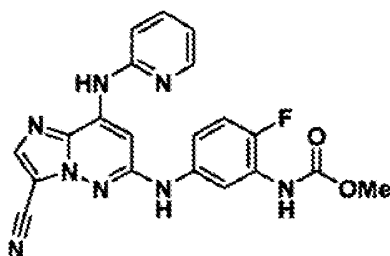


Um tubo selado foi carregado com DME (1,5 mL) e purgado com árgon durante 10 min. Adicionou-se 7A (0,046 g, 0,31 mmol), carbonato de cézio (0,209 g, 0,641 mmol), iodeto de cobre(I) (0,012 g, 0,064 mmol), Xantphos (0,015 g, 0,026 mmol) e Pd₂(dba)₃ (0,012 g, 0,013 mmol) numa porção e o recipiente foi bombado/purgado três vezes com árgon. O recipiente foi então selado e aquecido a 125°C de um dia para o outro. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto em bruto foi

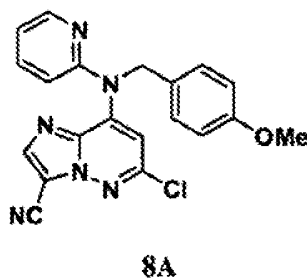
dissolvido numa pequena quantidade de DCM e carregado num cartucho de 12 g gel de sílica, que foi eluído a 30 mL/min com um gradiente de 15 min desde 100% de DCM até 50% de EtOAc/DCM (monitorização a 254 nm). As fracções foram concentradas, dissolvidas em TFA (0,4 mL) e adicionou-se imediatamente trietilsilano (0,082 mL, 0,513 mmol). A mistura foi agitada durante 20 min à temperatura ambiente. Formou-se um precipitado cinzento após 20 minutos e a reacção foi filtrada, para dar Exemplo 7 (0,047 g, 73% de rendimento) como um sólido cinzento. HPLC: Rt = 3,928 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 384,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (1H, s), 9,49 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 6,29 Hz), 7,73 (1H, s), 7,40-7,47 (4H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 6,97 (1H, s), 6,57 (1H, s), 2,04 (3H, s).

EXEMPLO 8

(5-((3-Ciano-8-(2-piridinilamino)imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de metilo

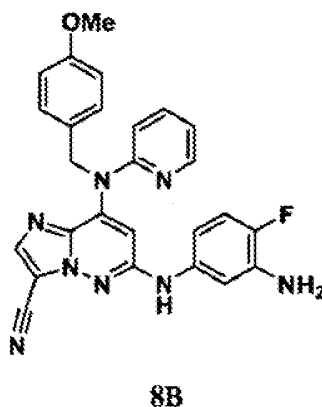


8A: Preparação de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)(2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



8A foi preparado a partir de uma mistura de 1F e N-(4-metoxibenzil)piridin-2-amina seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 5B. HPLC: Rt = 3,881 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 391,0 [M+H]⁺.

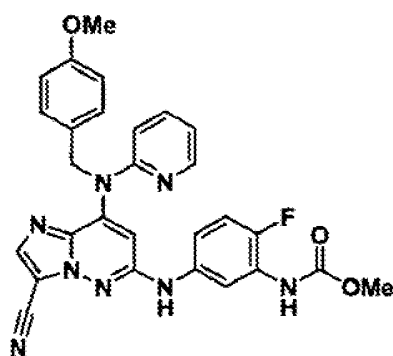
8B: Preparação de 6-(3-amino-4-fluorofenilamino)-8-((4-metoxibenzil)(piridin-2-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



Uma solução do Intermediário 59 (70,7 mg, 0,384 mmol) em DME degaseificado (5 mL) foi tratada com 8A (75

mg, 0,192 mmol), Xantphos (24,4 mg, 0,042 mmol), bis(dibenzilidenoacetona)paládio (11,03 mg, 0,019 mmol), carbonato de cézio (250 mg, 0,768 mmol) e iodeto de cobre(I) (18,3 mg, 0,096 mmol). A mistura reaccional foi purgada com árgon e aquecida num tubo selado a 125°C durante 8 horas. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado até à secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, DCM até 50% acetato de etilo/DCM, coluna de 40 g, gradiente de 40 min) para dar 8B (82 mg, 89% de rendimento). HPLC: Rt = 3,71 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm); MS (ES): m/z = 481,1 [M+H]⁺.

8C: Preparação de 5-(3-ciano-8-((4-metoxibenzil)-(piridin-2-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-fluorofenilcarbamato de metilo

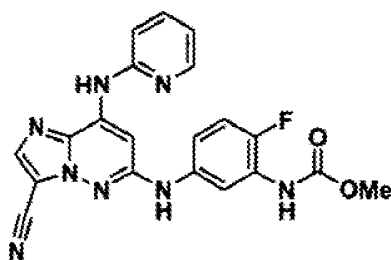


8C

Uma solução de 8B (82 mg, 0,17 mmol) em THF (3

mL) foi tratada com DIEA (0,039 mL, 0,22 mmol), seguida por cloroformato de metilo (0,048 mL, 0,62 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas e depois concentrada até à secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, DCM até 20% acetato de etilo/DCM, coluna de 24 g, gradiente de 40 min) para dar 8C (15 mg, 16,3%). HPLC: Rt = 3,98 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 539,2 [M+H]⁺.

Exemplo 8: Preparação de 5-(3-ciano-8-(piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-fluorofenil-carbamato de metilo

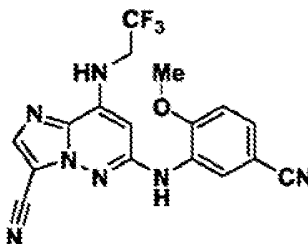


Uma solução de 8C (15 mg, 0,028 mmol) em tri-etilsilano (0,044 mL, 0,279 mmol) e TFA (0,5 mL, 0,028 mmol) foi aquecida a 45°C durante 2 horas. A mistura reaccional foi concentrada até à secura. O produto da reacção em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de MeOH e purificado por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 µm 30 x 250 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA,

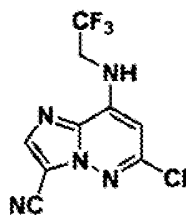
25 mL/min, gradiente de 40 min, monitorizada a 254 nm) para dar Exemplo 8 (3,2 mg, 20,3%). HPLC: R_t = 4,04 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm); MS (ES): m/z = 419,1 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 9

6-((5-Ciano-2-metoxifenil)-amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



9A: Preparação de 6-cloro-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

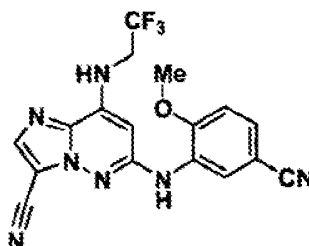


9A

9A foi preparado a partir de uma mistura de 1F e 2,2,2-trifluoroetanamina seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 4A. HPLC: R_t = 0,88 min (BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 μ , 0-100 de B em 1 min com 0,5 min de tempo de retenção, caudal = 1 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A:

100% de água/0,1% de TFA; Solvente B: 100% de ACN/0,1% de TFA). MS (ES): $m/z = 276,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 9: Preparação de 6-((5-ciano-2-metoxi-fenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)imidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo

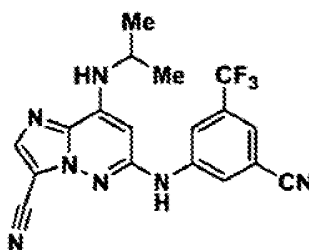


Uma mistura de 9A (100 mg, 0,36 mmol), 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (108 mg, 0,73 mmol) e di-terc-butil-(1-metil-2,2difenilciclopropil)fosfina (25,6 mg, 0,073 mmol) em tolueno (1 mL) foi purgada com azoto. Adicionou-se dímero de cloreto de alilpaládio (II) (13,3 mg, 0,036 mmol) e terc-butóxido de sódio (41,8 mg, 0,435 mmol) e a mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 100°C. Após 20 minutos, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com DCM e filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida, dissolvido em DMSO/metanol e purificado por HPLC de fase inversa (PHENOMENEX® Axia Luna 5 micrometros 30 x 250 mm), 20% de B (Solvente B = 90% de MeOH-10% de H₂O-0,1% de TFA) até 100% de B em (Solvente A = 10% de MeOH-90% de H₂O-0,1% de TFA) em 15 min) para se obter Exemplo 9 (9,9 mg, 0,020 mmol, 5,4% de rendimento) como um sólido amarelo claro. HPLC: $R_t = 0,95$ min (BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 μ , 0 a 100 de

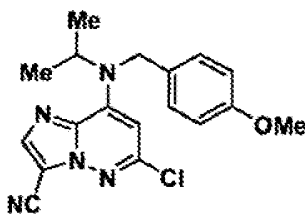
B em 1 min com 0,5 min de tempo de retenção, caudal = 1 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 100% de água/0,1% de TFA; Solvente B: 100% ACN/0,1% de TFA). MS (ES): m/z = 388,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,76 (1H, d, J = 1,94 Hz), 8,67 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,03-8,12 (1H, m), 7,41-7,55 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,32 Hz), 6,75 (1H, s), 4,06-4,17 (2H, m), 4,00 (3H, s).

EXEMPLO 10

6-(3-Ciano-5-(trifluorometil)fenilamino)-8-(isopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



10A: Preparação de 6-cloro-8-(isopropil(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2- ϵ]piridazino-3-carbonitrilo

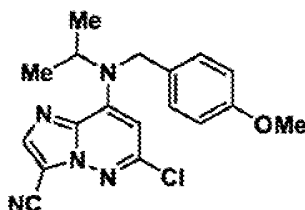


10A

10A foi preparado a partir de uma mistura de 1F e N-(4-metoxibenzil)-propan-2-amina seguindo o procedimento

utilizado para a preparação de 1G. HPLC: $R_t = 4,27$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 356,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 10: Preparação de 6-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenilamino)-8-(isopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

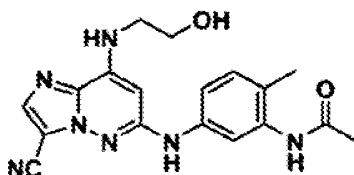


Uma solução de 3-amino-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (0,078 g, 0,42 mmol) em DMA (1 mL) foi colocada num frasco de 1 dram, com uma tampa de septo revestido de teflon e o solvente foi purgado com árgon. Adicionou-se 10A (0,100 g, 0,281 mmol), carbonato de cézio (0,366 g, 1,124 mmol), iodeto de cobre(I) (0,027 g, 0,141 mmol), Xantphos (0,033 g, 0,056 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (0,026 g, 0,028 mmol) numa porção e a suspensão foi bombada/purgada três vezes com árgon. O recipiente foi depois aquecido a $125^\circ C$ durante 45 min. Os sólidos foram removidos por filtração através de Celite® e lavados com THF. O filtrado castanho escuro foi concentrado a pressão reduzida e depois diluído com água e acetato de etilo. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 10 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio, filtrados, concentrados e o resíduo foi

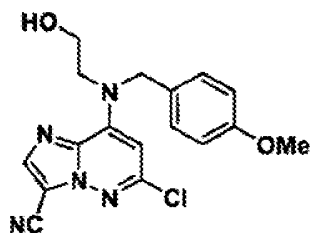
purificado por cromatografia "flash" (SiO₂, hexanos até 40% de EtOAc/hexano, coluna de 12 g, 30 mL/min, gradiente de 20 min, monitorização a 254 nm). As fracções foram concentradas, dissolvidas em DCM (1 mL) e tratadas com tri-etilsilano (0,45 mL, 2,8 mmol) e TFA (0,3 mL) à temperatura ambiente. Após 20 min, os voláteis foram removidos através de uma corrente de azoto. O resíduo foi triturado com MeOH, formando um precipitado branco. O sólido foi isolado por filtração, lavado com MeOH, e suspenso em HCl 1 N/MeCN 1:1 e liofilizado, dando Exemplo 10 (0,081 g, 68,3% de rendimento) como um sólido branco. HPLC: Rt = 4,35 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 386,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,98 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,03 Hz), 5,94 (1H, s), 2,52-2,55 (1H, m), 1,28 (6 H, d, J = 6,27 Hz).

EXEMPLO 11

N-(5-(3-Ciano-8-(2-hidroxietilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida

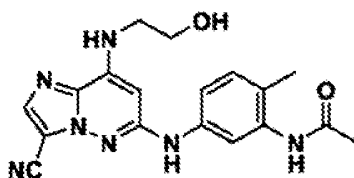


11A: Preparação de 6-cloro-8-((2-hidroxietil)(4-metoxibenzil)-amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

**11A**

11A foi preparado a partir de 2-((4-metoxibenzil)amino)etanol e de uma mistura de 1F seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 4A. HPLC: Rt = 3,64 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 358,0 [M+H]⁺.

Exemplo 11: Preparação de N-(5-(3-ciano-8-(2-hidroxiethylamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-2-metilfenil)acetamida

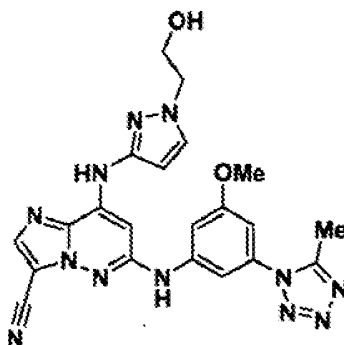


Uma mistura de 11A (50 mg, 0,14 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)acetamida (45,9 mg, 0,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,80 mg, 0,014 mmol), Xantphos (17,79 mg, 0,031 mmol), iodeto de cobre(I) (13,31 mg, 0,070 mmol) e carbonato de cério (182 mg, 0,56 mmol) em DMA (1,0 mL) foi purgada com azoto, arrefecida até à temperatura ambiente e depois a mistura reaccional foi agitada 125°C num frasco selado durante 2 horas e em seguida diluída com acetato de etilo.

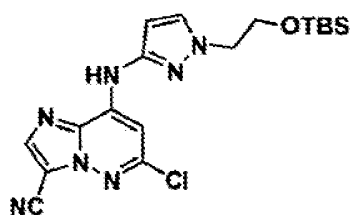
A mistura reaccional foi lavada com NH_4OH a 20%, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a pressão reduzida. O sólido resultante foi triturado com éter e isolado por filtração. O sólido obtido foi suspenso em DCM (2 mL) e tratado com trietilsilano (0,1 mL, 0,63 mmol) e TFA (0,1 mL, 1,3 mmol) e agitado durante 20 min à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por HPLC de fase inversa, liofilizada com HCl 1,0 N para dar Exemplo 11 (15,0 mg, 26,7% de rendimento). HPLC: $R_t = 11,424$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 15 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 366,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,24 (1H, s), 9,15 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,62 (2H, s), 7,26-7,37 (1H, m), 7,12 (1H, d, $J = 8,03$ Hz), 5,99 (1H, s), 4,92 (1H, t, $J = 5,40$ Hz), 3,65 (2H, q, $J = 5,77$ Hz), 3,22-3,42 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,01-2,13 (3H, m).

EXEMPLO 12

8-((1-(2-Hidroxietil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo-[1,2-*b*]piridazino-3-carbonitrilo



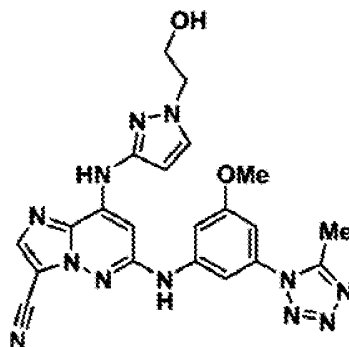
12A: Preparação de 8-((1-(2-((*tert*-butil-(dimetil)silil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazino-3-carbonitrilo



12A

12A foi preparado a partir de uma mistura de 1F e 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-1*H*-pirazol-3-amina seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 4A. HPLC: Rt = 4,26 min (coluna C18 Sunfire de Waters (4,6 x 50 mm). 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 4 min, caudal = 4 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 418,2 [M+H]⁺.

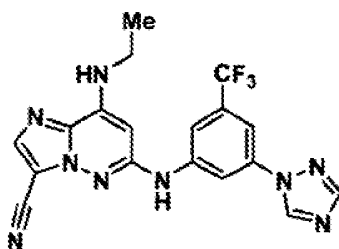
Exemplo 12: Preparação de 8-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazino-3-carbonitrilo



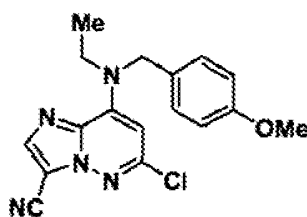
Uma suspensão de 12A (39 mg, 0,093 mmol), 3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)anilina (28,7 mg, 0,14 mmol) e di-*terc*-butil-(1-metil-2,2-difenilciclopropil)-fosfina (6,58 mg, 0,019 mmol) em tolueno (0,75 mL) foi purgada com azoto. Adicionou-se dímero de cloreto de alilpaládio (II) (3,41 mg, 9,3 μ mol) e *terc*-butóxido de sódio (10,76 mg, 0,11 mmol) e a mistura reaccional foi purgada com azoto e aquecida a 100°C. Após 15 minutos, a mistura reaccional foi concentrada, suspensa em água (50 mL), extraída com 10% de isopropanol/diclorometano (3 x 25 mL), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O produto em bruto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (gradiente por passos, de 20 a 50% de acetato de etilo/hexanos até acetato de etilo puro). As fracções foram concentradas, dissolvidas em diclorometano (2 mL) e tratadas com TFA (2 mL). Após 3 horas, a mistura reaccional foi concentrada, purificada utilizando HPLC de fase inversa e liofilizada com HCl 1,0 N para se isolar Exemplo 12 (2,1 mg, 3,84% de rendimento) como um sólido castanho dourado. HPLC: Rt = 1,65 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 473,06 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₃) δ ppm 8,03 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,83 Hz), 7,51 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,68-6,89 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 2,29 Hz), 4,23 (2H, t, J = 5,27 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,27 Hz), 3,94 (3H, s), 2,69 (3H, s).

EXEMPLO 13

8-(Etilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



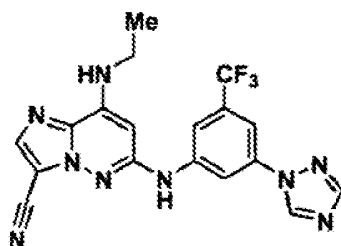
13A: Preparação de 6-cloro-8-(etil(4-metoxibenzil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



13A

13A foi preparado a partir de N-(4-metoxibenzil)-etanamina e uma mistura de 1F seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 4A. HPLC: Rt = 1,88 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 341,9 [M+H]⁺.

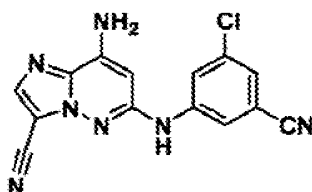
Exemplo 13: Preparação de 8-(etilamino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



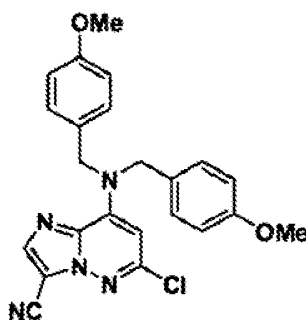
Uma mistura de 13A (100 mg, 0,29 mmol), Intermediário 1 (100 mg, 0,44 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26,8 mg, 0,029 mmol), carbonato de césio (381 mg, 1,17 mmol), iodeto de cobre(I) (27,9 mg, 0,15 mmol) e Xantphos (33,9 mg, 0,059 mmol) em DMA (2 mL) foi purgada com azoto e aquecida a 125°C durante 1 hora. A mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de gel de sílica e lavada com 30% de metanol/clorofórmio. O filtrado foi concentrado e dissolvido em dicloroetano (4 mL) e tratado com trietilsilano (0,3 mL) e TFA (1 mL). Após 30 min, a mistura reaccional foi concentrada até à secura, dissolvida em DMSO (1 mL) e metanol (1 mL), purificada utilizando HPLC de fase inversa e liofilizada com HCl 1,0 N para se isolar Exemplo 13, como um sólido castanho dourado (20 mg, 15,2% de rendimento). HPLC: $R_t = 1,9$ min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): $m/z = 414,98$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,26 (1H, s), 8,71 (1H, s), 7,41-7,87 (4H, m), 7,14 (1H, s), 5,27 (1H, s), 2,87-3,50 (2H, m), 2,57-2,79 (1H, m), 0,58 (3 H, t, $J = 7,10$ Hz).

EXEMPLO 14

8-Amino-6-((3-cloro-5-cianofenil)amino)imidazo-
[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

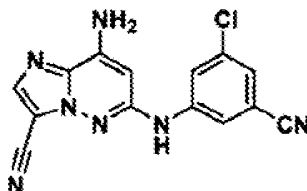


14A: Preparação de 8-(bis-(4-metoxibenzil)amino)-
6-cloroimidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

**14A**

14A foi preparado a partir de uma mistura de 1F e N-(4-metoxibenzil)-1-(4-metoxifenil)metanamina seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 4A. HPLC: Rt = 1,13 min (BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 μ , 0-100 B em 1 min com 0,5 min de tempo de espera, caudal = 1 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 100% de água/0,1% TFA; Solvente B: 100% de ACN/0,1% de TFA). MS (ES): m/z = 434,2 [M+H]⁺.

Exemplo 14: Preparação de 8-amino-6-((3-cloro-5-cianofenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

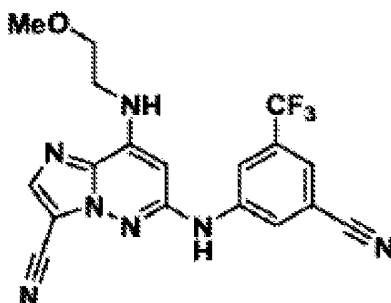


Uma mistura de 14A (100 mg, 0,23 mmol), carbonato de cério (225 mg, 0,69 mmol), iodeto de cobre(I) (21,95 mg, 0,12 mmol), 3-amino-5-clorobenzonitrilo (38,7 mg, 0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (21,10 mg, 0,023 mmol) e Xantphos (29,3 mg, 0,051 mmol) em DMA (2 mL) foi purgada com azoto e aquecida a 125°C. Após 13 horas, a mistura reaccional foi diluída com DCM, filtrada através de uma camada de gel de sílica (20 g) e lavada com 10% de MeOH em DCM. O filtrado foi concentrado, triturado com água e o sólido foi recolhido por filtração. O sólido foi seco a pressão reduzida, dissolvido em DCM (2 mL) e tratado com tri-etilsilano (0,64 mL) e TFA (1,3 mL). Após 1 hora, a mistura reaccional foi concentrada, redissolvida em MeOH/DMSO e purificada por HPLC (PHENOMENEX® Axia Luna 5 micrometros 30 x 100 mm) de 30% de B (Solvente B = 90% de MeOH-10% de H₂O-0,1% de TFA) até 100% de B em A (Solvente A = 10% MeOH-90% de H₂O-0,1% de TFA) em 15 min) para isolar Exemplo 14 (9 mg, 0,029 mmol, 12,61% de rendimento) como um sólido castanho claro. HPLC: Rt = 0,88 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 2 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm). MS (ES): m/z = 310,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,71 (1H, s), 8,19 (1H, s),

8,14 (1H, t, J = 2,01 Hz), 7,97-8,07 (1H, m), 7,46-7,57 (1H, m), 7,28 (2H, s largo), 6,04 (1H, s).

EXEMPLO 15

6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

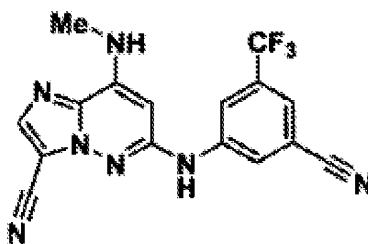


Uma solução de 3-amino-5-(trifluorometil)- benzo-nitrilo (0,075 g, 0,40 mmol) em DMA (1 mL) foi colocada num frasco de 1 dram, com uma tampa de septo revestido de teflon e o solvente foi purgado com árgon. Adicionou-se 15A (0,100 g, 0,269 mmol), carbonato de cézio (0,351 g, 1,076 mmol), iodeto de cobre(I) (0,026 g, 0,134 mmol), Xantphos (0,031 g, 0,054 mmol) e Pd₂(dba)₃ (0,025 g, 0,027 mmol) numa porção e a suspensão foi bombada/purgada três vezes com árgon. O recipiente foi aquecido a 125°C durante 45 min e depois arrefecido até à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração através de Celite® e lavados com THF. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida e diluído com água e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre

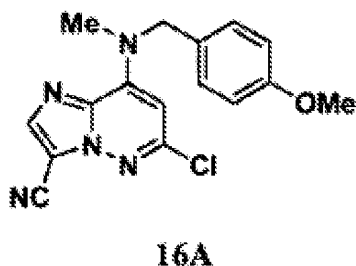
sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados. O produto em bruto foi dissolvido em DCM e purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , hexanos até 40% de EtOAc/hexanos, coluna de 12 g, 30 mL/min, gradiente de 20 min, monitorização a 254 nm). As fracções foram concentradas, dissolvidas em DCM (1 mL) e tratadas com trietilsilano (0,430 mL, 2,7 mmol) e TFA (0,3 mL) à temperatura ambiente. Após 20 minutos, os voláteis foram removidos através de uma corrente de azoto e o resíduo foi triturado com MeOH. O sólido foi isolado por filtração, suspenso em HCl 1 N/MeCN 1:1 e liofilizado de um dia para o outro, dando Exemplo 15, (0,080 g, 0,181 mmol, 67,3% de rendimento) como um sólido cinzento. HPLC: $R_t = 4,160$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 402,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,98 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,68 (1H, s), 5,99 (1H, s), 3,54-3,62 (2H, m), 3,40-3,52 (2H, m), 3,30 (3 H, s).

EXEMPLO 16

6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

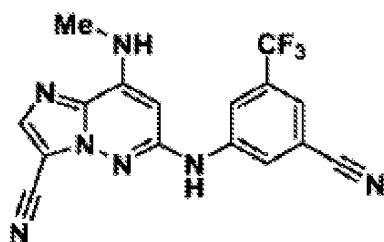


16A: Preparação de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)-(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



16A foi preparado a partir de 1F e 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 1G. HPLC: Rt = 3,12 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 minutos contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 328,1 [M+H]⁺.

Exemplo 16: Preparação de 6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

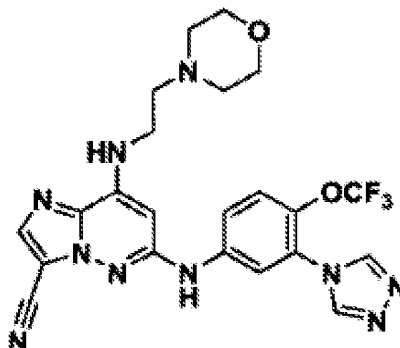


Uma mistura de 16A (80 mg, 0,24 mmol), 3-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (68,1 mg, 0,37 mmol),

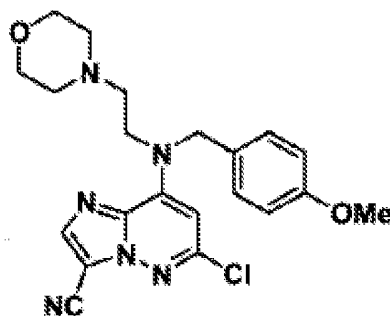
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22,35 mg, 0,024 mmol), xantphos (28,2 mg, 0,049 mmol), iodeto de cobre(I) (23,2 mg, 0,12 mmol) e carbonato de cézio (318 mg, 0,976 mmol) em DMA (0,8 mL) foi purgada com N_2 e depois aquecida a 120°C durante 6 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com DCM (5 mL). A mistura foi carregada numa camada curta de gel de sílica e eluída com 10% de MeOH/DCM. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC preparativa de fase inversa (XTERRA®, C-8 20 x 100 mm, 40-90% de acetonitrilo aquoso contendo 0,1% de TFA, gradiente de 15 min, monitorizada a 254 nm). A fracção desejada foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (2 mL) e tratado com Et_3SiH (200 μL) e TFA (2 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min e depois concentrada. O resíduo foi triturado com DMF e metanol, filtrado e lavado com um solvente misto de DCM e amoníaco 2 N em MeOH. O sólido foi dissolvido em acetato de etilo e filtrado através de gel de sílica. O filtrado foi concentrado para dar Exemplo 16 (47 mg, 53%). HPLC: R_t = 3,268 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 minutos contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 17

8-((2-(4-Morfolinil)etil)amino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



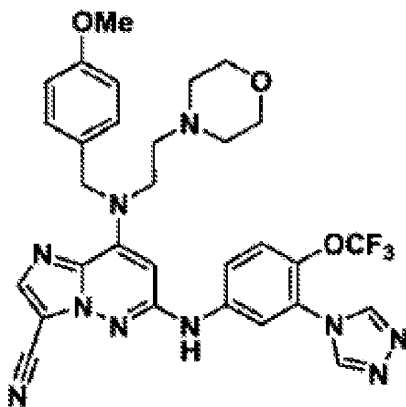
17A: Preparação de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)(2-(4-morfolinil)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



17A

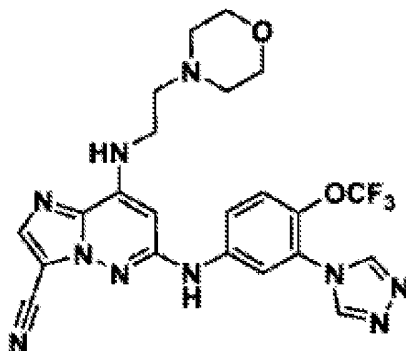
17A foi preparado a partir de 1F e N-(4-metoxibenzil)-2-(4-morfolinil)etanamina seguindo o procedimento utilizado para a preparação de 1G. HPLC: Rt = 2,95 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 427,1 [M+H]⁺.

17B: Preparação de 6-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenilamino)-8-((4-metoxibenzil)(2-morfolinoetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo

**17B**

Uma solução de 17A (56 mg, 0,131 mmol) em DMA (2 mL) foi tratada com Intermediário 30 (64,1 mg, 0,26 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12,0 mg, 0,013 mmol), iodeto de cobre(I) (12,49 mg, 0,066 mmol), xantphos (15,2 mg, 0,026 mmol) e carbonato de cério (214 mg, 0,66 mmol). A mistura reaccional foi purgada com árgon e aquecida a 125°C durante 2 horas e depois arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi retomado em EtOAc (10 mL) e lavado com solução de LiCl a 10% (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada até à secura. O produto em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de CH_2Cl_2 e purificado por cromatografia "flash" (SiO_2 , DCM até 10% de MeOH/DCM, coluna de 24 g, gradiente de 30 min) para dar 17B (73 mg, 88% de rendimento). HPLC: $R_t = 3,441$ min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): $m/z = 635,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

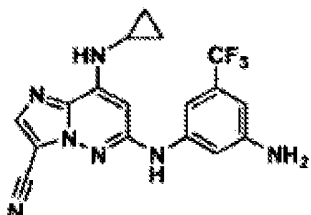
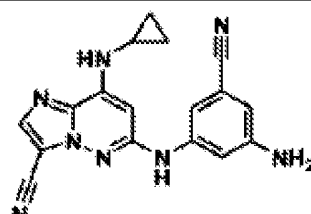
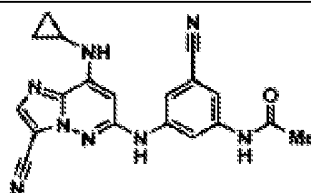
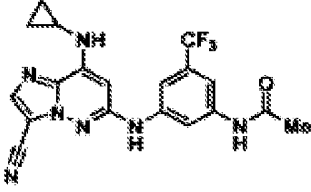
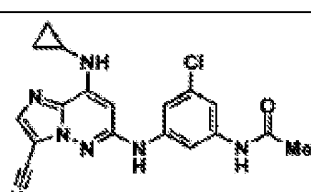
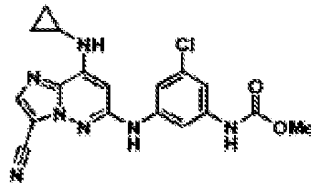
Exemplo 17: Preparação de 8-((2-(4-morfoli-
nil)etil)amino)-6-((3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluoro-
metoxi)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazino-3-carbonitrilo



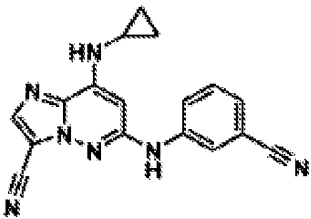
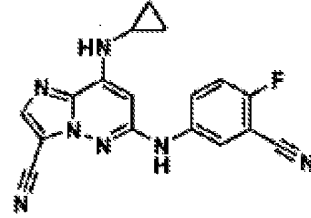
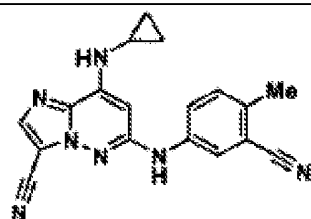
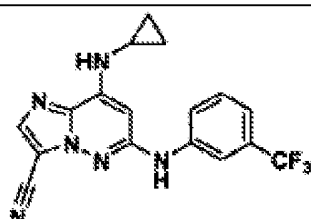
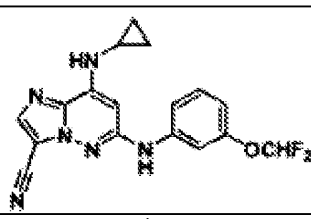
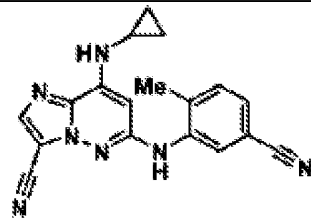
Uma suspensão de 17B (73 mg, 0,12 mmol) em DCM (3 mL) foi tratada com trietilsilano (0,092 mL, 0,58 mmol), seguido por TFA (0,1 mL, 1,298 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada. O produto da reacção em bruto foi dissolvido numa pequena quantidade de MeOH e DMF, purificado por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 µm 30 x 250 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, 25 mL/min, gradiente de 30 min, monitorizada a 254 nm) e liofilizado com HCl 1N:ACN 1:1 para dar Exemplo 17 (8 mg, 11,3%). HPLC: Rt = 2,995 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 515,2 [M+H]⁺.

Os compostos listados adiante foram preparados pelo procedimento sintético semelhante ao utilizado para os Exemplos 1 a 17.

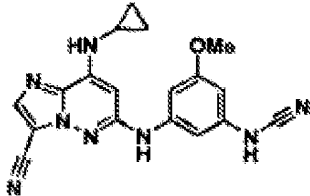
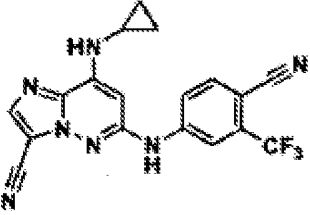
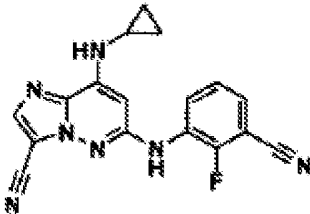
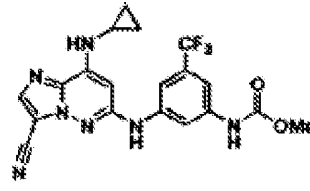
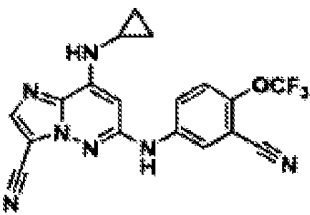
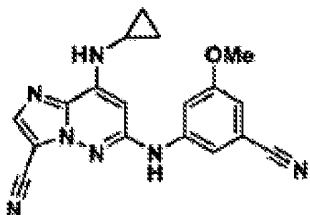
TABELA 9

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
18		6-((3-Amino-5-(trifluorometil)-fenil) amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	374,1	1,57 ^c
19		6-((3-Amino-5-cianofenil) amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	331,1	1,48 ^c
20		N-(3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclo-propilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino) fenil)-acetamida	373,1	1,64 ^c
21		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclo-propilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-ami-no)-5-(tri-fluorometil)-fenil)-acetamida	416,1	1,8 ^c
22		N-(3-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclo-propilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino) fenil)-acetamida	382,1	1,72 ^c
23		(3-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclo-propilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino) fenil)-carbamato de metilo	398,1	1,79 ^c

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
24		6-((3-Cianofenil)-amino)- 8-(ciclo-propilamino) imi- dazo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	316,1	1,74 ^c
25		6-((3-Ciano-4-fluorofe- nil)amino)-8-(ciclopro- pil-amino) imidazo[1,2- b]piridazino-3- carbonitrilo	334,1	1,81 ^c
26		6-((3-Ciano-4-metilfe- nil)amino)-8-(ciclopro- pil-amino) imidazo[1,2- b]piridazino-3- carbonitrilo	330,2	1,83 ^c
27		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(tri-fluorometil)fe- nil)-amino) imidazo[1,2- b]piridazino-3- carbonitrilo	359,1	1,93 ^c
28		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(difluorometoxi)-fe- nil)amino) imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	357,1	1,83 ^c
29		6-((5-Ciano-2-metilfe- nil)amino)-8-(ciclopro- pil-amino) imidazo[1,2- b]piridazino-3- carbonitrilo	330,2	1,69 ^c

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
30		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-5-metoxi-fenil)cianamida	361,2	1,7 ^c
31		6-((4-Ciano-3-(tri-fluorometil) fenil)-amino)-8-(ciclo-propilamino) imi-dazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	384,2	1,86 ^c
32		6-((3-Ciano-2-fluorofe-nil) amino)-8-(ciclopro-pil-amino) imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	334,1	1,76 ^c
33		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-5-(tri-fluorometil) fenil)-carbamato de metilo	432,1	1,76 ^c
34		6-((3-Ciano-4-(trifluorometoxi)-fenil) amino)-8-(ciclopropilamino)- imi-dazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	400,1	1,97 ^c
35		6-((3-Ciano-5-metoxife-nil) amino)-8-(ciclopro-pil-amino) imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	346,2	1,93 ^c

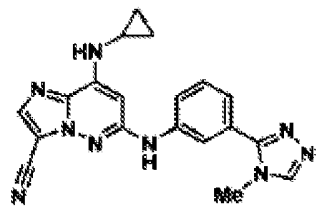
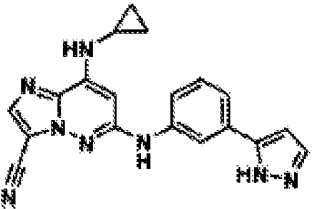
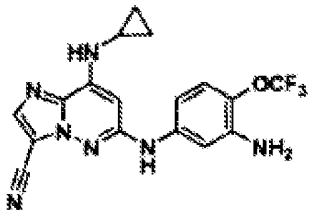
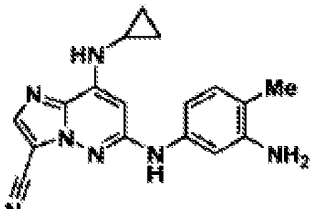
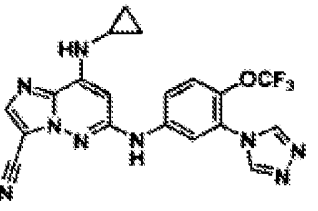
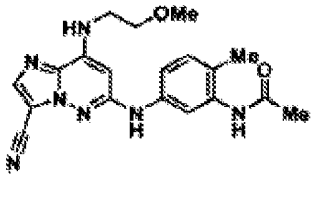
(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
36		6-((3-Ciano-5-fluorofenil)amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	334,1	1,86 ^c
37		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	403,2	1,5 ^c
38		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)fenil)-acetamida	348,0	3,62 ^a
39		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-fluoro-fenil)carbamato de metilo	382,1	3,856 ^a
40		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(1H-imidazol-4-il)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	357,1	3,313 ^a
41		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	371,1	3,116 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
42		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(1H-imidazol-1-il)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	357,1	3,186 ^a
43		6-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-1-indolino-carboxilato de metilo	390,1	4,185 ^a
44		Ácido 3-((3-ciano-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)benzóico	335,2	3,816 ^a
45		6-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-3,3-dimetil-1-indolino-carboxilato de metilo	418,1	4,41 ^a
46		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	376,1	3,715 ^a
47		6-((2-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	350,1	3,996 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
48		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	372,1	3,341 ^a
49		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(1H-pirazol-5-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	357,2	3,286 ^a
50		6-((3-Amino-4-(tri-fluorometoxi)fenil)amino)-8-(ciclo-propilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	390,1	3,973 ^a
51		6-((3-Amino-4-metilfenil)amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	320,2	2,988 ^a
52		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	442,1	3,915 ^a
53		N-(5-((3-Ciano-8-((2-metoxietil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-metil-fenil)acetamida	380	12,43 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
54		N-(5-((3-Ciano-8-((2-(4-morfolinil)-etil)amino)imidazo [1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metil-fenil)acetamida	435,1	9,673 ^d
55		N-(5-((3-Ciano-8-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-metil-fenil)acetamida	394,1	3,263 ^a
56		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3,4-dimetoxifenil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	351,2	1,69 ^c
57		6-((5-Ciano-1,3-tiazol-2-il)amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	323,1	1,67 ^c
58		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-7-quinolinil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	372,0	3,961 ^a
59		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-fluoro-fenil)acetamida	366,0	3,595 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
60		6-((3-Aminofenil)-amino)- 8-(ciclo-propilamino)imi- dazo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	306,1	2,82 ^a
61		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclo- propilamino)-imidazo [1,2-b]piridazin-6-il)- amino)-4-fluoro-fenil)- acetamida	366,0	3,483 ^a
62		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((2-metil-1H-benzimida- zol-5-il)amino)imidazo- [1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	345,0	3,131 ^a
63		(3-((3-Ciano-8-(ciclopro- pilamino)-imidazo[1,2-b]- piridazin-6-il)-amino)fe- nil)-carbonato de metilo	364,1	3,788 ^d
64		6-((1-Acetil-2,3-di-hi- dro-1H-indol-6-il)amino)- 8-(ciclopropilamino)-imi- dazo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	374,1	3,931 ^a
65		N-(3-((3-Ciano-8-(2-piri- dinilamino)-imidazo[1,2- b]piridazin-6-il)- amino)fenil)-acetamida	385,0	3,761 ^a

(continuação)

Exemplo Nº	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
66		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)fenil)-2-metilpropanamida	376,1	3,863 ^a
67		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)fenil)-propanamida	362,1	3,769 ^a
68		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-fluoro-fenil)carbamato de metilo	382,0	3,841 ^a
69		N-(4-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-piridinil)acetamida	349,1	2,965 ^a
70		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-fluoro-fenil)metanossulfonamida	402,0	3,56 ^a
71		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)benzamida	334,1	3,496 ^a
72		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	372,1	4,093 ^a

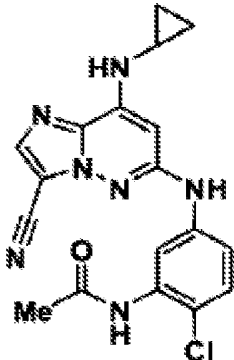
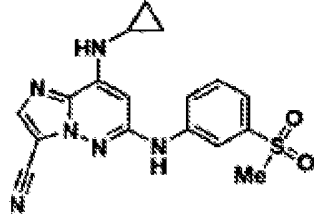
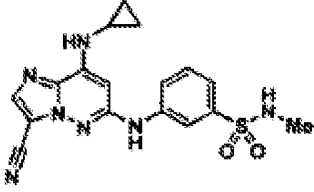
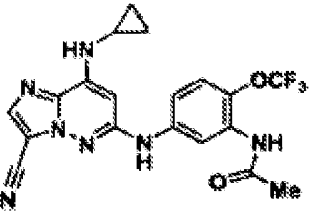
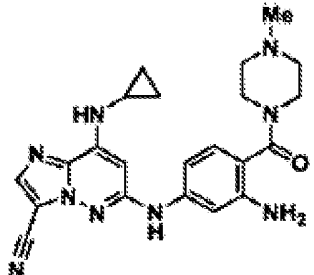
(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
73		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(2-oxo-1-pirrolidini- nil)-fenil)amino)imidazo- [1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	374,1	3,978 ^a
74		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclo- propilamino)-imidazo[1,2- b]piridazin-6-il)-ami- no)fenil)-N-metilace- tamida	362,1	3,858 ^a
75		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((1-(metilsulfonil)-1H- indol-6-il)amino)-imida- zo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	408,1	3,956 ^a
76		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclo- propilamino)-imidazo[1,2- b]piridazin-6-il)-ami- no)-2,4-difluorofenil)- acetamida	384,1	3,481 ^a
77		(5-((3-Ciano-8-(ciclopro- pilamino)-imidazo[1,2-b]- piridazin-6-il)-amino)- 2,4-difluorofenil)- carbamato de metilo	462	2,395 ^a
78		(3-((3-Ciano-8-(ciclopro- pilamino)-imidazo[1,2-b]- piridazin-6-il)-amino)-4- fluoro-fenil)carbamato de metilo	382,1	3,673 ^a

(continuação)

Exemplo Nº	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
79		6-((4-Cloro-3-(1,3-oxa- zol-5-il) fenil)-amino)-8- (ciclopropilamino) imida- zo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	392,1	4,368 ^a
80		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(2-metil-1,3-tiazol- 4-il) fenil) amino)-imidazo- [1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	388,1	4,271 ^a
81		6-((4-Cloro-3-(1,3-oxa- zol-2-il) fenil)-amino)-8- (ciclo-propilamino) imida- zo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	392,1	4,201 ^a
82		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(1,3,4-oxadiazol-2- il) fenil) amino)-imidazo- [1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	359,2	3,4 ^a
83		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(1-metil-1H-tetrazol- 5-il) fenil) amino)-imi- dazo[1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	373,2	3,4 ^a
84		N-5-((3-Ciano-8-(ciclo- propilamino)-imidazo[1,2- b]-piridazin-6-il)-ami- no)2-metoxi-fenil) ace- tamida	378	2,492 ^b

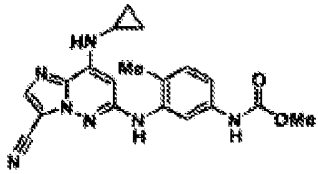
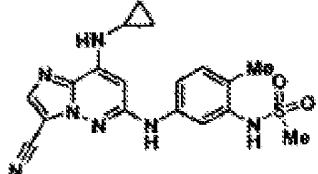
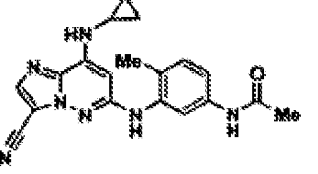
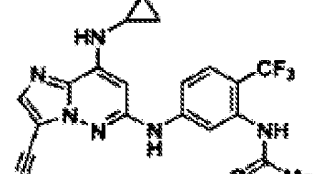
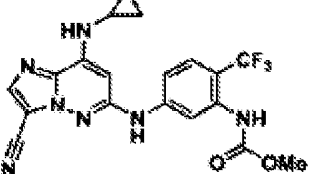
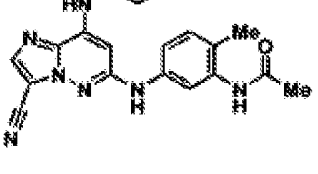
(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
85		N-(2-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclo-propilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)-acetamida	382	2,643 ^b
86		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(metilsulfonil)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	401	2,675 ^b
87		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-N-metil-benzenossulfonamida	384	2,405 ^b
88		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-(tri-fluorometoxi)-fenil)acetamida	432	3,098 ^b
89		6-((3-Amino-4-((4-metil-1-pipera-zinil)carbonil)-fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	432,1	2,008 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
90		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino)-2-(tri-fluorometoxi)fenil)carbamato de metilo	448	3,298 ^b
91		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino)-4-(tri-fluorometoxi)fenil)carbamato de metilo	448	3,136 ^b
92		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-(4-metil-1-piperazinil)-fenil)carbamato de metilo	462	2,395 ^b
93		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino)-2-((4-metil-1-piperazinil)-carbonil)fenil)-carbamato de metilo	490	2,272 ^b
94		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino)-4-(4-metil-1-piperazinil)-fenil)carbamato de metilo	462	2,283 ^b
95		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-metil-fenil)carbamato de metilo	378	2,916 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
96		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-4-metil-fenil) carbamato de metilo	378	2,891 ^b
97		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-2-metil-fenil)meta-nossulfonamida	398	2,838 ^b
98		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-4-metil-fenil)aceta-mida	362,20	2,66 ^c
99		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-2-(tri-fluorometil)-fenil)-acetamida	416,10	2,94 ^c
100		(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il) amino)-2-(tri-fluorometil) fenil)-carbamato de metilo	432,10	3,22 ^c
101		N-(5-((3-Ciano-8-((2-metoxietil)-amino)imidazo-[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-metil-fenil)acetamida	380,00	12,434 ^d

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
102		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-metoxi-5-(5-metil-1H- tetrazol-1-il)-fenil)ami- no)imidazo[1,2-b]pirida- zino-3-carbonitrilo	403,17	1,5 ^c
103		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(1H-pirazol-1-il)-5- (trifluorometil)-fenil)- amino)imidazo[1,2-b]piri- dazino-3-carbonitrilo	425,12	2,045 ^c
104		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(1H-1,2,4-triazol-1- il)-5-(trifluoro-metil)- fenil)amino)-imidazo[1,2- b]-piridazino-3- carbonitrilo	426,11	1,958 ^c
105		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(3-etil-1H-1,2,4-tri- azol-5-il)fenil)amino)- imidazo[1,2-b]piridazino- 3-carbonitrilo	386,10	3,370 ^a
106		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-metil-3-(4H-1,2,4- triazol-4-il)fenil)ami- no)imidazo[1,2-b]pirida- zino-3-carbonitrilo	372,10	3,606 ^a
107		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(1,3-tiazol-2-il)fe- nil)amino)imidazo[1,2- b]piridazino-3-carboni- trilo	374,10	4,216 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
108		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(1,3-oxazol-4-il)fe- nil) amino)imidazo[1,2- b]piridazino-3-carboni- trilo	358,10	4,115 ^a
109		8-((2-Metoxietil)- ami- no)-6-((3-metoxi-5-(5-me- til-1H-tetrazol-1-il)-fe- nil)amino)imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	421,20	1,675 ^c
110		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclo- propilamino)-imidazo[1,2- b]-piridazin-6-il)- amino)-2-metil-fenil)-2- metilpropanamida	390,30	3,753 ^a
111		8-((5-Metoxi-2-piridi- nil)amino)-6-((3-(4H- 1,2,4-triazol-4-il)-4- (trifluorometoxi)-fenil)- amino)imidazo[1,2-b]piri- dazino-3-carbonitrilo	509,10	4,160 ^a
112		6-((3-Metoxi-5-(5-metil- 1H-tetrazol-1-il)fenil)- amino)-8-((5-metoxi-2- piridinil)amino)-imida- zo[1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	470,06	1,918 ^c
113		N-(5-((3-Ciano-8-(isopro- pilamino)imidazo [1,2-b]- piridazin-6-il)amino)-2- metil-fenil)acetamida	364,20	3,556 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
114		6-((4-Fluoro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino)-8-((5-metoxi-2-piridinil) amino) imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	443,04	1,755 ^c
115		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino) imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	388,10	3,815 ^a
116		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino) imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	443,00	3,638 ^a
117		8-((5-Metoxi-2-piridinil) amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino) imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	455,10	4,118 ^a
118		8-((5-Metoxi-2-piridinil) amino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol 4-il) fenil) amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	510,20	3,951 ^a
119		8-((2-Metoxietil)-amino)-6-((4-(4-morfolinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil) amino) imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	461,20	3,445 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
120		8-((2-Metoxietil)-amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	406,10	3,628 ^a
121		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	456,10	2,883 ^a
122		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	444,10	2,800 ^a
123		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-((2-metoxietil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	431,10	3,561 ^a
124		6-((3-Ciano-5-metoxifenil)amino)-8-((2-metoxietil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	364,01	1,783 ^c
125		6-((3-Ciano-5-metoxifenil)amino)-8-((5-metoxi-2-piridinil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	413,02	1,983 ^c

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
126		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-(2-metoxietoxi)-3- (4H-1,2,4- triazol-4-il)- fenil) amino)-imidazo[1,2- b]-piridazino-3-carboni- trilo	432,00	3,666 ^a
127		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-(2-(dimetilamino)- etoxi)-3-(4H-1,2,4-tri- azol-4-il) fenil) amino)- imidazo[1,2-b]piridazino- 3-carbonitrilo	445,10	2,905 ^a
128		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-((1-metil-4-piperidi- nil)oxi)-3-(4H-1,2,4-tri- azol-4-il) fenil) amino)- imidazo[1,2-b]piridazino- 3-carbonitrilo	471,10	3,040 ^a
129		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-((3-(dimetilamino)- propil) amino)-3-(4H-1,2, 4-triazol-4-il) fenil) ami- no)-imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	458,10	2,938 ^a
130		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(4-metil-1-piperazi- nil)-5-(4H-1,2,4-triazol- 4-il) fenil) amino)imidazo- [1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	456,10	2,405 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
131		8-(Ciclopropil- amino)-6- ((3-((2-(dimetilamino)- etil) amino)-5-(4H-1,2,4- triazol-4-il) fenil) ami- no) imidazo[1,2-b]pirida- zino-3-carbonitrilo	444,10	2,440 ^b
132		8-(Ciclopropil- amino)-6- ((4-((2-(dimetilamino)- etil) (metil) amino)-3-(4H- 1,2,4-triazol-4-il) fe- nil) amino) imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	458,10	3,041 ^a
133		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(4-(2-hidroxietil)-1- piperazinil)-5-(4H-1,2,4- triazol-4-il) fenil) ami- no) imidazo[1,2-b]pirida- zino-3-carbonitrilo	486,10	2,437 ^b
134		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(2-(dimetilamino)- etoxi)-5-(4H-1,2,4-tria- zol-4-il) fenil) amino) imi- dazo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	445,10	2,468 ^b
135		8-(Ciclopropil- amino)-6- ((4-((2-metoxietil) (me- til) amino)-3-(4H-1,2,4- triazol-4-il) fenil) ami- no) imidazo[1,2-b]piri- dazino-3-carbonitrilo	445,10	3,791 ^a

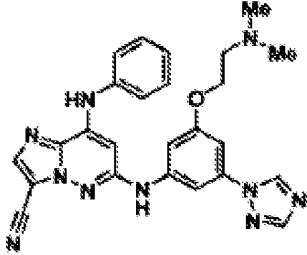
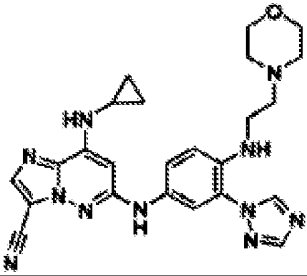
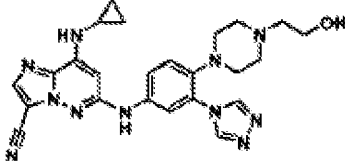
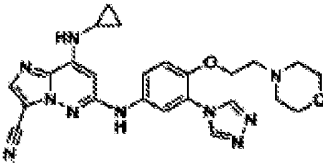
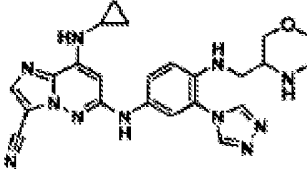
(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
136		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	387,98	1,803 ^c
137		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	441,91	1,793 ^c
138		8-(Ciclobutil-amino)-6-((3-metoxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	402,1	1,76 ^c
139		8-(Ciclopropil amino)-6-((4-((2-(1-pirrolidinil)-etil)amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	470,10	2,851 ^a
140		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	459,00	2,920 ^a
141		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(4-hidroxi-1-piperidinil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	457,00	2,545 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
142		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-((3aR,7aS)-2-oxo-hexa-hidro[1,3]-oxazolo-[5,4-c]-piridin-5(2H)-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	498,00	2,753 ^b
143		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-(2-(1-pirrolidinil)-etoxi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	471,00	2,846 ^a
144		6-((4-(4-Amino-1-piperidinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	456,10	3,053 ^c
145		8-(Ciclopropil-amino)-6-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil)-amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	358,92	1,533 ^c
146		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(2-(dimetilamino)-etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	444,98	1,420 ^c

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
147		8-Anilino-6-((3-(2-(dimetilamino)-etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	481,22	1,532 ^c
148		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-((2-(4-morfolinil)-etil) amino)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenil) amino)-imidazo [1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	486,22	1,310 ^c
149		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	486,10	2,835 ^a
150		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-(2-(4-morfolinil)eto-xi)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	487,10	2,836 ^a
151		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-((3-morfolinilmetil)-amino)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil) amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	472,00	2,910 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
152		8-(Ciclobutil-amino)-6- ((3-(4-metil-1-piperazi- nil)-5-(4H-1,2,4-triazol- 4-il)fenil)amino)imida- zo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	470,3	1,45 ^c
153		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-(2-(metilamino)eto- xi)-3-(4H-1,2,4-triazol- 4-il)fenil)amino)imida- zo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	431,00	2,798 ^a
154		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(4-hidroxi-1-piperi- dinil)fenil)amino)-imida- zo[1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	390,10	2,243 ^b
155		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-metil-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il)-fenil)ami- no)imidazo[1,2-b]piri- dazino-3-carbonitrilo	372,14	1,808 ^c
156		6-((3-Cloro-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il)fenil)ami- no)-8-(ciclopropilamino)- imidazo[1,2-b]piridazi- no-3-carbonitrilo	392,05	1,910 ^c
157		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(1H-1,2,4-triazol-1- il)-5-(2,2,2-trifluoro- etoxi)fenil)amino)imidazo [1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	456,12	1,928 ^c

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
158		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-(tetra-hidro-2H- piran-4-ilamino)-3-(1H- 1,2,4-triazol-1- il) fenil) amino) imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	457,15	1,623 ^c
159		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(hidroximetil)-5-(1H- 1,2,4-triazol-1-il) fe- nil) amino)-imidazo[1,2- b]piridazino-3-carboni- trilo	388,13	1,533 ^c
160		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((2-metoxi-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il) fenil) ami- no)imidazo[1,2-b]piri- dazino-3-carbonitrilo	388,00	3,083 ^b
161		6-((3-Ciano-5-(trifluo- rometil)-fenil) amino)-8- (ciclopropilamino)-imi- dazo[1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	384	3,430 ^b
162		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((2-metil-5-(1H-1,2,4- triazol-1-il)-fenil) ami- no)imidazo[1,2-b]piri- dazino-3-carbonitrilo	372,20	1,72 ^c
163		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((4-fluoro-3-(1H-1,2,4- triazol-1-il) fenil) ami- no)imidazo[1,2-b]piri- dazino-3-carbonitrilo	376,09	1,68 ^c

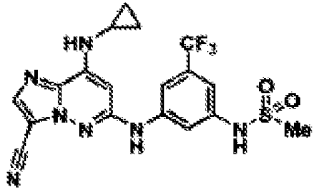
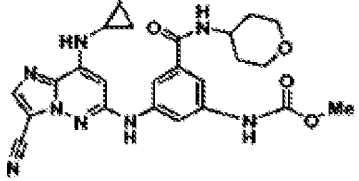
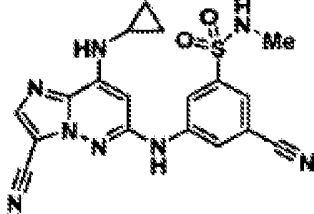
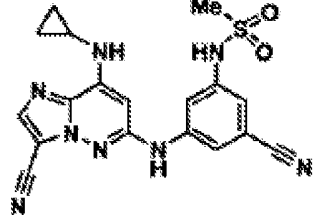
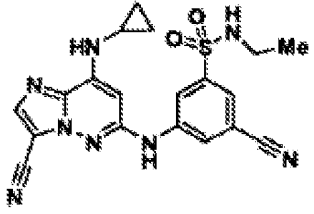
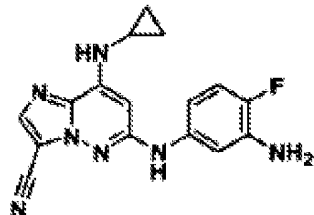
(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[MH] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
164		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((1,4-dimetil-2-oxo-1,2- di-hidro-7-quinolinil)- amino)imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	386,00	4,170 ^a
165		8-(Ciclobutil-amino)-6- ((3-(1H-1,2,4-triazol-1- il)-5-(trifluoro-metil)- fenil)amino)-imidazo[1,2- b]-piridazino-3- carbonitrilo	440,09	1,983 ^c
166		8-Anilino-6-((4-((2-(di- metilamino)-etil)amino)- 3-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil)amino)imidazo[1,2- b]piridazino-3- carbonitrilo	480,19	1,46 ^c
167		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((5-(1H-1,2,4-triazol-1- il)-2-(trifluoro-metoxi)- fenil)amino)imidazo[1,2- b]-piridazino-3-carbo- nitrilo	441,99	1,91 ^c
168		6-((4-Ciano-2-piridinil)- amino)-8-(ciclopropilami- no)-imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	317,00	2,796 ^b
169		8-(Ciclopropil-amino)-6- ((3-(4H-1,2,4-triazol-4- il)-5-(trifluoro-metil)- fenil)amino)-imidazo[1,2- b]-piridazino-3- carbonitrilo	425,90	3,073 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
170		8-(Ciclopropil-amino)-6-((2-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	376,02	1,760°
171		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzamida	485,14	1,705°
172		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	376,03	1,832°
173		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3,5-di-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	425,05	1,757°
174		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(2-(metilamino)etoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	431,13	1,377°
175		8-Amino-6-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluoro-metil)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	385,99	1,75°

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
176		N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-5-(trifluorometil)-fenil)metanossulfonamida	451,90	9,139 ^b
177		(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil)-carbamato de metilo	491,00	3,690 ^a
178		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-metil-benzenossulfonamida	408,90	2,800 ^b
179		N-(3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)-metanossulfonamida	409,00	2,773 ^b
180		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-N-etil-benzenossulfonamida	422,90	2,925 ^b
181		6-((3-Amino-4-fluorofenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	324,00	3,386 ^a

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
182		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) amino)-5-(metil-sulfonil) fenil)-carbamato de metilo	442,00	3,561 ^a
183		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-N-(2-(dietil amino)etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il) benzamida	500,19	1,410 ^c
184		6-((3-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	350,08	1,967 ^c
185		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il) benzenossulfo-namida	479,00	2,850 ^b
186		6-((3-Ciano-5-((4-metil-1-piperazinil) sulfonil)-fenil) amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	478,00	2,661 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
187		3-Ciano-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)benzenossulfonamida	395,00	2,562 ^b
188		Ácido 3-((3-ciano-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-5-(metil-sulfonil)benzóico	413	2,626 ^b
189		8-Anilino-6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	420,00	4,460 ^a
190		6-((3-Ciano-5-(trifluorometil)-fenil)amino)-8-((2-hidroxietil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	388,00	3,958 ^a
191		6-((3-Ciano-5-(tri-fluorometil)fenil)-amino)-8-((2-(4-morfolinil)etil)-amino)imidazo-[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	457,00	3,376 ^a
192		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzamida	401,14	1,700 ^c

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
193		8-Amino-6-((3-ciano-5-(trifluorometil) fenil)-amino)-imidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	344,00	0,900 ^c
194		3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il)-amino)-N-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	415,13	1,975 ^c
195		6-((3-Ciano-5-fluorofenil)amino)-8-(2-piridinil-amino)imidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	371	3,423 ^b
196		6-((3-Ciano-4-metilfenil)amino)-8-(2-piridinil-amino)imidazo[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	367	3,396 ^b
197		8-Amino-6-((3-ciano-5-fluorofenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	294	2,831 ^b
198		8-Amino-6-((3-ciano-4-metilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	290	2,813 ^b
199		6-((3-Ciano-5-fluorofenil)amino)-8-((2-metoxietil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	352	3,068 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
200		6-((3-Ciano-4-metilfe- nil)amino)-8-((2-metoxi- etil)-amino)imidazo[1,2- b]piridazino-3- carbonitrilo	348	3,06 ^b
201		6-((3-Ciano-5-fluorofe- nil)amino)-8-((2,2,2-tri- fluoroetil)amino)- imida- zo[1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	376,00	2,100 ^c
202		6-((3-Ciano-5-(trifluoro- rometil)-fenil)amino)-8- ((2,2,2-trifluoro-etil)- amino)imidazo-[1,2-b]pi- ridazino-3-carbonitrilo	426,20	1,000 ^e
203		6-((3-Ciano-5-(trifluoro- metil)-fenil)amino)-8- (ciclobutilamino)-imi- dazo[1,2-b]-piridazino-3- carbonitrilo	398,10	2,270 ^c
204		8-Amino-6-((3-ciano-4- (trifluorometoxi) fenil)- amino)imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	360	3,135 ^b
205		(5-((8-Amino-3-cianoimi- dazo[1,2-b] piridazin-6- il)-amino)-2-metil- fenil)carbamato de metilo	338	2,377 ^b

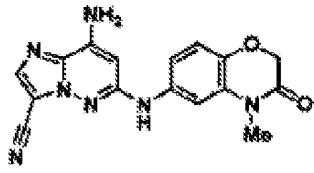
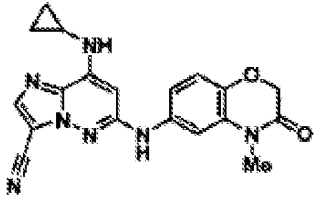
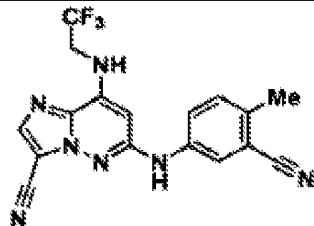
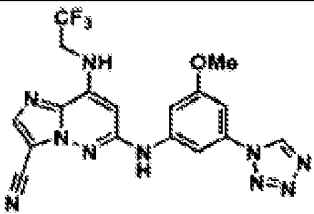
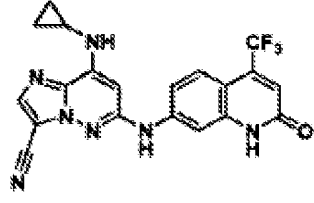
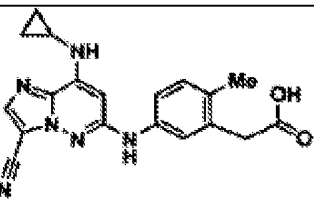
(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
206		6-((3-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	364,30	1,030 ^e
207		8-Amino-6-((3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	336,30	0,770 ^e
208		8-(Ciclobutilamino)-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	417,30	0,930 ^e
209		8-(Ciclopropil-amino)-6-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	360,14	1,69 ^c
210		(5-((3-Ciano-8-((2-metoxietil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-metil-fenil)-carbamato de metilo	396	2,715 ^b
211		6-((5-Ciano-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	360,30	1,000 ^e

(continuação)

Exemplo Nº	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
212		6-((2-Cloro-5-cianofenil)amino)-8-(ciclobutil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	364,30	1,030 ^e
213		6-((5-Ciano-2-metoxifenil)amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	346,30	0,950 ^e
214		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(3-piridinil)fenil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	368,14	2,87 ^g
215		6-((3-Ciano-4-(trifluorometoxi)-fenil)amino)-8-((2-metoxietil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	418	3,321 ^b
216		8-(Ciclopropil-amino)-6-((3-(4-piridinil)fenil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	368,14	1,51 ^c
217		6-((3-Ciano-4-(trifluorometoxi)-fenil)amino)-8-(2-piridinilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	437	3,633 ^b
218		8-Amino-6-((4-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-7-quinolinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	332	2,681 ^b

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
219		8-Amino-6-((4-metil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	336	2,725 ^b
220		8-(Ciclopropil-amino)-6-((4-metil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il) amino)imidazo-[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	376	3,17 ^b
221		6-((3-Ciano-4-metilfenil) amino)-8-((2,2,2-trifluoroetil) amino)imidazo-[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	372,10	1,070 ^e
222		6-((3-Metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-fenil) amino)-8-((2,2,2-trifluoro-etil)-amino)imidazo-[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	431,10	1,010 ^e
223		8-(Ciclopropil-amino)-6-((2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-di-hidro-7-quinolinil) amino)-imidazo-[1,2-b]-piridazino-3-carbonitrilo	426,20	1,030 ^e
224		Ácido (5-((3-ciano-8-(ciclopropil-amino)imidazo-[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-metilfenil)acético	363	2,993 ^e

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
225		6-((2-Cloro-5-ciano-4-me- tilfenil) amino)-8-(ci- clopropilamino)imidazo- [1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	364	3,296 ^e
226		8-Amino-6-((2-cloro-5- ciano-4-metilfenil) ami- no)imidazo[1,2-b]- piridazino-3-carbonitrilo	324	3,873 ^B
227		8-Amino-6-((2-cloro-5- ciano-fenil) amino) imi- dazo[1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	310	2,678 ^e
228		8-Amino-6-((5-ciano-2- metoxi-fenil) amino) imi- dazo [1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	306	2,613 ^e
229		6-((5-Ciano-2-(trifluoro- metil) fenil) amino)-8-(ci- clopropilamino)imidazo- [1,2-b]piridazino-3- carbonitrilo	384,20	1,290 ^e
230		6-((5-Ciano-2-(trifluo- rometil) fenil) amino)-8- ((2,2,2-trifluoro-etil- amino)imidazo-[1,2-b]pi- ridazino-3-carbonitrilo	426,10	1,280 ^e
231		6-((3-Ciano-4-(trifluoro- metil) fenil) amino)-8- ((2,2,2-trifluoro-etil)- amino)imidazo-[1,2-b]pi- ridazino-3-carbonitrilo	426,10	1,090 ^e

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
232		6-((3-Ciano-4-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclo-propilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	384,12	2,970 ^c
233		6-((2-Cloro-5-ciano-4-metilfenil)amino)-8-(2-piridinilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	401	3,228 ^b
234		6-((5-Ciano-3-fluoro-2-metoxi-fenil)amino)-8-((2,2,2-trifluoro-etil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	406,20	1,030 ^e
235		N-(5-((3-Ciano-8-(ciclo-propilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amino)-2-etilfenil)metanosulfonamida	412	2,58 ^b
236		8-Amino-6-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	386	2,46 ^b
237		6-((5-Ciano-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	400,20	1,150 ^e

(continuação)

Exemplo N°	Estrutura	Nome	[M+H] ⁺	Tempo de retenção no HPLC (min) *
238		6-((5-Ciano-2-(2-(4-morfolinil)-etoxi)fenil)-amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	445,301	0,870 ^e
239		6-((5-Ciano-3-fluoro-2-metoxi-fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	364,20	0,970 ^e
240		6-((4-Cloro-3-cianofenil)amino)-8-(ciclopropil-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	350,90	1,91 ^c
241		8-Amino-6-((5-ciano-2-(trifluoro-metil)fenil)-amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	344,18	3,09 ^g
242		8-(Ciclopropil-amino)-6-((2-metoxi-5-(4-piridinil)fenil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo	398,22	1,59 ^c
243		N-(4-Cloro-5-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metil-fenil)-metanossulfonamida	432	2,67 ^b

* = condições de HPLC

^aYMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm^b Coluna CHROMOLITH® 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm.

^c PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros 4,6 x 30 mm, 0 a 100 de B em 2 min com 1 min de tempo de espera, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,1% de TFA; Solvente B: 10% de água/90% de metanol/0,1% de TFA

^d YMC S5 ODS, 4.6 x 50 mm. 1 mL/min, 0-100% de água-metanol 0,2% de H₃PO₄, gradiente durante 15 min

^e BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 µ, 0 a 100 B em 1 min com 0,5 min de tempo de espera, caudal = 1 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 100% de água/0,1% de TFA; Solvente B: 100% de ACN/0,1% de TFA

^f Coluna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30mm 3u, A 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min; caudal de 4mL/min

^g Waters Sunfire C18 4,6 x 150 mm 5 micrometros, 1 mL/min, 0-100% de água-metanol 0,2% de H₃PO₄, gradiente durante 4 min

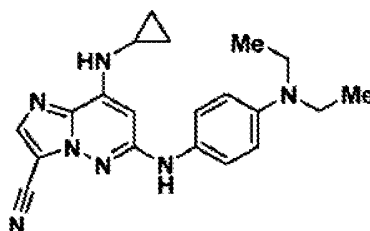
^h Sunfire-S5-C18 4,6 x 50 mm (gradiente de 4 min) 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm.

ⁱ PHENOMENEX® Luna 4,6 x 50 mm S10 Solvente A = 5% de ACN-95% H₂O -NH₄Ac10 mM NH₄Ac, Solvent B = 95% ACN - 5% H₂O -10 mM NH₄Ac, caudal = 4 mL/min, detecção a 220 nm, gradiente durante 4 min

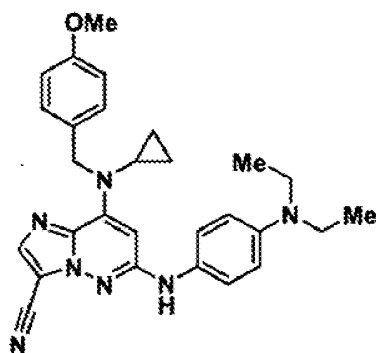
^j PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10, 10-900% de água-metanol 0,11% de TFA, gradiente durante 2 min, monitorização a 254 nm.

EXEMPLO 244

8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(dietilamino)fenil)-amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



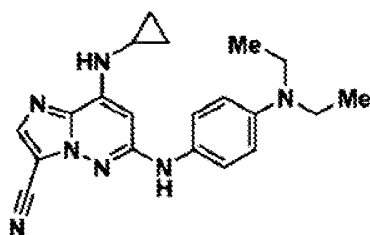
244A: 8-(Ciclopropil(4-metoxibenzil)amino)-6-(4-(dietilamino)fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



244A

Um tubo de micro-ondas foi carregado com o 1G (30 mg, 0,085 mmol), N^1,N^1 -dietilbenzeno-1,4-diamina (139 mg, 0,85 mmol) e NMP (1 mL). A mistura foi irradiada num micro-ondas durante três ciclos de 15 min (300W), 120°C. A mistura reaccional em bruto foi dissolvida numa pequena quantidade de MeOH e purificada por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 μ m 30 x 250 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, 25 mL/min, gradiente de 30 min, monitorizada a 220 nm) para dar 244A (5 mg, 9,0% de rendimento). HPLC: R_t = 3,896 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 482,1 $[M+H]^+$.

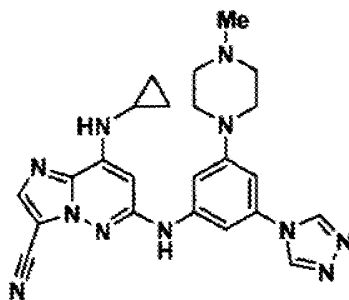
Exemplo 244: 8-(Ciclopropilamino)-6-((4-(dietilamino)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



Uma solução de 244A (5 mg, 10,38 μmol) em DCM (1 mL) foi tratada com TFA (1 mL, 12,9 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante três horas. A mistura reaccional foi concentrada e dissolvida numa pequena quantidade de MeOH e purificada por HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 5 μm , 30 x 250 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA, 25 mL/min, gradiente de 20 min, monitorizada a 220 nm) para dar Exemplo 244 (1,2 mg, 22,12% de rendimento). HPLC: R_t = 3,178 min (YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H_3PO_4 , gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,09-11,33 (1H, m), 9,70 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,82-8,05 (2H, m), 7,51-7,67 (2H, m), 6,24 (1H, s), 1,01 (6 H, t, J = 6,80 Hz), 0,72-0,86 (2H, m, J = 5,54 Hz), 0,53-0,72 (2 H, m, J = 2,77 Hz).

EXEMPLO 245

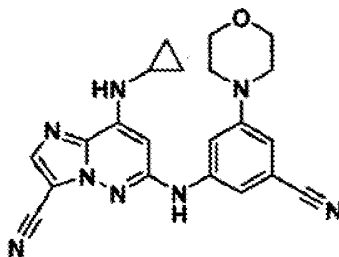
8-(Ciclopropilamino)-6-((3-((2-(dimetilamino)-etil)amino)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



Uma mistura de Exemplo 36 (30 mg, 0,090 mmol) e 1-metilpiperazina (100 μ L) em NMP (1 mL) foi aquecida num micro-ondas a 160°C durante 1 hora e 15 min. A mistura reaccional foi purificada por HPLC preparativa. As fracções foram concentradas, diluídas com NaHCO_3 aquoso saturado e extraídas com EtOAc. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e purificada por cromatografia "flash", gel de sílica (4 g, gradiente progressivo desde 100% diclorometano até 10% de metanol/diclorometano) para dar Exemplo 245 (8,0 mg, 21% de rendimento) como um sólido branco. HPLC: R_t = 2,608 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 minutos contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 246

6-((3-Ciano-5-(4-morfolinil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

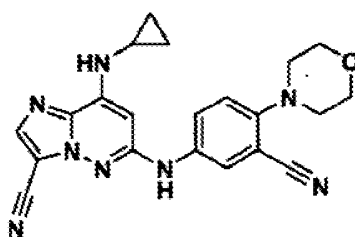


O Exemplo 246 foi preparado a partir do Exemplo

36 e morfolina seguindo o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 245. HPLC: Rt = 3,466 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 401 [M+H]⁺.

EXEMPLO 247

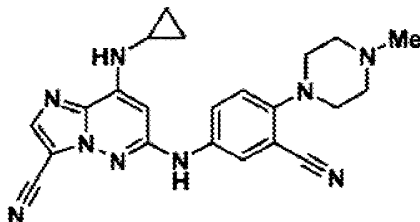
6-((3-Ciano-4-(4-morfolinil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



O Exemplo 247 foi preparado a partir do Exemplo 25 e morfolina seguindo o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 245. HPLC: Rt = 3,188 min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): m/z = 401 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 2,77 Hz), 8,14 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 8,94, 2,64 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,07 Hz), 6,18 (1H, s), 3,70-3,82 (4H, m), 3,03-3,11 (4H, m), 2,51-2,59 (1H, m), 0,76-0,86 (2H, m), 0,62-0,71 (2H, m).

EXEMPLO 248

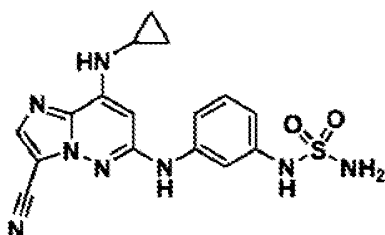
6-((3-Ciano-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazino-3-carbonitrilo



O Exemplo 248 foi preparado a partir do Exemplo 25 e 1-metilpiperazina seguindo o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 245. HPLC: $R_t = 3,188$ min (coluna CHROMOLITH®, 4,6 x 50 mm eluindo com 10-90% de metanol aquoso durante 4 min contendo 0,1% de TFA, 4 mL/min, monitorização a 220 nm). MS (ES): $m/z = 401$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,47 (1H, s), 8,19 (1H, d, $J = 2,77$ Hz), 8,13 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,74 (1H, dd, $J = 9,06, 2,52$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 9,06$ Hz), 6,17 (1H, s), 3,01-3,13 (4H, m), 2,42-2,60 (5H, m), 2,25 (3H, s), 0,74-0,87 (2H, m), 0,61-0,71 (2H, m).

EXEMPLO 249

N-(3-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)fenil)sulfamida

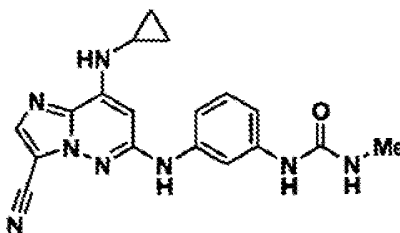


Adicionou-se cloreto de sulfamoílo (0,017 mL, 0,034 mmol, solução 2 M em MeCN) a uma solução gelada de 3A (0,0073 g, 0,017 mmol) e DIEA (6,59 µL, 0,038 mmol) em DCM (0,5 mL) sob azoto. A solução resultante foi agitada durante 30 min. A reacção foi desactivada com água e partilhada entre DCM e água, com o que se formou um precipitado. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em DCM (0,2 mL) e tratado com trietilsilano (10,9 µL, 0,069 mmol) e TFA (0,2 mL) e agitado à temperatura ambiente durante 20 min. Os voláteis foram removidos por meio de uma corrente de azoto, e o sólido foi dissolvido em DMF e purificado por HPLC preparativa utilizando uma coluna C-18 ODS de YMC (30 x 250 mm), 0% a 100% de B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA). Solvente A: (10% de MeOH, 90% H₂O, 0,1% de TFA). Gradiente, início % de B = 0, fim % de B = 100, tempo de gradiente de 180 min (tempo total do ensaio de 200 min), caudal de 25 mL/min (monitorização a 254 nm). As fracções apropriadas foram concentradas em vácuo e o resíduo remanescente foi suspenso em 2 mL de MeCN/HCl 1 N 1:1 e liofilizado de um dia para o outro, dando Exemplo 249 (0,002 g, rendimento de 28%) como um sólido amarelo claro. HPLC: Rt = 3,390 min (Coluna YMC S5 ODS-A (4,6 x 50 mm). 0% a 100% de B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄). Solvente A: (10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄). Gradiente, início % B = 0, % fim B = 100, tempo de 4 min, retenção a 100% 1 min, caudal 4 mL/min). MS (ES): m/z = 385,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (1H,

s), 7,57 (1H, s), 7,44 (1H, d, $J = 1,76$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,06$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 6,36 (1H, s), 3,68-3,74 (1H, m), 2,86 (1H, s), 2,62 (1H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 1,39 (1H, s), 1,27-1,34 (1H, m), 0,85-0,94 (2H, m), 0,67 (2H, s).

EXEMPLO 250

1-(3-((3-ciano-8-(ciclopropilamino)-imidazo[1,2-b] piridazin-6-il) amino) fenil)-3-metilureia

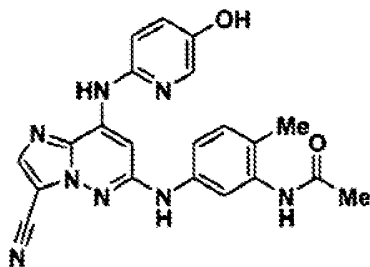


A uma solução de 3A (0,065 g, 0,153 mmol) em DCM (1 mL) a 0°C adicionou-se isocianato de metilo (9,15 mg, 0,16 mmol). A reacção foi lentamente aquecida até 22°C e agitada de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada e o sólido foi lavado com DCM frio. O sólido foi então dissolvido em THF e concentrado em vácuo, revelando um sólido castanho dourado claro, que foi dissolvido numa solução contendo TFA/DCM 1:1 e 0,1 mL de trietilsilano. A mistura foi agitada a 22°C durante 30 min. Os voláteis foram removidos por meio de uma corrente de azoto e o resíduo foi retomado em EtOAc/DCM, com o que se formou um precipitado. O sólido foi filtrado e lavado com DCM e seco de um dia para o outro. O sólido resultante foi retomado em

HCl 1 N (2 mL) e liofilizado de um dia para o outro, dando Exemplo 250 (0,041 g, 67% de rendimento) como um sólido branco. HPLC: Rt = 3,573 min (Coluna S5 ODS-A de YMC (4,6 x 50 mm). 0% a 100% de B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄). Solvente A: (10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, manutenção a 100% durante 1 min, caudal 4 mL/min). MS (ES): m/z = 363,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,24 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 8,06, 1,26 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,76 Hz), 7,12 (1H, t, J = 8,18 Hz), 6,82-6,92 (1H, m), 6,29 (1H, s), 5,95-6,13 (1H, m), 2,60-2,67 (3H, m), 2,43-2,55 (1H, m), 0,73-0,83 (2H, m), 0,58-0,69 (2H, m).

EXEMPLO 251

N-(5-((3-Ciano-8-((5-hidroxi-2-piridinil)amino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida

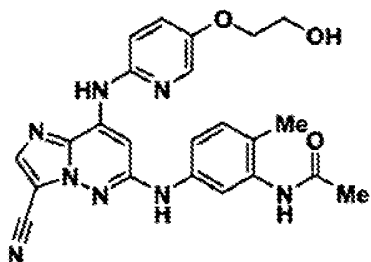


A uma suspensão do Exemplo 5 (65 mg, 0,15 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se BBr₃ (solução 1,0 M, 1,52 mL, 1,52 mmol), gota a gota, à temperatura ambiente, sob azoto, e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se mais BBr₃ (solução 1,0 M, 0,5

mL, 0,5 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A reacção foi desactivada com água e neutralizada a pH 8 com NaOH 1 N. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos e o sólido foi recolhido por filtração, lavado com água e seco ao ar. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa e liofilizado com HCl 1,0 N para dar Exemplo 251 (34,5 mg, 0,083 mmol, 54,8% de rendimento). HPLC: Rt = 3,428 min (Coluna YMC S5 ODS (4,6 x 50 mm). 0% a 100% de B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄). Solvente A: (10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,2% de H₃PO₄). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tempo de gradiente 4 min, manutenção a 100% durante 1 min, caudal de 4 mL/min). MS (ES): m/z = 415,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,74 (1H, s), 9,37 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,76 Hz), 7,59-7,67 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 9,04 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,78, 3,01 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,28 Hz), 6,88-6,95 (1H, m).

EXEMPLO 252

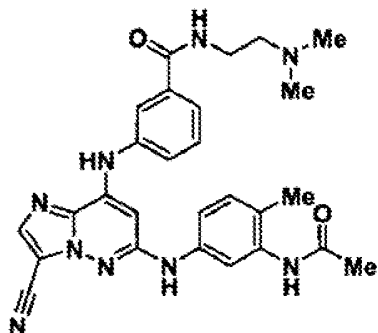
N-(5-((3-Ciano-8-((5-(2-hidroxietoxi)-2-piridinil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida



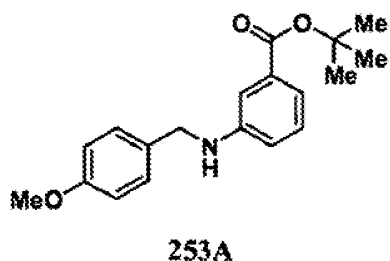
A uma solução do Exemplo 251 (15 mg, 0,036 mmol) em DMF (0,5 mL) adicionou-se 2-bromoetanol (0,013 mL, 0,18 mmol), seguido por K_2CO_3 (20,01 mg, 0,145 mmol) e a suspensão resultante foi agitada a 100°C de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por filtração e as águas-mães foram purificadas por HPLC de fase inversa. As fracções apropriadas foram concentradas. O resíduo foi dissolvido numa pequena quantidade de CH_3CN , diluído com HCl 0,5 N e liofilizado para dar Exemplo 252 (6,86 mg, 0,012 mmol, 33,2%). HPLC: R_t = 3,481 min (Coluna YMC S5 ODS (4,6 x 50 mm). 0% a 100% de B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,2% de H_3PO_4). Solvente A: (10% de MeOH, 90% de H_2O , 0,2% de H_3PO_4 . Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tempo de gradiente 4 min, manutenção a 100% durante 1 min, caudal 4 mL/min). MS (ES): m/z = 459,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,94 (1H, s), 9,49 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,05-8,12 (2 H, m), 7,71 (2H, s), 7,50 (2H, d, J = 1,76 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,28 Hz), 4,06-4,10 (2H, m), 3,74 (2H, t, J = 4,89 Hz), 3,51 (1H, s), 2,17 (3H, s), 2,07 (3H, s).

EXEMPLO 253

3-(6-(3-acetamido-4-metilfenilamino)-3-ciano-imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)-etil)benzamida

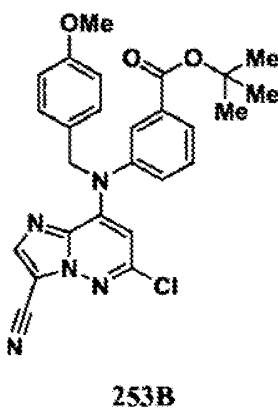


253A: 3-(4-Metoxibenzilamino)benzoato de *terc*-butilo



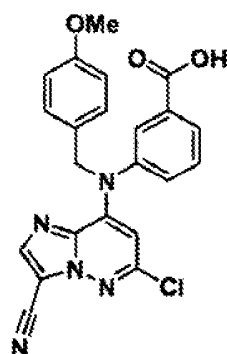
253A foi preparado a partir de 4-metoxibenzaldeído e 3-aminobenzoato de *terc*-butilo seguindo o procedimento descrito em 4A. HPLC: R_t = 3,82 min (PHENOMENEX® Luna 3u C18 4,6 x 30 mm, 3 μ m, A 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min; caudal 4 mL/min). MS (ES): m/z = 314,0 $[M+H]^+$.

253B: 3-((6-Cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibenzil)amino)benzoato de *terc*-butilo



253B foi preparado a partir de 253A uma mistura de 1F seguindo o procedimento descrito em 1G. HPLC: Rt = 4,99 min (PHENOMENEX® Luna C18 3 µm 4,6 x 30 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min; caudal de 4 mL/min). MS (ES): m/z = 490,1 [M+H]⁺.

253C: Ácido 3-((6-cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibenzil)amino)benzóico

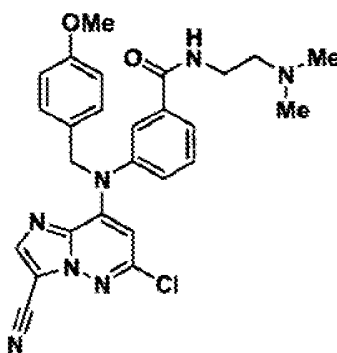


253C

Uma solução de 253B (100 mg, 0,20 mmol) em acetonitrilo (5 mL) foi tratada com iodo (15,54 mg, 0,061 mmol) e água (50 µL, 2,78 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 80°C durante 8 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e lavada com água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (4 x 20 mL). A fase orgânica reunida foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi triturado com DCM e filtrado. O filtrado foi concentrado, dissolvido em DCM e purificado por cromatografia "flash" em coluna de sílica (12 g, gradiente de

eluição de hexano-acetato de etilo em 15 min). A fracção apropriada foi concentrada a pressão reduzida e seca em vácuo para se obter 253C (57,5 mg, 64,9% de rendimento) como um sólido amarelo. HPLC: $R_t = 4,23$ min (PHENOMENEX® Luna C18 3 μ m 4,6 x 30 mm, A 10-90% de metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min; caudal de 4 mL/min). MS (ES): $m/z = 434,0$ $[M+H]^+$.

253D: 3-((6-Cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(4-metoxibenzil)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-benzamida

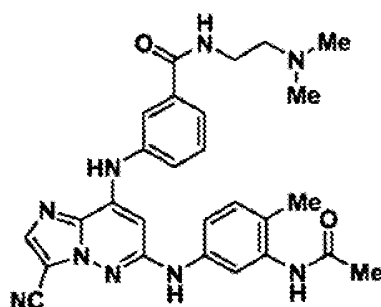


253D

Uma solução com agitação de 253C (55 mg, 0,127 mmol) em DMF (1,0 mL) foi tratada com N^1,N^1 -dimetiletano-1,2-diamina (0,021 mL, 0,190 mmol), BOP (72,9 mg, 0,165 mmol) e TEA (0,035 mL, 0,254 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi concentrada, triturada com água e o sólido branco resultante foi recolhido por filtração para dar 253D (60,0 mg, 93,7% de rendimento). HPLC: $R_t = 3,47$ min (PHENOMENEX® Luna C18 3 μ m 4,6 x 30 mm, A10-90% de

metanol aquoso contendo 0,1% de TFA em 2 min; caudal de 4 mL/min). MS (ES): $m/z = 504,1 [M+H]^+$.

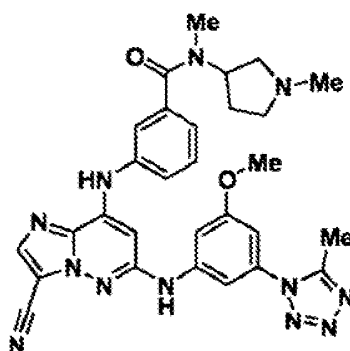
Exemplo 253: 3-(6-(3-Acetamido-4-metilfenil-amino)-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida



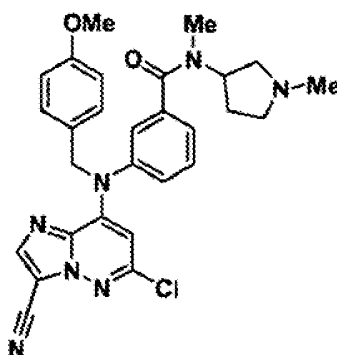
O Exemplo 253 foi preparado a partir de 253D e N-(5-amino-2-metilfenil) acetamida seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6. HPLC: $R_t = 3,110$ min (Coluna S5 ODS de YMC (4,6 x 50 mm). 0% a 100% de B. Solvente B: (90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,2% de H_3PO_4). Solvente A: (10% de MeOH, 90% de H_2O , 0,2% de H_3PO_4). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tempo do gradiente 4 min, manutenção a 100% de 1 min, vaudal de 4 mL/min). MS (ES): $m/z = 512,2 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,04 (1H, s largo), 9,52-9,58 (2H, m), 9,21 (1H, s), 8,94 (1H, t, $J = 5,52$ Hz), 8,18 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,59-7,63 (2H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,28$ Hz), 6,81-6,85 (1H, m), 3,59 (3H, q, $J = 5,69$ Hz), 3,24 (2H, q, $J = 5,86$ Hz), 2,73-2,84 (6H, m), 2,08 (3H, s), 1,98 (3H, s).

EXEMPLO 254

3-((3-Ciano-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) fenil) amino)-imidazo [1, 2-b] piridazin-8-il) amino)-N-metil-N-(1-metil-3-pirrolidinil)-benzamida



254A: 3-((6-Cloro-3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il) (4-metoxibenzil) amino)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida

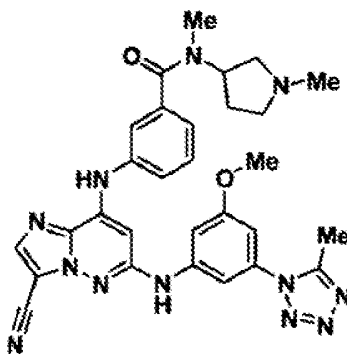


254A

Uma solução agitada de 253C (500 mg, 1,152 mmol) em DMF (1 mL) foi tratada com N, 1-dimethylpirrolidin-3-amina (0,217 mL, 1,73 mmol), BOP (663 mg, 1,5 mmol) e TEA (0,32 mL, 2,30 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional

foi triturada com água e o sólido foi recolhido por filtração e seco em vácuo para se obter 254A (337 mg, 0,636 mmol, 55,2% de rendimento) como um sólido cinzento claro. HPLC: Rt = 1,56 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, de 0 a 100 B em 2 min com um tempo de espera de 1 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,1% de TFA, solvente B: 10% de água/90% de metanol/0,1% de TFA). MS (ES): m/z = 531,97 [M+H]⁺.

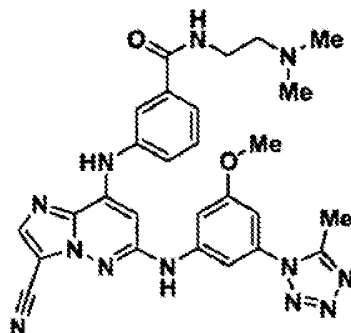
Exemplo 254: 3-((3-Ciano-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-amino)-N-metil-N-(1-metil-3-pirrolidinil)benzamida



O Exemplo 254 foi preparado a partir de 254A e 3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)anilina utilizando o procedimento descrito no Exemplo 6. HPLC: Rt = 1,53 min (PHENOMENEX® Luna C18 de 5 micrometros, 4,6 x 30 mm, de 0 a 100 de B em 2 min com um tempo de espera de 1 min, caudal = 5 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,1% de TFA, solvente B: 10% de água/90% de metanol/0,1% de TFA). MS (ES): m/z = 579,13 [M+H]⁺.

EXEMPLO 255

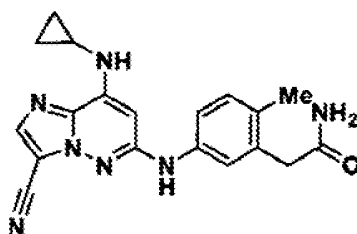
3-((3-Ciano-6-((3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-benzamida



O Exemplo 255 foi preparado a partir de 253D e 3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-anilina seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6. HPLC: Rt = 3,11 min (S5 ODS de YMC, 4,6 x 50 mm, 10-90% de metanol aquoso contendo 0,2% de H₃PO₄, gradiente de 4 min, monitorizada a 220 nm). MS (ES): m/z = 512,2 [M+H]⁺.

EXEMPLO 256

2-(5-((3-Ciano-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilfenil)acetamida

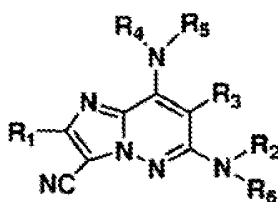


Uma mistura de 1G (50 mg, 0,14 mmol), ácido 2-(5-amino-2-metilfenil)acético (46,7 mg, 0,17 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12,9 mg, 0,014 mmol), xantphos (16,4 mg, 0,028 mmol), iodeto de cobre(I) (13,5 mg, 0,071 mmol) e Cs_2CO_3 (184 mg, 0,56 mmol) em DMA (1 mL) foi purgada com azoto e aquecida a 125°C. Após 5 horas, a mistura reaccional foi diluída com 10% de metanol/clorofórmio e filtrada através de uma coluna curta de gel de sílica curta lavando com uma solução de lavagem de 10% de metanol/diclorometano. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC de fase inversa. As fracções foram concentradas e dissolvidas em DCM (0,5 mL) e tratadas com (2,4-dimetoxifenil)metanamina (31,2 mg, 0,19 mmol), TEA (0,043 m, 0,31 mmol) e HATU (47,3 mg, 0,12 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, concentrada e depois dissolvida em DCM (0,5 mL) e tratada com trietilsilano (0,2 mL) e TFA (1 mL) e aquecida a 60°C durante 40 min. A mistura reaccional foi concentrada e purificada utilizando HPLC de fase inversa para isolar Exemplo 256 (6,2 mg, 12% de rendimento) como um sólido branco. HPLC: $R_t = 2,77$ min (BEH C18 2,1 x 50mm, 1,7 μ , 0 a 100 de B em 1 min com 0,5 min de tempo de espera, caudal = 1 mL/min, detecção a 254 nm, Solvente A: 100% de água/0,1% de TFA; Solvente B: 100% de ACN/0,1% de TFA). MS (ES): $m/z = 362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Lisboa, 18 de setembro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

R₁ é seleccionado de H, F, Cl, Br, CN e C₁₋₆alquilo;

R₂ é seleccionado de arilo substituído com 0-5 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-5 R_{2a};

R_{2a}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, NO₂, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, -(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -(CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e, -(CR_{2b}R_{2c})_r-C₃₋₆carbociclilo substituído com 0-5 R_e e -(CR_{2b}R_{2c})_r-heterociclilo substituído com 0-5 R_e;

R_{2b}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R_{2c}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R₃ é seleccionado de H, F, Cl, Br, CN, -OR_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -NR_aS(O)₂R_c, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b e C₁₋₆alquilo substituído com 0-5 R_e;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ,
 $-(CR_{4b}R_{4c})_rOR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d$,
 $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d$,
 $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a$,
 $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b$,
 $-(CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_2NR_aR_a$, $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$,
 $-(CR_{4b}R_{4c})_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CR_{4b}R_{4c})_r-C_{3-6}$ carbociclilo substituído
com 0-5 R_{4a} , $-(CR_{4b}R_{4c})_r$ -heterociclilo substituído com 0-5
 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6}
alcenilo, C_{2-6} alcinilo, NO_2 , $=O$, CN, $-SO_3H$, $-S(O)_pR_c$,
 $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_d$,
 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$,
 C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R_{4b} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
de H e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ;

R_{4c} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
de H e C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e ;

R_5 é seleccionado de hidrogénio e C_{1-6} alquilo substituído
com 0-5 R_e ;

R_6 é seleccionado de hidrogénio e C_{1-6} alquilo substituído
com 0-5 R_e ;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de
H, CN, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo
substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-5 R_e ,
 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e
 $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ; ou R_a e R_a
conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos

ligados formam um anel heterocíclico substituído com 0-5 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

R_c , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-5 R_e , C_{3-6} carbociclilo e heterociclilo;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcenilo substituído com 0-5 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e , e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

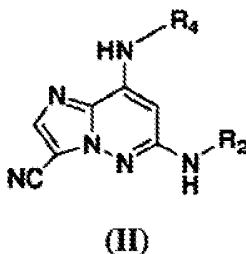
R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_f , C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$, SH, e $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo e fenilo, ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico;

p, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1 e 2; e

r, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2, 3 e 4.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 de Fórmula (II), ou um seu sal,



em que

R_2 é seleccionado de arilo substituído com 0-4 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-4 R_{2a} , em que o referido heteroarilo compreende átomos de carbono e 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, e S(O)_p;

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_d, -NR_aR_a, - (CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_d, -NR_aC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)NR_aR_a, - (CR_{2b}R_{2c})_rC(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NR_aS(O)₂NR_aR_a, -NR₂S(O)₂R_c, C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e, - (CR_{2b}R_{2c})_r-C₃₋₆carbociclilo substituído com 0-3 R_e e - (CR_{2b}R_{2c})_r-heterociclilo substituído com 0-3 R_e;

R_{2b} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄alquilo;

R_{2c} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄ alquilo;

R_4 é seleccionado de H, C₁₋₄alquilo substituído com 0-5 R_e, - (CR_{4b}R_{4c})_rOR_b, - (CR_{4b}R_{4c})_rS(O)_pR_c, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)R_d, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)R_d, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)OR_b, - (CR_{4b}R_{4c})_rOC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rNR_aC(=O)NR_aR_a, - (CR_{4b}R_{4c})_rC(=O)OR_b,

$-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{-C}_{3-6}\text{carbociclilo}$ substituído com 0-4 R_{4a} , $-(\text{CR}_{4b}\text{R}_{4c})_r\text{-heterociclilo}$ substituído com 0-4 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de F, Cl, Br, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , C_{2-6} alcinilo substituído com 0-3 R_e , $-\text{SR}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R_{4b} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo;

R_{4c} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo; e

r , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que

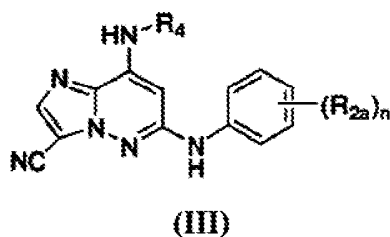
R_2 é seleccionado de arilo monocíclico com 4 a 7 membros ou bicíclico com 8 a 12 membros substituído com 1-4 R_{2a} e heteroarilo monocíclico com 4 a 7 membros ou bicíclico com 8 a 12 membros substituído com 0-4 R_{2a} ;

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, $-\text{OR}_b$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_d$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{ORY}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_c$ ou C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}\text{carbociclilo}$ substituído com 0-3 R_e e $-(\text{CH}_2)_r\text{-heterociclilo}$ substituído com 0-3 R_e ;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-5 R_e ,
 $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$,
 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$,
 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$,
 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com
0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -
heterociclilo substituído com 0-3 R_e ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
de C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-SR_c$, $-S(O)_2R_c$,
 $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$,
 $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$,
 C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo.

4. Composgto de acordo com a reivindicação 3 de
Fórmula (III) ou um seu sal



em que

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente
de H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$,
 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$,
 $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$,
 $-NHS(O)_2R_c$ ou C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$
carbociclilo substituído com 0-3 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo
substituído com 0-3 R_e ;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-SR_c$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} ciclo-alquilo, heterociclilo e arilo;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, CN, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico substituído com 0-5 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-5 R_e ;

R_c , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , C_{3-6} carbociclilo e heterociclilo;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-5 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterocyclil substituído com 0-5 R_e ;

R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-5 R_f , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$, SH e $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-5} alquilo e fenilo, ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico; e

n, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2, 3 e 4.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , arilo substituído com 0-3 R_{4a} , heterociclilo monocíclico não aromático com 4, 5 ou 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} e heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_d$, $-OC(=O)R_d$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo e arilo;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, CN, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ; ou R_a e R_a xonjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico monocíclico substituído com 0-3 R_e ;

R_b , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e e heterociclilo;

R_c , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e e heterociclilo;

R_d , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclilo substituído com 0-3 R_e e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e ;

R_e , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-4} alquilo substituído com 0-4 R_r , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_rOH$, SH e $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

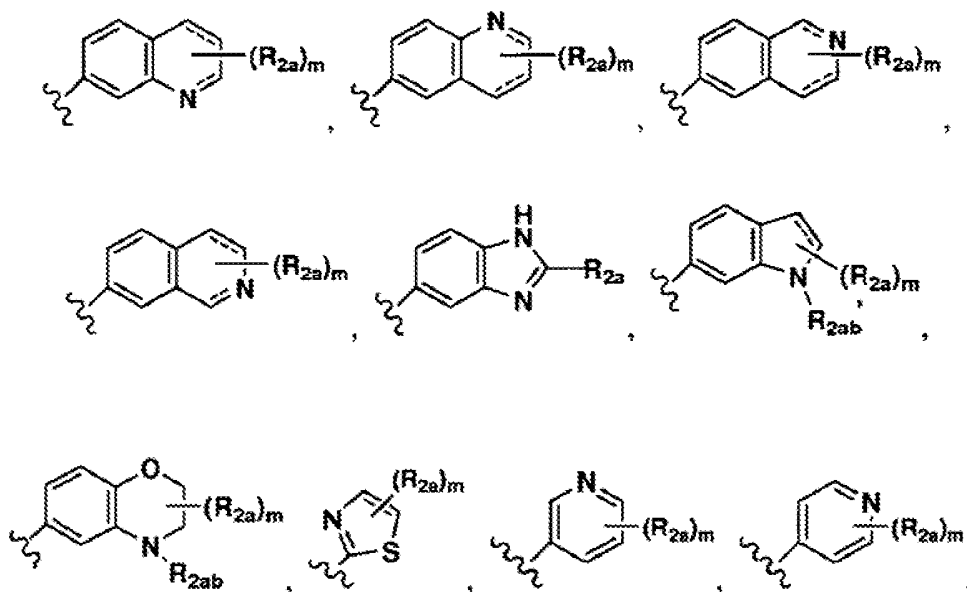
R_f , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C_{1-4} alquilo ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico.

6. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que

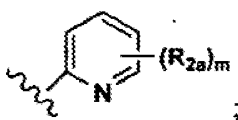
R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, CN, =O, $O-C_{1-4}$ alquilo substituído com 0-3 R_e , $-O(CH_2)_rNR_aC_{1-4}alkyl-O-(CH_2)_rOC_{1-4}alquilo$, $-O(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-S(O)_2C_{1-4}alquilo$, $-C(=O)C_{1-4}alquilo$, $-NH_2$, $-N(C_{1-4}alquilo)_2$, $-NHCN$, $-NR_a(CH_2)_rNR_aC_{1-4}alquilo$, $-NR_a(CH_2)_rOC_{1-4}alquilo$, $-NH(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_rC(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -heterociclilo, $-C(=O)NH(CH_2)_rN(C_{1-4}alquilo)_2$, $-C(=O)$ -heterociclilo, $-NHC(=O)C_{1-4}alquilo$, $-NHC(=O)OC_{1-4}alquilo$, $-NHC(=O)NHC_{1-4}alquilo$, $C(=O)OC_{1-4}alquilo$, $-(CH_2)_rC(=O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH$ -heterociclilo, $-S(O)_2NHC_{1-4}alquilo$, $-S(O)_2$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_e , $-NH_2S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilo$, CF_3 , $-(CH_2)_rOH$, C_{3-6} carbociclilo substituído com 0-3 R_e , heterociclilo não aromático substituído com 0-3 R_e e heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído com 0-3 R_e .

7. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que

R_2 é selecionado de



e



---- representa uma ligação opcional;

R_{2ab}, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente C₁₋₄alquilo substituído com 0-3 R_e, -S(0)_pR_c, -C(=O)R_d, C(=O)OR_b e

m, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que

R_4 é seleccionado de H, C_{1-4} alquilo substituído com 0-5 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -arilo substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CH_2)_r$ -heterociclilo substituído com 0-3 R_{4a} .

9. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que

R_2 é seleccionado de fenilo substituído com 1-3 R_{2a} e heteroarilo substituído com 0-3 R_{2a} ,

R_{2a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, F, Cl, Br, =O, CN, $-OR_b$, $-S(O)_2R_c$, $-C(=O)R_d$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_d$, $-NHC(=O)OR_b$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, C_{1-4} -alquilo substituído com 0-3 R_e , heterociclo não aromático substituído com 0-3 R_e e heteroarilo substituído com 0-3 R_e ;

R_4 é seleccionado de H, C_{1-6} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo substituído com 0-3 R_{4a} , arilo substituído com 0-3 R_{4a} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo monocíclico saturado com 4 a 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} e $-(CH_2)_r$ -heteroarilo com 5 a 6 membros substituído com 0-3 R_{4a} ;

R_{4a} , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C_{1-4} alquilo substituído com 0-3 R_e , $-OR_b$ e $C(=O)NR_aR_a$;

R_a , em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de

H, CN, C₁₋₄ alquilo substituído com 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo substituído com 0-3 R_e; ou R_a e R_a conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico que tem 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S e substituído com 0-3 R_e;

R_b, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H, C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e e heterociclilo;

R_c, em cada ocorrência, é independentemente C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e;

R_d, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H e C₁₋₄ alquilo substituído com 0-3 R_e;

R_e, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de C₁₋₄ alquilo substituído com 0-4 R_f, F, Cl, Br, =O,

-(CH₂)_rOC₁₋₅ alquilo, -(CH₂)_rOH e -(CH₂)_rNR_fR_f; e

R_f, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de H and C₁₋₃alquilo ou R_f e R_f conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ambos ligados formam um anel heterocíclico;

r, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3; e

m, em cada ocorrência, é seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3.

10. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de acordo com qualquer das reivindicações 1

a 9 em associação com um veículo farmacologicamente aceitável e um ou mais agentes anticancerígenos ou citotóxicos.

12. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 para utilização em terapêutica.

13. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 para utilização na inibição da angiogénese.

14. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 para utilização no tratamento de cancro, psoríase e artrite reumatóide.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13 para utilização em que o cancro é carcinoma da próstata, adenocarcinoma do canal pancreático, mama, cólon, pulmão, ovário, pâncreas e tiróide, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, e melanoma, mieloma múltiplo e/ou leucemia mieloide aguda (AML).

Lisboa, 18 de setembro de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2008030579 A
- WO 2007038314 A
- WO 20080045536 A
- US 20080045536 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- **STALTER et al.** Asymmetric expression of protein kinase CK2 subunits in human kidney tumors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, vol. 202, 141-147
- **LANDESMAN-BOLLAG et al.** Protein kinase CK2 in mammary gland tumorigenesis. *Oncology*, 2003, vol. 20, 3247-3257
- **DAYA-MAKIN et al.** Activation of a tumor-associated protein kinase (p40TAK) and casein kinase II in human squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res.*, 1994, vol. 54, 2262-2268
- **FAUST et al.** Antisense oligonucleotides against protein kinase CK2- α inhibit growth of squamous cell carcinoma of the head and neck in vitro. *Head Neck*, 2000, vol. 22, 341-346
- **WANG et al.** Role of protein kinase CK2 in the regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res.*, 2006, vol. 66, 2242-2249
- **NIE et al.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, vol. 17, 4191-4195
- **BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS**, 2008, vol. 18, 619-623
- Design of Prodrugs. Elsevier, 1985
- Methods in Enzymology. Academic Press, 1985, vol. 112, 309-386
- Design and Application of Prodrugs. **BUNDGAARD, H. et al.** A Textbook of Drug Design and Development. Harwood Academic Publishers, 1991, 113-191
- **BUNDGAARD, H.** *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1992, vol. 8, 1-38
- Remington's Pharmaceutical Sciences. 1985
- Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds. Pergamon Press, 1984
- Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds. Pergamon Press, 1996
- **GUARI, Y. et al.** *Chem. Eur. J.*, 2001, vol. 7, 475-482
- **SUZUKI, K. et al.** *Adv. Synth. Catal.*, 2008, vol. 350, 652
- **MARCH, J.** Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. John Wiley and Sons, 1992