

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

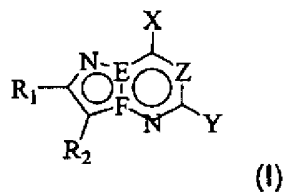
(22) Data de pedido: 2006.09.22	(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD PRINCETON NJ 08543-4000 US
(30) Prioridade(s): 2005.09.22 US 719519 P 2006.09.21 US 524996	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.06.11	(72) Inventor(es): WAYNE VACCARO ZHONG CHEN DHARMPAL S. DODD TRAM N. HUYNH JAMES LIN US US US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2013.02.13 072/2013	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS ÚTEIS COMO MODULADORES DE QUINASE**

(57) Resumo:
COMPOSTOS QUE TÊM A FÓRMULA (I), E ENANTIÓMEROS, E DIASTEREÓMEROS, SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS E HIDRATOS DOS MESMOS, (I) SÃO ÚTEIS COMO MODULADORES DE QUINASE, INCLUINDO MODULAÇÃO DE MK2, EM QUE UM DE E E F É UM ÁTOMO DE AZOTO E O OUTRO DE E E F É UM ÁTOMO DE CARBONO, Z É N OU CR3, E R1, R2, R3, X E Y SÃO COMO DEFINIDO NO PRESENTE DOCUMENTO.

RESUMO**"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS ÚTEIS COMO
MODULADORES DE QUINASE"**

Compostos que têm a fórmula (I),



e enantiómeros, e diastereómeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e hidratos dos mesmos, (I) são úteis como moduladores de quinase, incluindo modulação de MK2, em que um de E e F é um átomo de azoto e o outro de E e F é um átomo de carbono, Z é N ou CR₃, e R₁, R₂, R₃, X e Y são como definido no presente documento.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS ÚTEIS COMO MODULADORES DE QUINASE"

Este pedido reivindica o benefício de prioridade sob Título 3 5 § 119(e) de Pedido Provisório dos Estados Unidos Nº 60/719.519 depositado em 22 de Setembro de 2005, cujo conteúdo é incorporado no presente documento por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

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

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Um grande número de citocinas participa na resposta inflamatória, incluindo IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . A superprodução de citocinas tais como IL-1 e TNF- α está implicada numa ampla variedade de doenças, incluindo doença inflamatória do intestino, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, choque endotóxico, osteoporose, doença de Alzheimer, e insuficiência cardíaca congestiva. Veja-se, por exemplo, Henry *et al.*, *Drugs Fut.*, Vol. 24 (1999), páginas 1345-1354; e Salituro *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, Vol. 6 (1999), páginas 807-823. Evidência em pacientes humanos indica que os antagonistas de proteína de citocinas são eficazes no tratamento de doenças inflamatórias crónicas, tais como, por exemplo, anticorpo monoclonal para TNF- α (Enbrel) (veja-se Rankin *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*,

Vol 34 (1995), nas páginas 334-342), e proteína de fusão de receptor-Fc de TNF- α solúvel (Etanercept) (veja-se Moreland *et al.*, Ann. Intern. Med., Vol. 130 (1999), nas páginas 478-486).

A biossíntese de TNF- α ocorre em muitos tipos de célula em resposta a um estímulo externo, tal como, por exemplo, um mitogénio, um organismo infeccioso, ou trauma. Importantes mediadores de produção de TNF- α são as proteínas quinases activadas por mitogénio (MAP), incluindo p38 quinase (p38). A activação de p38 requer fosforilação dual uma MAP quinase a montante (MKK3 e MKK6) em treonina e tirosina dentro de um motivo Thr-Gly-Tyr característico de isozimas p38. A p38 quinase é uma quinase a montante de proteína quinase-2 activada por proteína quinase activada por mitogénio (MAPKAP K2 ou MK2). Veja-se Freshney *et al.*, Cell, Vol. 78 (1994), páginas 1039-1049.

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

Mutações direccionadas foram introduzidas no gene de ratinho MK2 que resultou na geração de ratinhos deficientes em MK2. Veja-se Kotlyarov *et al.*, Nat. Cell Biol., Vol. 1 (1999), páginas 94-97. Estes ratinhos deficientes em MK2 exibiram resistência ao stress aumentada para choque

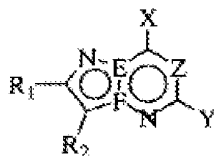
endotóxico induzido por LPS e tiveram uma melhor taxa de sobrevivência em comparação com os ratinhos que retiveram o gene MK2. Veja-se id. Esplenócitos isolados destes ratinhos desafiados com LPS tiveram níveis reduzidos de TNF α , IL-1 β , IL-6 e IFN γ . Veja-se id. Mais recentemente, Lehner *et al.* reportaram que os ratinhos deficientes de MK2 mostraram susceptibilidade aumentada à infecção por *Listeria monocytogenes* e concluíram que MK2 teve um papel essencial na defesa de hospedeiro contra bactéria intracelular, possivelmente por meio da regulação de TNF α e IFN γ , duas citocinas requeridas para a activação de mecanismos efectores antibacterianos. Veja-se Lehner *et al.*, J. Immunol., Vol. 168 (2002), páginas 4667-4673. Além disso, visto que MK2 está localizada imediatamente a jusante de p38 na via de sinalização de p38, é reconhecido que MK2 pode agir como um ponto focal para modular mais selectivamente a via inflamatória, desse modo reduzindo a possibilidade de efeitos secundários indesejados.

Derivados de pirazol[1,5-a]pirimidina foram descritos no documento WO2004076458(A1) e descritos como tendo actividade de inibição de quinase.

Novos compostos e métodos de modulação da actividade de quinases, incluindo MK2, seriam desejáveis no tratamento de doenças e distúrbios que são mediados por citocinas, tais como TNF α . Seria ainda mais desejável fornecer inibidores de MK2 que têm potência melhorada e efeitos secundários indesejáveis reduzidos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos úteis no tratamento de doença inflamatória ou imune que tem a fórmula (I):



(I)

ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

E é C; F é N;

X é NR_4R_5 ;

Z é CR_3 ;

Y é seleccionado a partir de hidrogénio, halogénio, nitro, ciano, SR_8 , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_8$, OR_8 , NR_6R_7 , CO_2R_8 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalcinilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, com a condição de que se Y for hidrogénio então R_4 é fenilo substituído com um grupo carboxamido;

R_1 e R_2 são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, halogénio, nitro, ciano, SR_{10} , OR_{10} , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{11}$, CO_2R_{10} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_3 é seleccionado a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo alcinilo substituído, alcinilo substituído, nitro, ciano, SR_{13} , OR_{13} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $\text{NR}_{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$, CO_2R_{13} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo;

R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 são seleccionados independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, OR_{15} , SR_{15} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{15}$, CO_2R_{15} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $\text{C}(\text{W})\text{OR}_{16}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_{17}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo; ou (ii) R_4 é tomado juntamente com R_5 e o átomo de azoto ao qual são ambos unidos e/ou R_6 é tomado juntamente com R_7 e o átomo de azoto ao qual são ambos unidos para formar um heteroarilo ou heterociclo;

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos, R_8 é tomado juntamente com R_9 , e/ou R_{10} é tomado juntamente com R_{11} , e/ou R_{13} é tomado juntamente com R_{14} , e/ou R_{15} é tomado juntamente com R_{16} para formar um heteroarilo ou heterociclo;

R_{17} é seleccionado a partir de alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo;

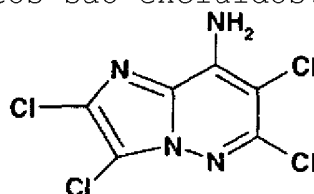
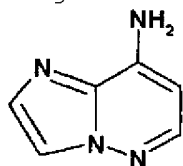
W em cada ocorrência é O, S, N, CN, ou NH; e

p é 1 ou 2,

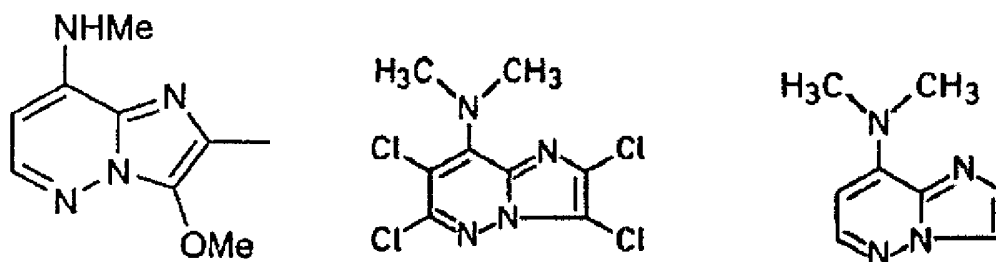
com as seguintes condições:

(1) se X for NH(Me), N(Me)₂, NH (fenilo não substituído), ou NHNH₂, então Y é diferente de hidrogénio ou halogénio; e

(2) os seguintes compostos são excluídos:



O composto da esquerda e do centro excluídos sob a condição (2) foram revelados em Polanc *et al.*, *Synthesis*, Março de 1975, 175-176. O composto da direita foi revelado no documento WO 2006/107784. A condição (1) exclui os seguintes compostos:



O composto da direita e do centro assim excluídos foram revelados em Stanovnik, *Synthesis*, Agosto de 1971, 424-425. O composto da esquerda foi revelado (como Composto 147) em Hajos *et al.*, *Science of Synthesis*, 12, 613-678 (2002).

A presente invenção também está direcionada a composições farmacêuticas úteis no tratamento de doenças associadas à modulação de quinase, incluindo modulação (especialmente inibição) de MK2, que compreendem compostos de fórmula (I), ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes, e veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. A invenção também se refere, para utilização em métodos de tratamento de doenças associadas com a modulação de quinase, incluindo a modulação de MK2, por meio da administração a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz, de um composto de acordo com a fórmula (I).

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

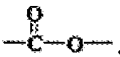
As seguintes definições de termos usados nesta memória descritiva e reivindicações anexadas. A definição inicial fornecida para um grupo ou termo no presente documento aplica-se àquele grupo ou termo por toda a memória descritiva e reivindicações, individualmente ou como parte de outro grupo, a menos que de outro modo indicado.

O termo "alquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada que têm 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 8 átomos de carbono. Grupos alquilo de cadeia curta, isto é, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, são mais preferidos. Quando os números

aparecerem num subscrito após o símbolo "C", o subscrito define com mais especificidade o número de átomos de carbono que um particular grupo pode conter. Por exemplo, "C₁₋₆alquilo" refere-se a grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um a seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, e assim por diante. O subscrito "0" refere-se a uma ligação. Desse modo, o termo hidroxí(C₀₋₂)alquilo ou (C₀₋₂)hidroxialquilo inclui hidroxí, hidroximetilo e hidroxietilo.

O termo "alquilo substituído" refere-se a um grupo alquilo como definido abaixo que tem um, dois, três substituintes seleccionados do grupo consistindo em halo (por exemplo, trifluorometilo), alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquil)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -OC(O)R_a, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, C(=O)(C₁₋₄alquileno)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(C₁₋₄alquileno)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(C₁₋₄alquileno)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, e/ou heteroarilo, em que R_a e R_b são seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, alcenilo, CO₂H, CO₂(alquilo), C₃₋₇cicloalquilo, fenilo, benzilo, feniletilo, naftilo, um heterociclo de quatro a sete membros, ou um heteroarilo de cinco a seis membros, ou quando unidos ao mesmo átomo de azoto podem unir-se para formar uma heterociclo ou heteroarilo, e R_c é seleccionado dos mesmos grupos como R_a e R_b, porém não é hidrogénio. Cada grupo R_a e R_b quando diferentes de hidrogénio, e cada grupo R_c opcionalmente tem até três outros substituintes unidos em qualquer átomo de carbono ou azoto disponível de R_a, R_b, e/ou R_c, o(s) referido(s) substituinte(s) sendo seleccionado(s) a partir do grupo consistindo em (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alcenilo, hidroxí, halogénio, ciano, nitro, =O (como a valência permite), CF₃, O(C₁₋₆alquilo), OCF₃,

$C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-6}\text{alquilo})$, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}\text{alquilo})$, $NHCO_2(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-S(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-NH_2$, $NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $N(C_{1-6}\text{alquil})_2$, $N(CH_3)_3^+$, $SO_2(C_{1-6}\text{alquilo})$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH(\text{alquilo})$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})N(C_{1-4}\text{alquil})_2$, $C_{3-7}\text{cicloalquilo}$, fenilo, benzilo, feniletilo, feniloxi, benziloxi, naftilo, um heterociclo ou cicloalquilo de quatro a sete membros, ou um heteroarilo de cinco de seis membros. Quando um alquilo substituído for substituído com um grupo arilo (incluindo, por exemplo, fenilo e naftilo), heterociclo, cicloalquilo, ou heteroarilo, os referidos sistemas em anéis são como definidos a seguir e desse modo, têm zero, um, dois, ou três substituintes, também como são definidos a seguir.

Um perito na especialidade entenderá que, quando a designação " CO_2 " for usada no presente documento, destina-se a referir-se ao grupo .

Quando o termo "alquilo" for usado juntamente com outro grupo, tal como em "arilalquilo", esta conjunção define com mais especificidade pelo menos um dos substituintes que o alquilo substituído conterà. Por exemplo, "arilalquilo" refere-se ao grupo alquilo substituído como é definido a seguir em que pelo menos um dos substituintes é um arilo, tal como benzilo. Desse modo, o termo aril(C_{0-4})alquilo inclui um alquilo de cadeia curta substituído que tem pelo menos um substituinte de arilo e também inclui um arilo directamente ligado a outro grupo, isto é, aril(C_0)alquilo.

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

O termo "alcinilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada que têm 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla. Grupos alcinilo de

2 a 6 átomos de carbono e que tem uma ligação tripla são mais preferidos.

O termo "alquilenos" refere-se a grupos hidrocarbonetos bivalentes de cadeia linear ou ramificada que têm 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 8 átomos de carbono, por exemplo, $\{-\text{CH}_2-\}_n$, em que n é 1 a 12, preferivelmente 1-8. Grupos alquilenos de cadeia curta, isto é, grupos alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono, são mais preferidos. Os termos "alquilenos" e "alquilenos" referem-se a radicais bivalentes de grupos alcenilos e alcinilos, respectivamente, como foi definido acima.

Quando a referência é feita a um grupo alcenilo substituído, alcinilo, alquilenos, alquilenos, ou alquilenos, estes grupos são substituídos com um a três substituintes como definido abaixo para grupos alquilo substituído.

O termo "heteroalquilenos" é usado no presente documento para referir-se a grupos hidrocarbonetos bivalentes saturados e insaturados de cadeia linear ou ramificada que têm 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 8 átomos de carbono, em que um ou dois átomos de carbono na cadeia linear são substituídos por heteroátomo(s) selecionado(s) a partir de -O-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -NH-, e -NHSO₂-. Desse modo, o termo "heteroalquilenos" inclui grupos alcoxi, tialquilo, e aminoalquilo, como é definido a seguir, bem como grupos alquilenos e alquilenos que têm uma combinação de heteroátomos na cadeia de alquilo. Como uma ilustração, um "heteroalquilenos" no presente documento a seguir pode compreender grupos tais como -S-(CH₂)₁₋₅NH-CH₂-, -O-(CH₂)₁₋₅S(=O)-CH₂-, -NHSO₂-CH₂-, -CH₂-NH-, e assim por diante. Preferivelmente, um heteroalquilenos não tem dois átomos adjacentes simultaneamente selecionados a partir de -O- e -S-. Quando um subscrito for usado com o termo heteroalquilenos, por exemplo, como em C₂₋₃heteroalquilenos, o

subscrito refere-se ao número de átomos de carbono no grupo em adição aos heteroátomos. Desse modo, por exemplo, um C₁₋₂heteroalquileno pode incluir grupos tais como -NH-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -O-CH₂-NH-CH₂-, CH₂-O-CH₂ e assim por diante.

O termo "heteroalquileno substituído" refere-se a um grupo heteroalquileno como é definido a seguir em que pelo menos um dos átomos azoto ou carbono numa cadeia de heteroalquileno é ligado a (ou substituído com) um grupo diferente de hidrogénio. Átomos de carbono na cadeia de heteroalquileno podem ser substituídos com um grupo seleccionado daqueles mencionados acima para grupos alquilo substituído, ou com um outro grupo alquilo ou alquilo substituído. Átomos de azoto da cadeia heteroalquileno podem ser substituídos com um grupo seleccionado a partir de alquilo, alcenilo, alcinilo, ciano, ou A₁-Q-A₂-R_h, em que A₁ é uma ligação, C₁₋₂alquileno, ou C₂₋₃alquenileno; Q é uma ligação, -C(=O)-, -C(=O)NR_d-, -C(=S)NR_d-, -SO₂-, -SO₂NR_d-, -CO₂-, ou -NR_dCO₂-; A₂ é uma ligação, C₁₋₃alquileno, C₂₋₃alquenileno, -C₁₋₄alquileno-NR_d-, -C₁₋₄alquileno-NR_dC(=O)-, -C₁₋₄alquileno-S-, -C₁₋₄alquileno-SO₂-, ou -C₁₋₄alquileno-O-, em que os referidos grupos A₂ alquileno são ramificados ou de cadeia linear e opcionalmente substituídos como definido no presente documento para alquileno substituído; R_h é hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, arilo, heteroarilo, heterociclo, ou cicloalquilo; e R_d é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, e alquilo substituído, como definido no presente documento, contanto que, entretanto, para um heteroalquileno substituído R_h não seja hidrogénio quando A₁, Q e A₂ são, cada um, ligações. Quando R_h é arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ou heterociclo, estes anéis são, por sua vez, opcionalmente substituídos com um a três grupos como é definido a seguir nas definições para estes termos.

O termo "alcoxi" refere-se a um átomo de oxigénio substituído por alquilo ou alquilo substituído, como definido no presente documento. Por exemplo, o termo "alcoxi" ou inclui o grupo $-O-C_{1-6}$ alquilo.

O termo "alquiltio" refere-se a um átomo de enxofre que é substituído por um grupo alquilo ou alquilo substituído como definido no presente documento. Por exemplo, o termo "tialquilo" inclui o grupo $-S-C_{1-6}$ alquilo, e assim por diante.

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

Quando um subscrito for usado com referência a um alcoxi, tialquilo ou aminoalquilo, o subscrito refere-se ao número de átomos de carbono que o grupo pode conter em adição aos heteroátomos. Desse modo, por exemplo, C_{1-2} aminoalquilo monovalente inclui os grupos $-CH_2-N(CH_3)_2$, e $-(CH_2)_2-NH_2$. Um aminoalquilo de cadeia curta compreende um aminoalquilo que tem um a quatro átomos de carbono. O termo $(C_{1-4}$ alquil) $_{0-2}$ amino inclui os grupos NH_2 , $-NH(C_{1-4}$ alquilo), e $-N(C_{1-4}$ alquil) $_2$. "Amino" refere-se ao grupo NH_2 . Um "amino substituído" refere-se a um grupo amino substituído como descrito acima para o átomo de azoto de uma cadeia de heteroalquilenos e inclui, por exemplo, os termos alquilamino e acilamino ($-NR_dC(O)R_e$).

Os grupos alcoxi, tialquilo, ou aminoalquilo podem ser monovalentes ou bivalentes. Por "monovalente" entende-se que o grupo tem uma valência (isto é, capacidade de combinar-se com outro grupo), de um, e por "bivalente" entende-se que o grupo tem uma valência de dois. Desse modo, por exemplo, um alcoxi monovalente inclui grupos tais como $-O-C_{1-12}$ alquilo, enquanto um alcoxi bivalente inclui

grupos tais como $-O-C_{1-12}\text{alquileno}-$.

Deve-se entender que as selecções para todos os grupos, incluindo por exemplos, alcoxi, tialquilo, e aminoalquilo, serão feitas pelo perito na especialidade para fornecer compostos estáveis. Desse modo, por exemplo, nos compostos de fórmula (I), quando G é unido a um átomo de azoto (N^*) de anel A e é seleccionado a partir de um grupo alcoxi ou alquitio, os grupos alcoxi e alquitio terão pelo menos um átomo de carbono ligado directamente ao anel A (em N^*), com os átomos de oxigénio ou enxofre sendo pelo menos um átomo de distância do referido átomo de azoto.

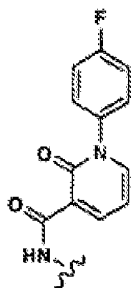
O termo "carbonilo" refere-se a um grupo carbonilo bivalente $-C(=O)-$. Quando o termo "carbonilo" é usado juntamente com outro grupo, tal como em "heterociclocarbonilo", esta conjunção define com mais especificidade pelo menos um dos substituintes que a carbonilo substituído conterà. Por exemplo, "heterociclocarbonilo" refere-se a um grupo carbonilo como é definido a seguir em que pelo menos um dos substituintes é um heterociclo, tal como morfolinilo.

O termo "acilo" refere-se a um grupo carbonilo ligado a um radical orgânico, mais particularmente, o grupo $C(=O)R_e$. O grupo R_e pode ser seleccionado a partir de alquilo, alcenilo, alcinilo, aminoalquilo, alquilo substituído (isto é, alquileno substituído), alcenilo substituído, substituídos alcinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo, como definido no presente documento. Quando R_e é arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ou heterociclo, estes anéis são, por sua vez, opcionalmente substituídos com um a três grupos como é definido a seguir nas definições para estes termos.

O termo "alcoxicarbonilo" refere-se a um grupo carboxi ($\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{---}$ ou $\text{---}\overset{\text{O}}{\text{O}}\text{---}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{---}$) ligado a um radical orgânico (CO_2R_e), bem como os grupos bivalentes $-\text{CO}_2-$, $-\text{CO}_2R_e-$ que são ligados a

radicais orgânicos nos compostos de fórmula (I), em que R_e é como é definido a seguir para acilo. O radical orgânico ao qual o grupo carboxi é ligado pode ser monovalente (por exemplo, $-CO_2$ -alquilo ou $-OC(=O)$ alquilo), ou bivalente (por exemplo, $-CO_2$ -alquileno, $-OC(=O)$ alquileno, etc.) Consequentemente, nos compostos de fórmula (I), quando é mencionado que G pode ser "alcoxicarbonilo", este destina-se a abranger uma selecção para G de $-CO_2$ - e também os grupos $-CO_2R_e$ - ou $-R_eCO_2$ -, em que neste caso, o grupo R_e será seleccionado a partir de grupos bivalentes, por exemplo, alquileno, alquenileno, alquinileno, aminoalquilo bivalente, alquileno substituído, alquenileno substituído, ou alquinileno substituído.

O termo "carboxamida", "carboxamidilo", ou "carboxamido" refere-se ao grupo $-NR_dC(=O)R_e$, em que os grupos R_d e R_e são definidos como foi mencionado acima nas definições para heteroalquilo, alcoxicarbonilo e acilo. Por exemplo, o grupo



é um grupo carboxamido em que R_e é um heterociclo substituído de acordo com as definições no presente documento.

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

O termo "ureia" refere-se ao grupo $-NR_dC(=O)NR_aR_b$, em que os grupos R_a , R_b , e R_d são definidos como foi mencionado acima na definição para grupos alquilo substituído. Adicionalmente, o grupo ureia pode ser bivalente, em cujo

caso um dos grupos R_a e R_b serão uma ligação. Desse modo, nos compostos de fórmula (I), quando é estabelecido que G pode ser ureia, pode significar que G é um grupo $-NR_d(C(=O)NR_a-$ quando for apropriado.

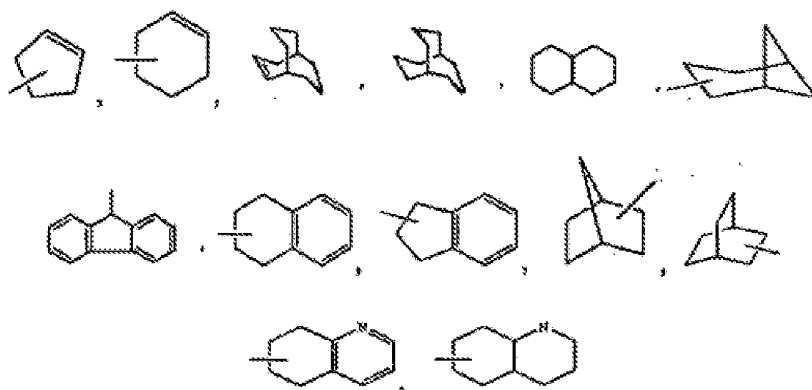
O termo "sulfonilo" refere-se a um grupo sulfóxido ligado a um radical orgânico nos compostos de fórmula (I), mais particularmente, ao grupo monovalente $-S(O)_2-R_e$. Adicionalmente, o grupo sulfonilo pode ser bivalente, em cujo caso R_e é uma ligação. Consequentemente, nos compostos de fórmula (I), quando é mencionado que G pode ser "sulfonilo," pode significar que G é um grupo $-S(O)$ quando for apropriado. O grupo R_e é seleccionado daqueles mencionados acima para grupos acilo e alcóxicarbonilo, com a excepção de que R_e não seja hidrogénio.

Os termos "sulfonamida", "sulfonamidilo", ou "sulfonamido" refere-se ao grupo $-S(O)_2NR_aR_b$, em que R_a e R_b são como definidos a seguir para grupos alquilo substituído.

O termo "cicloalquilo" refere-se a anéis de hidrocarboneto totalmente saturados e parcialmente insaturados (e, portanto, inclui anéis de hidrocarboneto também conhecidos como "anéis de cicloalcenilo") de 3 a 9, preferivelmente 3 a 7 átomos de carbono. O termo "cicloalquilo" inclui tais anéis que têm zero, um, dois, três substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, nitro, ciano, oxo ($=O$), OR_a , SR_a , ($=S$), $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquilo})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}\text{alquileno})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}\text{alquileno})NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}\text{alquileno})CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-\text{alquilo}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo, e/ou heteroarilo, em que R_a , R_b e R_c são como definidos a seguir para grupos alquilo substituído, e são

também, por sua vez opcionalmente substituídos como foi mencionado acima na definição para grupos alquilo substituído. O termo "cicloalquilo" também inclui tais anéis que têm um segundo anel condensado a eles (por exemplo, incluindo anéis benzo, heterociclo, ou heteroarilo) ou que tem uma ligação de carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono. Quando um cicloalquilo é substituído com um outro anel (ou tem um segundo anel condensado a eles), o referido anel, por sua vez é opcionalmente substituído com um a dois de (C₁₋₄)alquilo, (C₂₋₄)alcenilo, (C₂₋₄)alcinilo, halogênio, hidroxí, ciano, nitro, CF₃, O(C₁₋₄alquilo), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(C₁₋₄alquilo), CO₂H, CO₂(C₁₋₄alquilo), NHCO₂(C₁₋₄alquilo), -S(C₁₋₄alquilo), -NH₂, NH(C₁₋₄alquilo), N(C₁₋₄alquil)₂, N(C₁₋₄alquil)₃⁺, SO₂(C₁₋₄alquilo), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH₂, C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH(alquilo), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)N(C₁₋₄alquil)₂ e/ou fenilo opcionalmente substituído com quaisquer um dos grupos precedentes. Como a valência permite, se o referido outro anel for cicloalquilo ou heterociclo ele é adicionalmente opcionalmente substituído com =O (oxo).

Consequentemente, nos compostos de fórmula (I), o termo "cicloalquilo" inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctilo, etc., bem como os seguintes sistemas de anel,



e similares, que podem opcionalmente ser substituídos em quaisquer átomos disponíveis do(s) anel(is). Grupos

cicloalquilo preferidos incluem ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, e



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

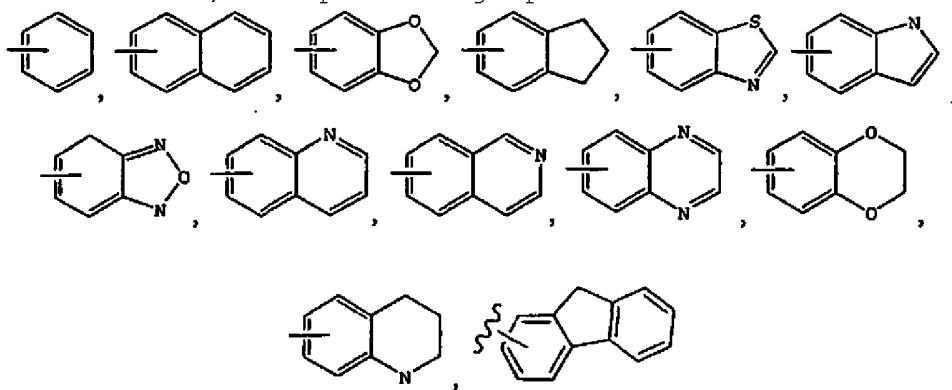
O termo "haloalquilo" significa um alquilo substituído que tem um ou mais substituintes halo. Por exemplo, "haloalquilo" inclui mono, bi, e trifluorometilo.

O termo "haloalcoxi" significa um grupo alcoxi que tem um ou mais substituintes halo. Por exemplo, "haloalcoxi" inclui OCF_3 .

O termo "arilo" refere-se a um fenilo, bifenilo, fluorenilo, 1-naftilo e 2-naftilo. O termo "arilo" inclui tais anéis que têm zero, um, dois, ou três substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=\text{S})$, SO_3H , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{N}(\text{alquil})_3^+$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, SO_3H , $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{NR}_a\text{R}_b$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$, $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{alquilenos})\text{CO}_2\text{R}_b$, arilo, cicloalquilo, heterociclo, e/ou heteroarilo, em que R_a , R_b e R_c são como definidos a seguir para grupos alquilo substituído, e são também por sua vez opcionalmente substituídos como mencionado acima. Adicionalmente, dois substituintes ligados a um grupo arilo, particularmente um fenilo, podem unir-se para formar um outro anel tal como um anel condensado ou espiro, por exemplo, ciclopentilo ou ciclohexilo, ou heterociclo condensado ou heteroarilo. Quando um arilo é substituído com um outro anel (ou tem um segundo anel condensado a ele), o referido anel por sua vez é opcionalmente substituído com um a dois de (C_{1-4}) alquilo, (C_{2-4}) alcenilo, (C_{2-4}) alcinilo, halogénio, hidroxí, ciano,

nitro, CF_3 , $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, OCF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_3^+$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilen})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilen})\text{NH}(\text{alquilo})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilen})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$ e/ou fenilo opcionalmente substituído com quaisquer um dos grupos precedentes. Como a valência permite, se o referido outro anel for cicloalquilo ou heterociclo é adicionalmente opcionalmente substituído com $=\text{O}$ (oxo).

Desse modo, exemplos de grupos arilo incluem:



(fluorenilo) e similares, que podem opcionalmente ser substituídos em qualquer átomo de carbono ou azoto disponível. Um grupo arilo preferido é fenilo opcionalmente substituído.

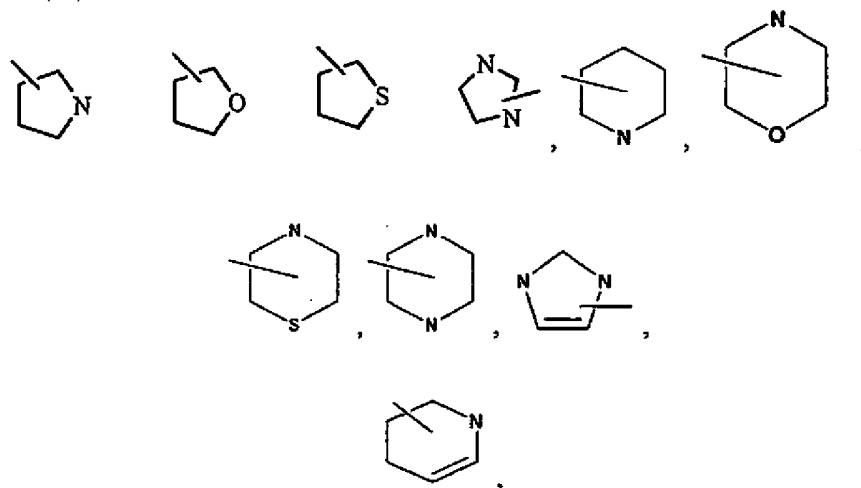
Os termos "heterocicloalquilo", "heterociclo" ou "heterocíclico" podem ser usados alternadamente e refere-se a grupos monocíclicos de 3 a 7 membros substituídos e não substituídos não aromáticos, grupos bicíclicos de 7 a 11 membros, e grupos tricíclicos de 10 a 15 membros, em que pelo menos um dos anéis tem pelo menos um heteroátomo (O, S ou N), o referido heteroátomo contendo anel preferivelmente que tem 1, 2, ou 3 heteroátomos seleccionado a partir de O, S, e N. Cada anel um tal grupo contendo a heteroátomo podem conter um ou dois átomos de oxigénio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de azoto contando que o número total de heteroátomos em cada anel é quatro ou menos, e também contando que o anel contenha pelo menos um átomo de

carbono. Os átomos azoto e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de azoto podem opcionalmente ser quaternizados. Os anéis condensados completando os bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados, ou insaturados. O grupo heterociclo pode ser ligado em qualquer átomo de azoto ou carbono disponível. O anel heterociclo pode conter zero, um, dois, ou três substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a , SR_a , (=S), $-NR_aR_b$, $-N(alquil)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}alquilen)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-alquilo$, arilo, cicloalquilo, heterociclo, e/ou heteroarilo, em que R_a , R_b e R_c são como definidos a seguir para grupos alquilo substituído, e são também por sua vez opcionalmente substituídos como foi mencionado acima. Quando um heterociclo é substituído com um outro anel, o referido anel por sua vez é opcionalmente substituído com um a dois de $(C_{1-4})alquilo$, $(C_{2-4})alcenilo$, $(C_{2-4})alcinilo$, halogénio, hidroxil, ciano, nitro, CF_3 , $O(C_{1-4}alquilo)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}alquilo)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}alquilo)$, $NHCO_2(C_{1-4}alquilo)$, $-S(C_{1-4}alquilo)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}alquilo)$, $N(C_{1-4}alquil)_2$, $N(C_{1-4}alquil)_3^+$, $SO_2(1-4alquilo)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)NH(alquilo)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)N(C_{1-4}alquil)_2$ e/ou fenilo opcionalmente substituído com quaisquer um dos grupos precedentes. Como a valência permite, se o referido outro anel for cicloalquilo ou heterociclo é adicionalmente opcionalmente substituído com =O (oxo).

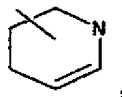
Grupos monocíclicos exemplares incluem azetidínio, pirrolidínio, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidínio,

isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranila, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetrahydro-1,1-dioxotienilo e similares. Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem quinuclidinilo.

Grupos de heterocíclico preferidos nos compostos de fórmula (I) incluem



e



que podem opcionalmente ser substituídos.

O termo "heteroarilo" refere-se a grupos monocíclicos de 5 ou 6 membros aromáticos substituídos e não substituídos, grupos bicíclicos de 9 ou 10 membros, e grupos tricíclicos de 11 a 14 membros que têm pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis, o referido anel contendo heteroátomo preferivelmente que tem 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado a partir de O, S, e N. Cada anel do grupo heteroarilo contendo um heteroátomo podem conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de azoto contando que o número total de heteroátomos em cada anel é quatro ou menos e cada anel tem pelo menos um átomo de carbono. Os anéis condensados completando os grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados,

parcialmente saturados, ou insaturados. Os átomos azoto e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de azoto podem opcionalmente ser quaternizados. Grupos heteroarilo que são bicíclicos ou tricíclicos devem incluir pelo menos um anel totalmente aromático, porém, o outro anel ou anéis condensados podem ser aromáticos ou não aromáticos. O grupo heteroarilo pode ser ligado em qualquer átomo de azoto ou carbono disponível de qualquer anel. O sistema de anel heteroarilo pode conter zero, um, dois, ou três substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquil})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}\text{alquilenos})CO_2R_b$, arilo, cicloalquilo, heterociclo, e/ou heteroarilo, em que R_a , R_b e R_c são como definidos a seguir para grupos alquilo substituído, e são também por sua vez opcionalmente substituídos como foi mencionado acima. Quando o heteroarilo é substituído com um outro anel, o referido anel por sua vez é opcionalmente substituído com um a dois de (C_{1-4}) alquilo, (C_{2-4}) alcenilo, (C_{2-4}) alcinilo, halogénio, hidroxí, ciano, nitro, CF_3 , $O(C_{1-4}\text{alquilo})$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilo})$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}\text{alquilo})$, $NHCO_2(C_{1-4}\text{alquilo})$, $-S(C_{1-4}\text{alquilo})$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}\text{alquilo})$, $N(C_{1-4}\text{alquil})_2$, $N(C_{1-4}\text{alquil})_3^+$, $SO_2(C_{1-4}\text{alquilo})$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH(\text{alquilo})$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})N(C_{1-4}\text{alquil})_2$ e/ou fenilo opcionalmente substituído com quaisquer um dos grupos precedentes. Como a valência permite, se o referido outro anel for cicloalquilo ou heterociclo é adicionalmente opcionalmente substituído com $=O$ (oxo).

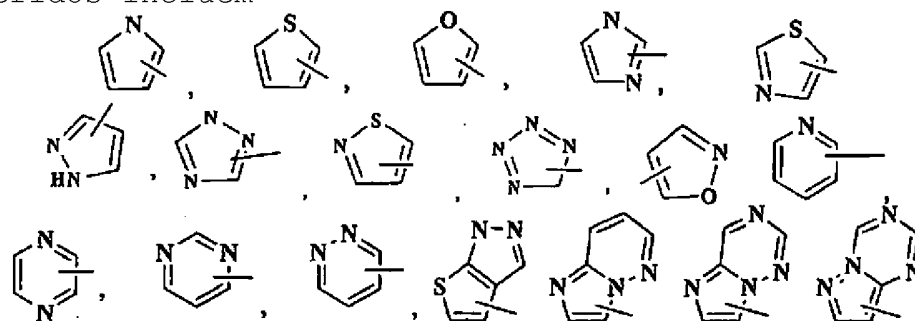
Grupos heteroarilo monocíclicos exemplares incluem

pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilla e similares.

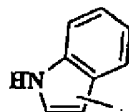
Grupos heteroarilo bicíclicos exemplares incluem indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo e similares.

Grupos heteroarilo tricíclicos exemplares incluem carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo e similares.

Em compostos de fórmula (I), grupos heteroarilo preferidos incluem



e



e similares, que podem opcionalmente ser substituídos em qualquer átomo de carbono ou azoto disponível. Anéis aromáticos podem também ser designados por um ciclo não rompido no anel. Por exemplo, o anel de núcleo de fórmula (I),



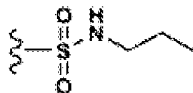
representa um grupo heteroarilo bicíclico.

A menos que de outro modo indicado, quando a referência é feita a um arilo especificamente denominada (por exemplo, fenilo), cicloalquilo (por exemplo, ciclohexilo), heterociclo (por exemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, e morfolinil) ou heteroarilo (por exemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, e furilo), a menos que de outro modo especificamente indicado a referência destina-se incluir anéis que têm 0 a 3, preferivelmente 0-2, substituintes seleccionados daqueles mencionados acima para os grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo e/ou heteroarilo, como apropriado.

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



e N-(n-propil)sulfonamido destina-se a significar



O termo "heteroátomos" deve incluir oxigénio, enxofre e azoto.

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

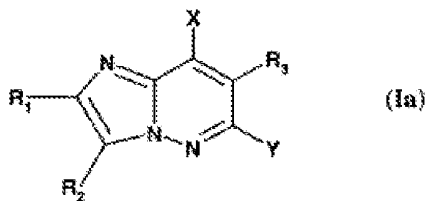
Quando o termo "insaturado" é usado no presente documento para referir-se a um anel ou grupo, o anel ou

grupo pode ser totalmente insaturado ou parcialmente insaturado.

Quando o termo "opcionalmente substituído" é usado no presente documento para referir-se a um anel ou grupo, o anel ou grupo pode ser substituído ou não substituído.

Por toda a memória descritiva, grupos e substituintes desta podem ser escolhidos pelo perito na especialidade para fornecer compostos e porções estáveis úteis como compostos farmacologicamente aceitáveis e/ou compostos intermediários úteis no fabrico de compostos farmacologicamente aceitáveis.

De acordo com as definições anteriores, a presente invenção fornece compostos dentro do âmbito da fórmula (I) que tem a fórmula (Ia):



em que os grupos R_1 , R_2 , R_3 , X e Y, são como foram definidos no presente documento.

Os compostos de fórmula (I) podem formar sais que estão também dentro do âmbito desta invenção. A menos que de outro modo indicado, referência a um composto inventivo entende-se incluir referência a sais do mesmo. O termo "sal(is)" significa sais acídicos e/ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicos e/ou orgânicos. Além disso, o termo "sal(s)" pode incluir híbridos (sais internos), por exemplo, quando um composto de Fórmula (I) contenha quanto uma porção básica, tal como um anel amina ou piridina ou imidazol, tanto uma porção ácida, tal como ácido carboxílico. Sais Farmacologicamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, tais como, por exemplo, sais de metal e amina aceitáveis em que o catião não contribui significativamente para a toxicidade

ou actividade biológica do sal. Entretanto, outros sais podem ser úteis, por exemplo, em etapas de isolamento ou purificação que podem ser utilizadas durante a preparação, e desse modo, são contempladas dentro do âmbito da invenção. Sais dos compostos de fórmula (I) podem ser formados, por exemplo, reagindo-se um composto da fórmula (I) com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, num meio tal como aquele em que o sal precipita-se ou num meio aquoso seguido por liofilização.

Sais de adição de ácido exemplares incluem (tais como aqueles formados com ácido acético ou ácido trihaloacético, por exemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digliconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glicohexanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos (formados com ácido clorídrico), bromidratos (formados com brometo de hidrogénio), iodidratos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos (formados com ácido maleico), metanossulfonatos (formados com metanossulfónico acid), 2-naftalenossulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como aqueles formados com ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como aqueles mencionados no presente documento), tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos tais como tosilatos, undecanoatos, e similares.

Sais básicos exemplares incluem sais de amónio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio, lítio, e potássio; sais de metal alcalino-terroso tais como sais de cálcio e magnésio; sais de bário, zinco, e alumínio; sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tal

como triálqui- laminas tais como trietilamina, procaína, dibenzilamina, N-benzil- β - fenetilamina, 1-efenamina, N,N-dibenziletilenodiamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, diciclohexilamina ou farmaceuticamente aceitáveis aminas similares e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Grupos que contêm azoto básico podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquilo de cadeia curta (por exemplo, iodetos, brometos e cloretos de butilo, propilo, etilo e metilo), sulfatos de dialquilo (por exemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, e diamilo), haletos de cadeia longa (por exemplo, iodetos, brometos e cloretos de estearilo, miristilo, laurilo e decilo), haletos de aralquilo (por exemplo, brometo de benzilo e fenetilo), e outros. Os sais preferidos incluem sais de monocloridrato, hidrogenossulfato, metanossulfonato, fosfato ou nitrato.

Pró-fármacos e solvatos dos compostos inventivos são também contemplados. O termo "pró-fármaco" significa um composto que, sob administração a um indivíduo, passa por conversão química por processos metabólicos ou químicos para produzir um composto da fórmula (I), e/ou um sal e/ou solvato deste. Qualquer composto que será convertido *in vivo* para fornecer o agente bioactivo (isto é, o composto para Fórmula I) é um pró-fármaco dentro do âmbito e espírito da invenção. Por exemplo, compostos que contêm um grupo carboxi podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis que servem como pró-fármacos por serem hidrolisados no corpo para produzir compostos de fórmula (I) por si mesmos. Tais pró-fármacos são preferivelmente administrados por via oral visto que a hidrólise em muitos casos ocorre principalmente sob a influência das enzimas digestivas. Administração parenteral pode ser usada onde o éster por si mesmo é activo, ou naqueles casos em que a hidrólise ocorre no sangue. Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolisáveis de compostos de fórmula (I)

incluem C₁₋₆alquilbenzilo, 4-metoxibenzilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloxi-C₁₋₆alquilo, por exemplo, acetoxietilo, pivaloiloximetilo ou propioniloximetilo, C₁₋₆alcoxycarboniloxi-C₁₋₆alquilo, por exemplo, metoxycarbonil-oximetilo ou etoxycarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo e outros ésteres fisiologicamente hidrolisáveis bem conhecidos usados, por exemplo, na técnica de penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados por técnicas convencionais bem conhecidas na técnica.

Várias formas de pró-fármacos são bem conhecidas na técnica. Para exemplos de tais derivados de pró-fármaco, veja-se:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, et al., (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design e Development, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of prodrugs," por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); e
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), cada um dos quais é incorporado no presente documento por referência.

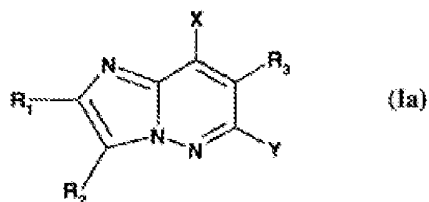
Compostos de fórmula (I) e sais destes podem existir em sua forma tautomérica, em que os átomos de hidrogénio são transpostos a outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente recombinadas. Deve-se entender que todas as formas tautoméricas, à medida em que elas possam existir, incluem-se na invenção. Adicionalmente, compostos invenção podem ter isómeros *trans* e *cis* e podem conter um ou mais centros quirais, por esse motivo existindo em formas enantioméricas e diastereoméricas. A invenção inclui todos os isómeros,

bem como misturas de isómeros *cis* e *trans*, misturas de diastereómeros e misturas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Quando nenhuma menção específica é feita da configuração (*cis*, *trans* ou R ou S) de um composto (ou de um carbono assimétrico), então qualquer um dos isómeros ou uma mistura de mais do que um isómero é pretendido. Ao processo para a preparação pode usar racematos, enantiómeros ou diastereómeros como materiais de partida. Quando produtos enantioméricos ou diastereoméricos são preparados, eles podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, cristalização cromatográfica ou fraccional. Os compostos invenção podem ser na forma de hidrato ou livre.

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

COMPOSTOS PREFERIDOS

Compostos preferidos são aqueles dentro do âmbito da fórmula (I) (acima) e têm a seguinte fórmula (Ia):



seus enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos.

Outros compostos preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, dentro do âmbito da fórmula (Ia) são aqueles em que:

R₄ é -AM;

R₅ é hidrogénio ou C₁₋₄alquilo (mais preferentemente R₅ é hidrogénio ou metilo);

ou R₄ e R₅ juntamente com o átomo de azoto ao qual são

unidos formam um anel heterociclo ou heteroarilo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heterociclo ou heteroarilo bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído com um a três grupos, T_1 , T_2 ; e/ou T_3 ;

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

M é (i) hidrogénio, alquilo, alcoxi, ou alcenilo; ou (ii) cicloalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;

T_1 , T_2 , e T_3 são seleccionados independentemente a partir de (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SO_3H , SR_{19} , $S(O)_pR_{21}$, $S(O)_pNR_{19}R_{20}$, $NR_{19}S(O)_pR_{21}$, OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, em que p é um ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T_1 e T_2 , localizados nos átomos do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar um cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ou heterociclo condensado; R_{19} , R_{20} , e R_{21} em cada ocorrência, são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) R_{19} e R_{20} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos formam um heteroarilo ou heterociclo; e

R_{21} em cada ocorrência, é seleccionado a partir de alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo.

Compostos mais preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, dentro do âmbito da fórmula (I) são

aqueles em que

R_4 é -AM;

A é uma ligação, -C(O)-, ou -S(O)₂-, ou C₁₋₃alquileno (A é mais preferentemente uma ligação; metileno, ou etileno, especialmente uma ligação);

M é (i) hidrogénio, -NH(aril), C₁₋₆alquilo, C₂₋₄alcenilo, ou -OC₁₋₄alquilo ou (ii) C₃₋₆cicloalquilo, fenilo, fluorenilo, 1-naftilo, ou 2-naftilo, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃; ou (iii) um monocíclico de 5, 6 ou 7 membros ou um anel heterociclo ou heteroarilo bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃ (é mais preferentemente um C₃₋₆cicloalquilo, ou um anel heteroarilo, heteroarilo ou arilo de 5, 6 ou 7 membros, cada anel opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos, T₁, T₂, e/ou T₃, especialmente um anel heteroarilo, heteroarilo ou arilo de 5, 6 ou 7 membros, cada anel opcionalmente substituído por 1 a 2 grupos, T₁ e/ou T₂); e

T₁, T₂, e T₃ são seleccionados independentemente a partir de (i) C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo substituído, C₁₋₄alquiloxi, C₁₋₄alquiloxi substituído, C₁₋₄alquiltio, fenoxi, -NR₁₉R₂₀, halogénio, hidroxí, ciano, SO₃H, COOH, -C(O)(R₁₉), C(O)NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(O)R₂₀, S(O)₂R₂₁, S(O)₂NR₁₉R₂₀ e NR₁₉(C(O)NR₁₉R₂₀); e/ou (ii) fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, furilo, e morfolinilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R₂₂, R₂₃ e/ou R₂₄; e/ou (iii) dois grupos, T₁ e T₂, substituídos nos átomos do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar, um cicloalquilo de cinco a sete membros condensado, um fenilo condensado ou um heterociclo ou heteroarilo de 5 ou 6 membros condensado, cada grupo do qual é opcionalmente

substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; e R_{19} e R_{20} em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, $-(CH_2)_vOH$, e C_{1-4} alquilo; ou (ii) $-(CH_2)_v$ ciclohexilo, $-(CH_2)_v$ fenilo, $-(CH_2)_v$ morfolinilo, $-(CH_2)_v$ piridilo, $-(CH_2)_v$ pirazolilo, $-(CH_2)_v$ ciclopropilo, $-(CH_2)_v$ pirrolidinilo, $-(CH_2)_v$ piperidinilo, $-(CH_2)_v$ furilo, $-(CH_2)_v$ imidazolilo, $-(CH_2)_v$ pirimidinilo, $-(CH_2)_v$ piperazinilo, e $-(CH_2)_v$ piradizinilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; ou R_{19} e R_{20} são tomados juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos para formar um pirrolindilo, morfolinilo, piperidinilo, piradazinilo, ou piperazinilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ;

R_{21} em cada ocorrência é seleccionado a partir de (i) $-(CH_2)_vOH$, e C_{1-4} alquilo; ou (ii) $-(CH_2)_v$ ciclohexilo, $-(CH_2)_v$ fenilo, $-(CH_2)_v$ morfolinilo, $-(CH_2)_v$ piridilo, $-(CH_2)_v$ pirazolilo, $-(CH_2)_v$ ciclopropilo, $-(CH_2)_v$ pirrolidinilo, $-(CH_2)_v$ piperidinilo, $-(CH_2)_v$ furilo, $-(CH_2)_v$ imidazolilo, $-(CH_2)_v$ pirimidinilo, $-(CH_2)_v$ piperazinilo, e $-(CH_2)_v$ piradizinilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ;

R_{22} , R_{23} , e R_{24} em cada ocorrência, são seleccionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquilo, (C_{2-4}) alcenilo, halogénio, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , $=O$, O (C_{1-4} alquil), OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}alquil)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}alquil)$, $NHCO_2(C_{1-4}alquil)$, $-S(C_{1-4}alquil)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}alquil)$, $N(C_{1-4}alquil)_2$, $N(C_{1-4}alquil)_3^+$, $SO_2(C_{1-4}alquil)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)NH(alquil)$, $C(=O)(C_{1-4}alquilen)N(C_{1-4}alquil)_2$, e opcionalmente substituído fenilo; e v é 0, 1, 2, ou 3.

Outros compostos mais preferidos, incluindo

enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, dentro do âmbito da fórmula (I) são aqueles em que

A é uma ligação, metileno, ou etileno;

M é hidrogénio, metoxi, fenilo, fluorenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, etilo, n-propenilo, isopentilo, n-propilo, n-butilo, pirazolilo, ou piri- midinilo, cada grupo opcionalmente substituído por um a dois grupos seleccionados a partir de T₁ e T₂; e T₁ e T₂ são independentemente seleccionados a partir de etoxi, metoxi, metilo, n- butoxi, fenilo, benziloxi, dimetilamino, cloro, iodo, trifluorometilo, flúor, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, N-metil-N-(piridiniletil)amido, etiltetrazol, fenoxi, clorofenilo, metilfenilo, benzilo, morfolinilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, etilo, isopropoxi, n-propoxi, metiltio, ciclohexilo, t-butilo, trifluorometoxi, amino, triazolilo, dicloroimidazolilo, dimetilpirazolilo, metiltriazolilo, metilimidazolilo, metiltiazolilo, metilfurilo, N,N-dimetilamido, fenilsulfonilo, morfolinilsulfonilo, pirrolidinilsulfonilo, N,N-dietilamido, N-metilamido, N-metilsulfonamido, N-metilsulfonamido, metanossulfonamido, N,N-dimetilsulfonamido, N, N- dietilsulfonamido, N-propilsulfonamido, N-etilsulfonamido, N-metilsulfonamido, sulfonamido, aminometilo, amido, N-(furilmetil)amido, N-(imidazolilmetil)amido; N-(piridilmetil)amido, (fenilpiperidinil)carbonilo, piperi- dinilcarbonilo, N-benzilamido, N-metoxifenilamido, N-fenilamido, N-(hidroxietil)amido, 1-morfolinilcarbonilo, N-(piridinil)amido, N- (piridinilmetil)amido, N-(piridiniletil)amido, N,N-dietilamido, N-ciclopropilamido, N-(ciclohexilmetil)amido, N-(ciclohexil)amido N- (metilpirazolil)amido, N-((oxopirrolidinil)propil)amido, 3-fenilureia, e 1-

(fluorofenil)-N-metil-oxo-di-hidropiridina-3-carboxamido; ou T_1 e T_2 substituídos em átomos adjacentes de M combinam-se com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel condensado desse modo formando um sistema de anel seleccionado a partir de indolilo, metilbenzotiazolilo, naftilo, metilindolilo, tetrahydroquinolinilo, fluorenilo, quinolinilo, e dihidroindazol-ona-ilo.

Outros compostos preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, dentro do âmbito da fórmula (I) são aqueles em que

Y é hidrogénio, halogénio, OR_8 , ou NR_6R_7 (Y é mais preferivelmente NR_6R_7);

R_6 é seleccionado a partir de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído por um a três grupos seleccionados a partir de halogénio, C_{1-4} alquilo, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alcoxi, e OH (R_6 é mais preferivelmente hidrogénio ou C_{1-4} alquilo);

R_7 e R_8 são independentemente seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 (R_7 é mais preferivelmente C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, ou um heterociclo de 5, 6, ou 7 membros, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

R_8 é mais preferivelmente C_{3-6} cicloalquilo, especialmente ciclohexilo substituído por C_{1-4} alquilo, amino, amino substituído por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo substituído, furilo, ou piperidinilo);

ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de azoto ao qual eles são ligados formam um anel heteroarilo ou heterociclo (mais preferivelmente anéis de 5, 6 ou 7 membros), cada anel é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

T_4 , T_5 e T_6 são independentemente seleccionados a partir de (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SR_{19} , OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo; e/ou (ii) dois grupos, T_4 e T_5 , substituídos em átomos de anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos de anel aos quais eles são ligados para formar um cicloalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo fundida (T_4 , T_5 e T_6 são mais preferivelmente C_{1-4} alquilo, e $NR_{19}R_{20}$); e R_{19} e R_{20} , em cada ocorrência, são independentemente seleccionados a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) R_{19} com R_{20} juntamente com o átomo de azoto ao qual eles são ambos ligados combinam-se para formar um heteroarilo ou heterociclo.

Outros compostos mais preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, dentro do âmbito da fórmula (I) são aqueles em que Y seja NR_6R_7 ;

R_6 é seleccionado a partir de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo (R_6 é mais preferivelmente hidrogénio);

R_7 é seleccionado a partir de C_{1-4} alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, pirrolidinilo, e piperidinilo, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 (R_7 é mais preferivelmente ciclohexilo e biciclo[2.2.2]octilo, cada grupo substituído por um grupo, T_4);

ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de azoto ao qual eles são ligados formam piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, ou diazepanilo, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 (mais preferivelmente R_6 e R_7 são tomados

juntamente com o átomo de azoto ao qual eles são ambos ligados formam um anel piperidinilo não substituído); e T_4 , T_5 , e T_6 são independentemente seleccionados a partir de (i) C_{1-4} alquilo, OH, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquilo), furilo, e $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, e NH (pirimidinil) em que o pirimidinilo é substituído por halogénio; ou (ii) C_{1-4} alquilo substituído por ciclohexilo ou OH, em que o ciclohexilo é substituído por NH_2 . (mais preferivelmente T_4 , T_5 , e T_6 são seleccionados a partir de NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquilo), e (4- NH_2 -ciclohexil)metilo).

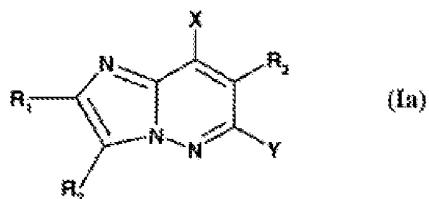
Ainda outros compostos preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, dentro do âmbito da fórmula (I) são aqueles em que

R_6 é hidrogénio;

R_7 é metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octano, pirrolidinilo, ou piperidinilo, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído por T_4 seleccionado a partir de amino, metilo, aminociclohexilmetilo, dimetilamino, furilo, etilamino, metilamino, piperidinilo, e (cloropirimidinil)amino; ou

R_6 e R_7 juntamente com o átomo de azoto ao qual eles são ligados formam um anel piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, e diazepanilo, cada anel opcionalmente substituído por T_4 seleccionado a partir de amino, hidroxietilo, aminopirrolidinilo, e metilo.

Outros compostos preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, são aqueles dentro do âmbito da fórmula (I) (acima) que tem a fórmula (Ia), em que:



ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

X é NR_4R_5 ;

Y é hidrogénio, halogénio, OR_8 , ou NR_6R_7 (Y é mais preferentemente NR_6R_7);

R_1 e R_2 são seleccionados independentemente a partir de hidrogénio, halogénio, OR_{10} , ciano, C_{1-4} alquilo, CO_2R_{10} , e $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_3 é seleccionado a partir de (i) hidrogénio, halogénio, nitro, ciano, OR_{10} , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, CO_2R_{10} , e $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, (ii) C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo substituído, cicloalquilo, arilo, e heteroarilo;

R_4 é -AM;

R_5 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

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

A é uma ligação, C_{1-3} alquileno, C_{2-4} alquenileno, C_{2-4} alquinileno, $-\text{C}(\text{O})-$, ou $-\text{SO}_2-$;

M é (i) hidrogénio, $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, alquilo, alcoxi, ou alcenilo; ou (ii) cicloalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;

R_6 é seleccionado a partir de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído por um a três grupos seleccionados a partir de halogénio, C_{1-4} alquilo, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alcoxi, e OH;

R_7 e R_8 são seleccionados independentemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 (R_8 é preferentemente C_{3-6} cicloalquilo, especialmente ciclohexilo opcionalmente substituído por NH_2 , $NH(C_{1-4}alquil)$, e $(4-NH_2-ciclohexil)metilo$);

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

R_{10} e R_{11} em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, C_{1-4} alquilo, e C_{1-4} alquilo substituído; ou (ii) R_{10} e R_{11} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos combinam para formar um heterociclo ou heteroarilo de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído;

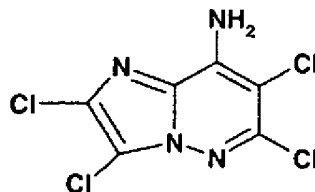
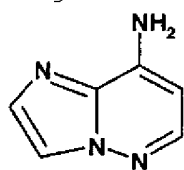
R_{15} e R_{16} são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos R_{15} é tomado juntamente com R_{16} para formar um heteroarilo ou heterociclo; T_1 , T_2 , e T_3 são seleccionados independentemente a partir de (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SO_3H , SR_{19} , $S(O)_pR_{21}$, $S(O)_pNR_{19}R_{20}$, $NR_{19}S(O)_pR_{21}$, OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, em que p é um ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T_1 e T_2 , localizados nos átomos do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar um cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ou heterociclo condensado;

T_4 , T_5 e T_6 são seleccionados independentemente a partir de (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SR_{19} , OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo; e/ou (ii) dois grupos, T_4 e T_5 , substituídos nos átomos do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar um ciclalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo condensado; e

R_{19} e R_{20} em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) R_{19} e R_{20} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heteroarilo ou heterociclo; e R_{21} , em cada ocorrência, é seleccionado a partir de alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo;

com as seguintes condições:

- (1) se X for $NH(Me)$, $N(Me)_2$, NH (fenilo não substituído), ou $NHNH_2$, então Y é diferente de hidrogénio ou halogénio; e
- (2) os seguintes compostos são excluídos:



Particularmente compostos preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, são aqueles dentro do âmbito da fórmula (I) (acima) que tem a fórmula (Ia), em que:

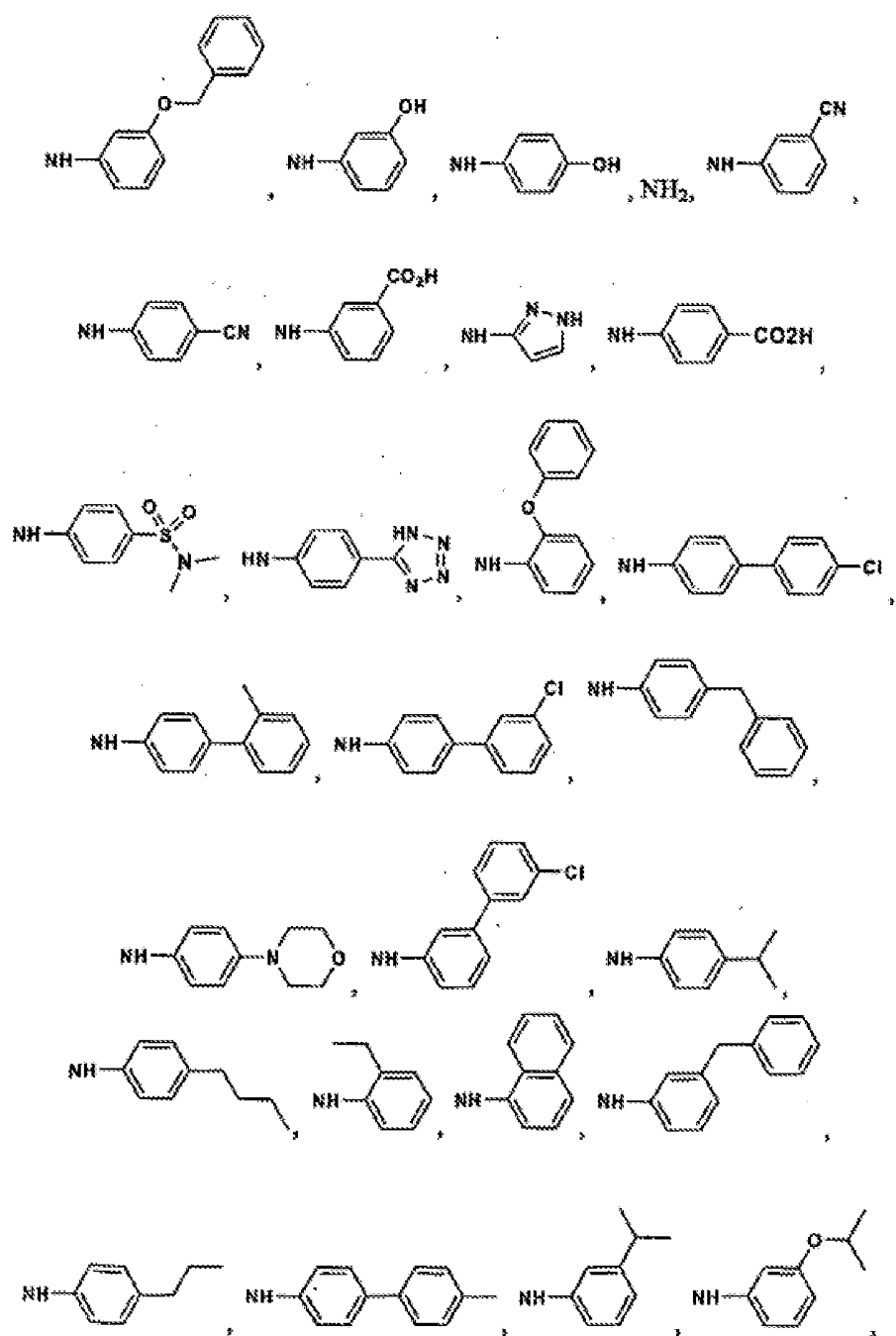
R_1 e R_2 são seleccionados independentemente a partir de

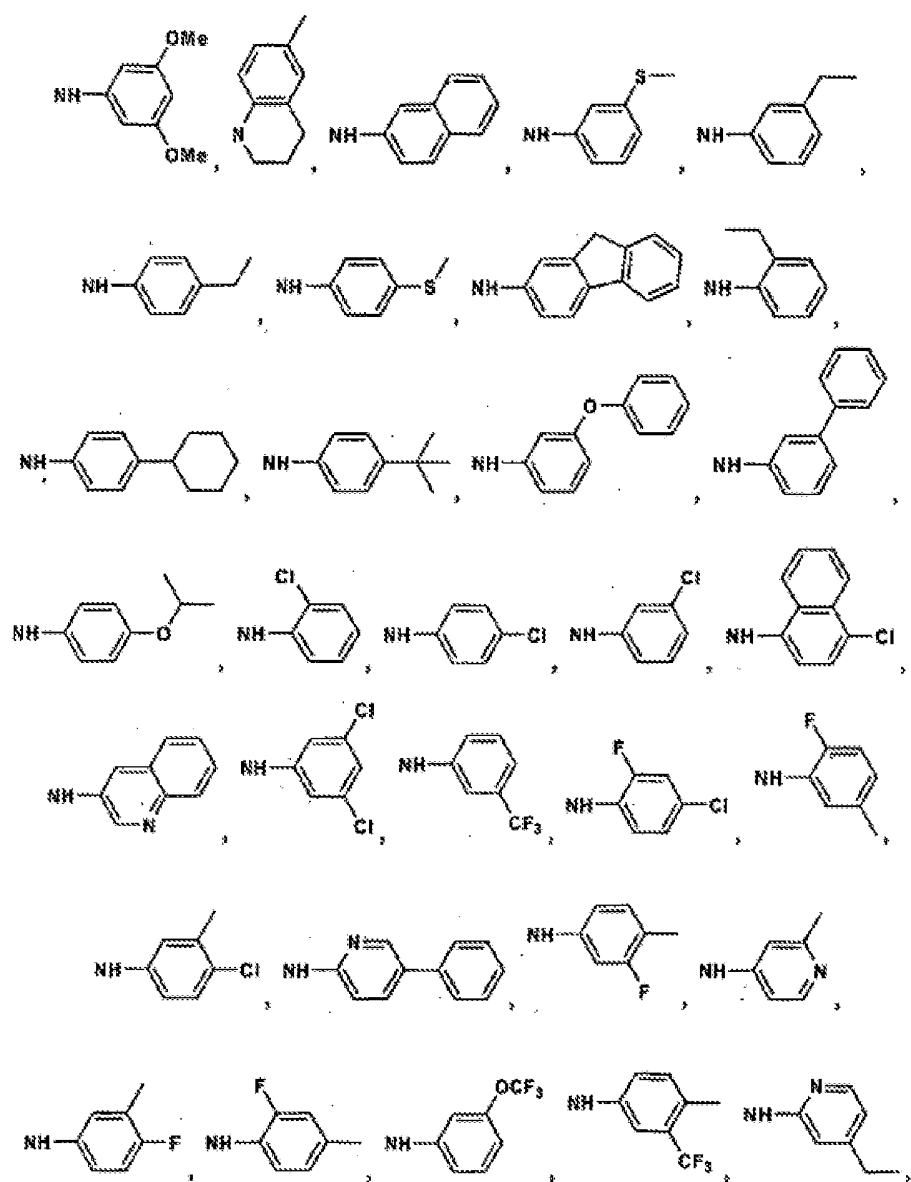
hidrogénio, halogénio, OR_{10} , ciano, C_{1-4} alquilo, CO_2R_{10} , e $-C(O)NR_{10}R_{11}$ (grupos R_1 mais preferidos são seleccionados a partir de hidrogénio e C_{1-4} alquilo, especialmente hidrogénio e metilo; grupos R_2 mais preferidos são seleccionados a partir de hidrogénio, halogénio, ciano, nitro, alquioxo, hidroxilo, $C(O)NH_2$ e amido substituído (N, N-disubstituído por (i) um hidrogénio e/ou (ii) um a dois grupos seleccionados a partir de alquilo, alcenilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, benzilo, feniletilo, naftilo, um heterociclo de quatro a sete membros, e um heteroarilo cinco a seis membros; ou (iii) quando ligados ao mesmo átomo de azoto dois grupos podem unir-se para formar um heterociclo ou heteroarilo); R_2 é especialmente hidrogénio, ciano, flúor, ou $C(O)NH_2$).

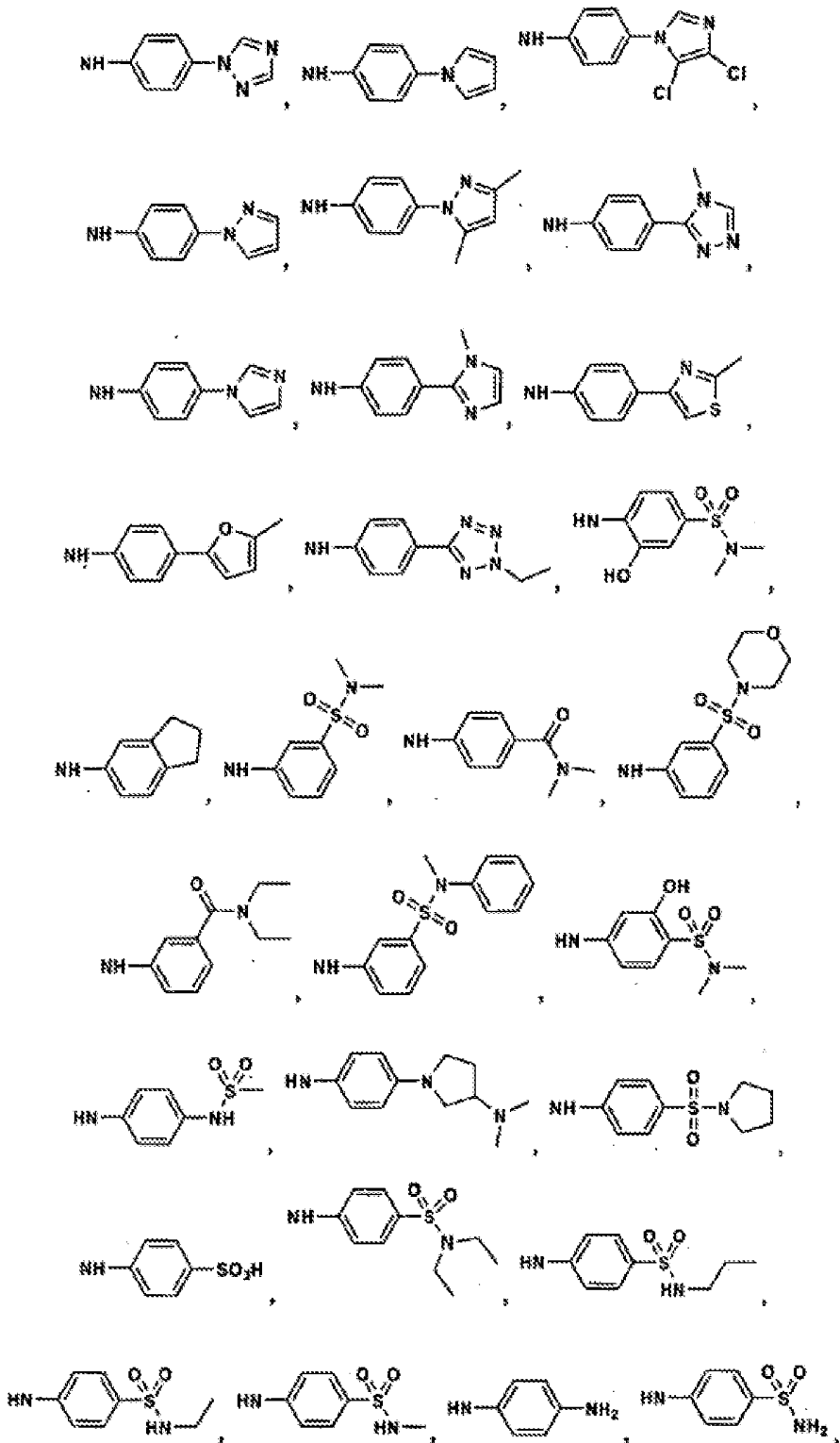
R_3 é seleccionado a partir de (i) hidrogénio, halogénio, nitro, ciano, OR_{10} , $NR_{10}R_{11}$, CO_2R_{10} , e $C(=O)R_{10}$; ou (ii) C_{1-4} alquilo, cicloalquilo, arilo, e heteroarilo, cada grupo dos quais é opcionalmente substituído (grupos R_3 mais preferidos: hidrogénio, halogénio, C_{1-4} alquilo, e arilo, especialmente: hidrogénio, cloro, metilo, etilo, isopropilo, e fenilo); e

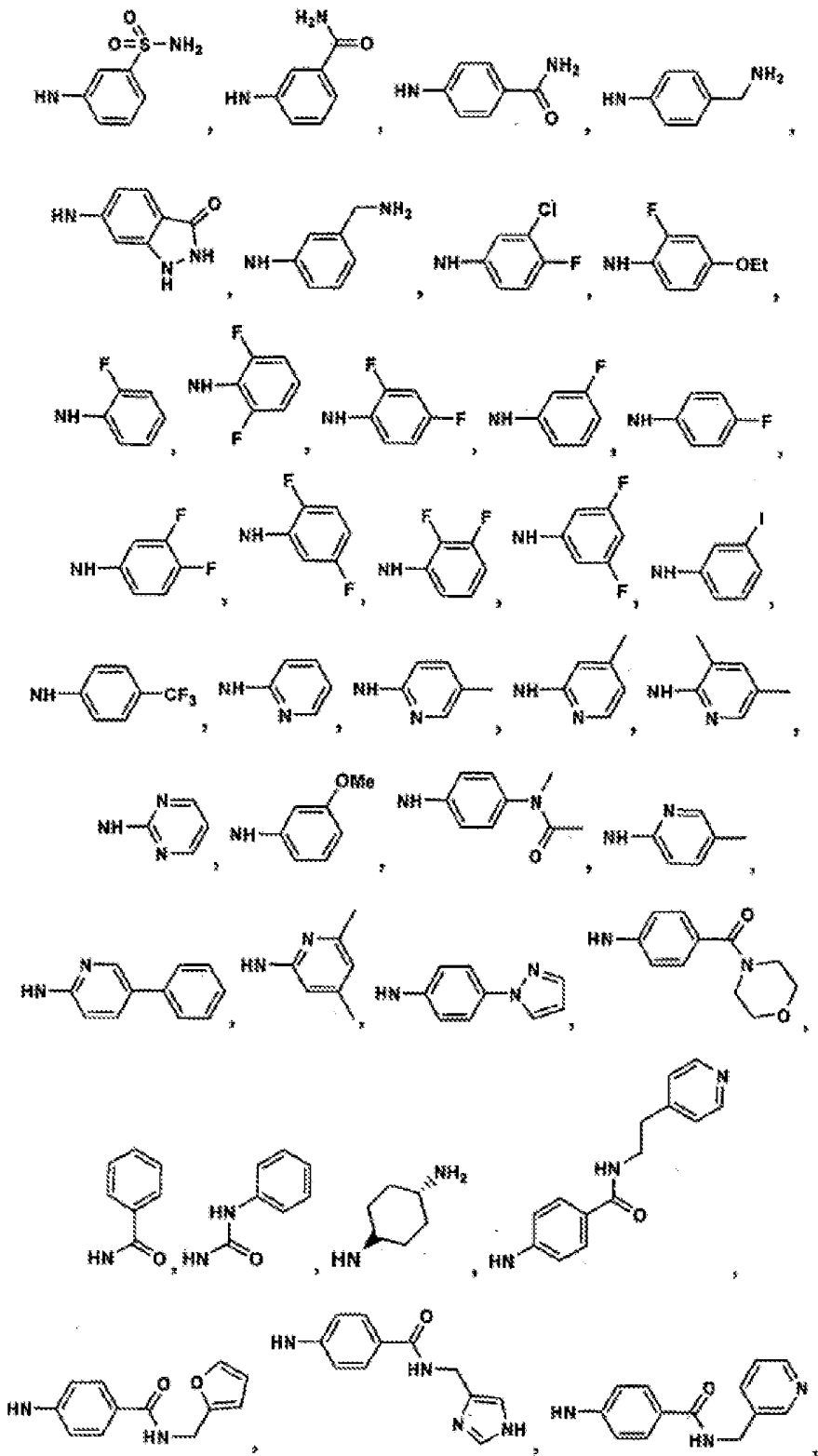
R_{10} e R_{11} são independentemente seleccionados a partir de (i) hidrogénio, C_{1-4} alquilo, e C_{1-4} alquilo substituído (substituições preferidas: um a três grupos independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, halogénio, nitro, ciano, OH, fenilo, e OC_{1-4} alquilo); ou (ii) R_{10} e R_{11} juntamente com o átomo de azoto ao qual eles são ambos ligados combinam-se para formar um heteroarilo ou heterociclo opcionalmente substituído 5, 6, ou 7 membros.

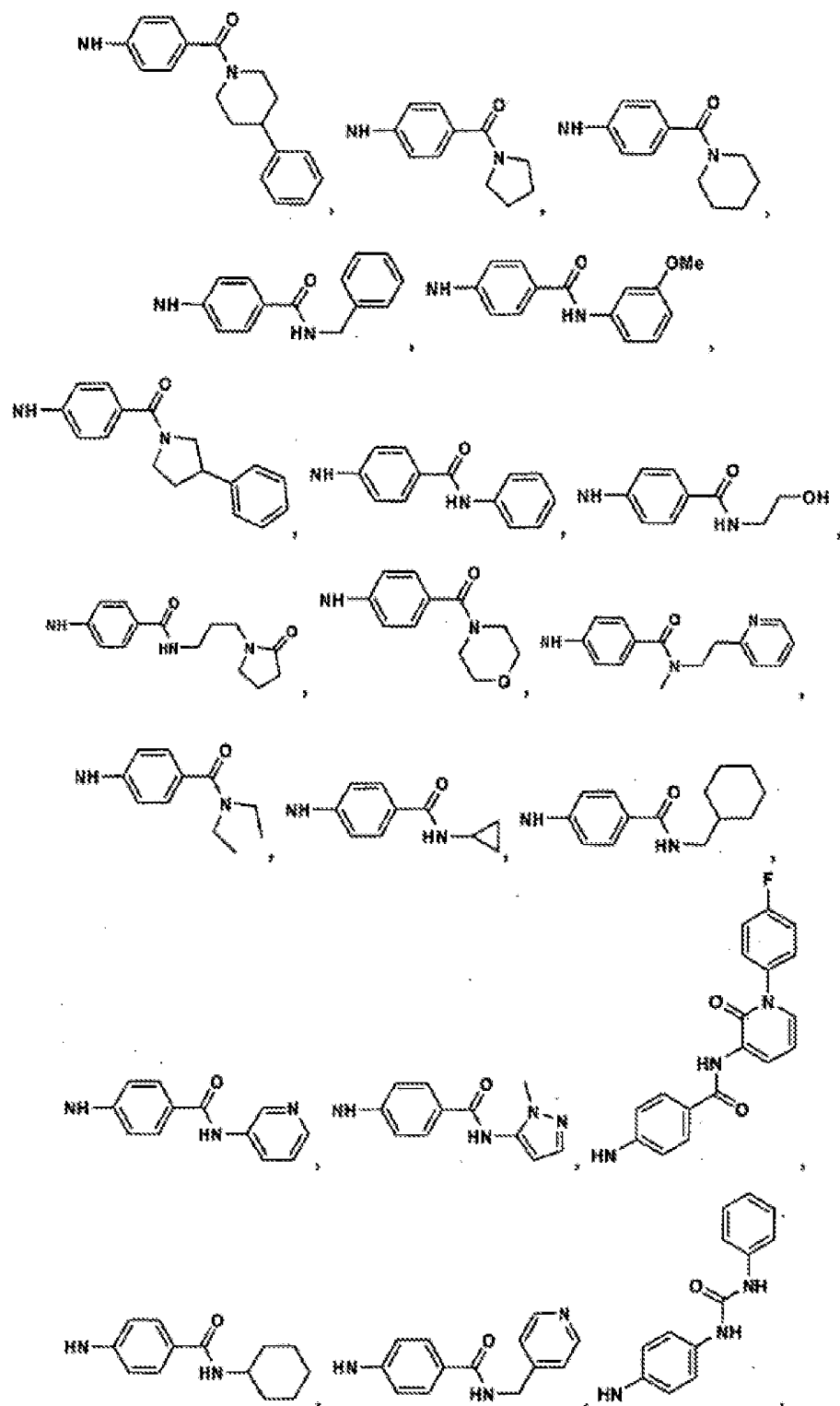
Compostos ainda mais particularmente preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, são aqueles dentro do âmbito da fórmula (I) (acima) que tem a fórmula (Ia), em que NR_4R_5 é seleccionado de:

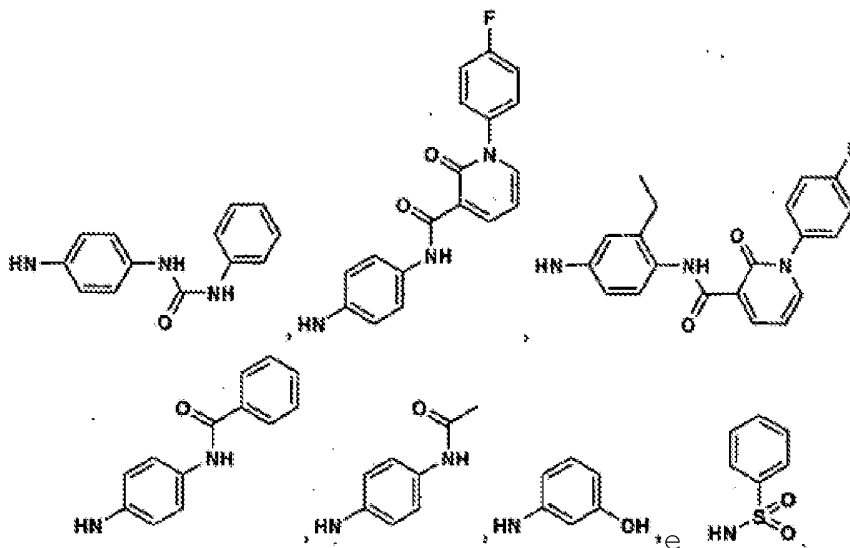




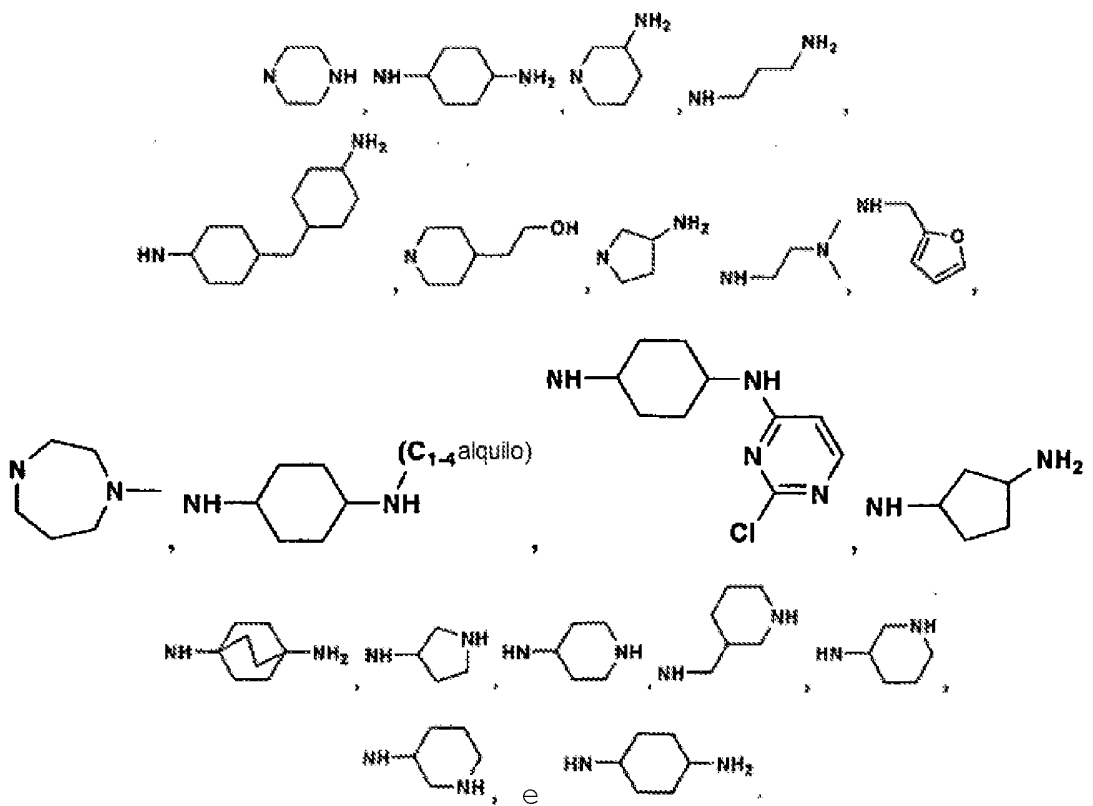








Compostos alternativos ainda mais particularmente preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, são aqueles dentro do âmbito da fórmula (I) em que NR_6R_7 é seleccionado de: $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$,

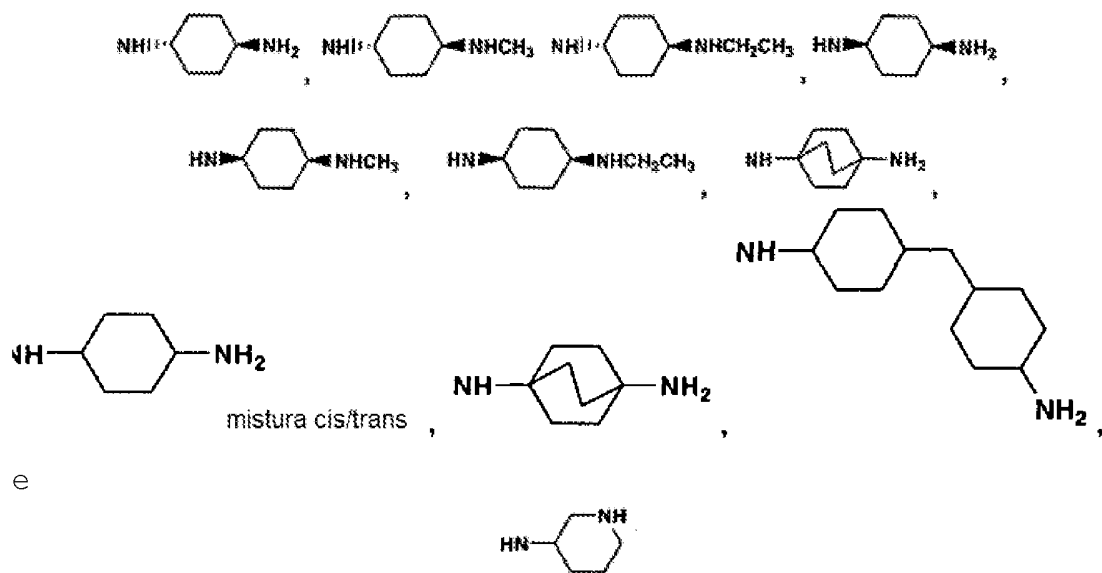


Outros compostos preferidos dentro do âmbito da fórmula (I), ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos em que:

R₄ é seleccionado a partir de uma C₃₋₆cicloalquilo, um heteroarilo, arilo de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heteroarilo opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos seleccionados a partir de T₁, T₂, e T₃. (Mais preferivelmente, R₄ é seleccionado a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo, e piperidinilo, cada grupo opcionalmente substituído por 1 a 2 grupos, T₁ e/ou T₂. T₁ e/ou T₂ são preferivelmente seleccionados a partir de etoxi, metoxi, metilo, etilo, n-butoxi, fenilo, benziloxi, dimetilamino, cloro, iodo, trifluorometilo, flúor, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, N-metil-N-(piridiniletil)amido, etiltetrazol, fenoxi, clorofenilo, metilfenilo, benzilo, morfolinilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, etilo, isopropoxi, n-propoxi, metiltio, ciclohexilo, t-butilo, cloro, trifluorometoxi, amino, triazolilo, dicloroimidazolilo, dimetilpirazolilo, metiltriazolilo, metilimidazolilo, metiltiazolilo, metilfurilo, N,N-dimetilamido, morfolinilsulfonilo, pirrolidinilsulfonilo, N,N-dietilamido, N-metilamido, N-metilsulfonamido, N-metilsulfonamido, meta-nossulfonamido, N,N-dimetilsulfonamido, N, N-dietilsulfonamido, N-propilsulfonamido, N-etilsulfonamido, N-metilsulfonamido, sulfonamido, aminometilo, amido, N-(furilmetil)amido, N-(imidazolilmetil)amido; N-(piridilmetil)amido, (fenilpiperidinil)carbonilo, piperidinilcarbonilo, N-benzilamido, N-metoxifenilamido, N-fenilamido, N-(hidroxietil)amido, 1-morfolinilcarbonilo, N-(piridinil)amido, N-(piridinilmetil)amido, N-(piridiniletil)amido, N,N-dietilamido, N-ciclopropilamido, N-(ciclohexilmetil)amido, N-(ciclohexil)amido N-(metilpirazolil)amido, N-

((oxopirrolidinil)propil)amido, fenilureia, e 1-(fluorofenil)-N-metil-oxo-dihidropiridina-3-carboxamido); ou T₁ e T₂ localizados em átomos adjacentes de M juntamente com os átomos aos quais eles são ligados combinam-se para formar um anel condensado desse modo formando um sistema de anel condensado seleccionado a partir de indolilo, metilbenzotiazolilo, naftilo, metilindolilo, tetrahydroquinolinilo, fluorenilo, quinolinilo, e dihidroindazol-ona-ilo.

Ainda outros compostos preferidos, incluindo enantiómeros, diastereómeros, um sal farmaceuticamente aceitável, ou hidrato dos mesmos, são aqueles dentro do âmbito da fórmula (I) em que NR₆R₇ é seleccionado de:

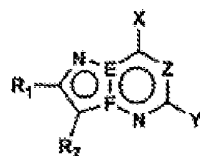


Todos os aspectos dos compostos preferidos, incluindo definições variáveis individuais, podem ser combinados com outros aspectos para formar outros compostos preferidos.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

Compostos da presente invenção podem ser preparados pelos processos exemplares descritos nos seguintes esquemas de reacção, A a E. Procedimentos e reagentes exemplares para estas reacções aparecem a seguir. Materiais de partida estão comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente

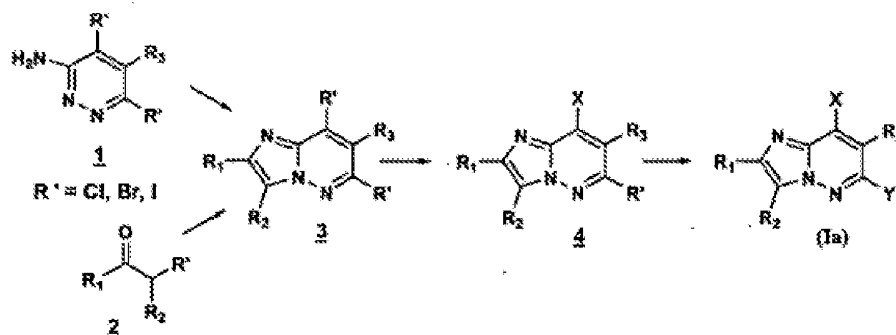
preparados pelo perito na especialidade. Modificações podem ser feitas aos métodos de esquemas pelo perito na especialidade usando-se métodos conhecidos. Para todos dos esquemas, os grupos R_1 , R_2 , são como descritos no presente documento para um composto de Fórmula (I), a menos que de outro modo indicado. Grupos geralmente designados como R' , R'' , Z , P' e P'' bem como solventes, temperaturas, pressões, materiais de partida (que tem substituintes desejados), e outras condições de reacção apropriadas, podem ser facilmente seleccionados pelo perito na especialidade. É antecipado que, onde possível, os procedimentos nos esquemas de reacção descritos abaixo podem também ser elaborados pelo perito na especialidade



(I).

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

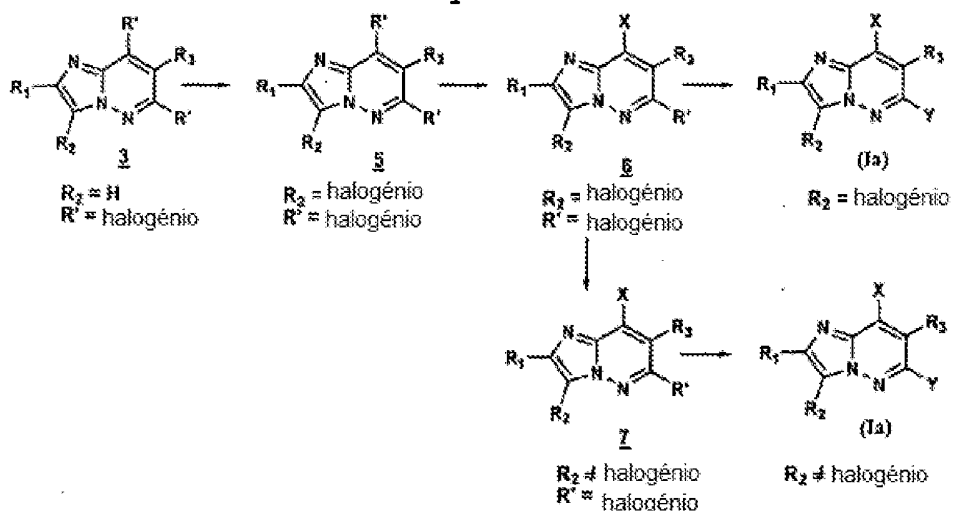
Esquema A



3-amino-4,6-di-halopiridazinas 1 facilmente preparadas são condensadas com 2-haloaldeídos ou 2-halocetonas 2 comercialmente disponíveis ou facilmente preparados ou seus equivalentes para fornecer 6,8-dihaloimidazo[1,2-b]piridazinas 3 num solvente alcoólico (tal como etanol). A reacção de 3 com uma amina num solvente adequado (tal como

N- metilpirrolidinona ou álcoois) na presença de uma base adequada (tal como trietilamina ou carbonato de cézio) fornece 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas 4. Alternativamente, a reacção de 3 com nucleófilos não reativos (tal como anilinas deficientes de electrão) num solvente adequado (tal como dimetilformamida ou tetrahydrofurano) com uma base adequada (tal como hidreto de sódio) pode fornecer compostos que têm a Fórmula 4. Reacção de 6- haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas 4 com nucleófilos (tal como aminas) fornece imidazo[1,2-*b*]piridazinas (1a) sob condições puras ou num solvente (tal como N-metilpirrolidinona) na presença de uma base adequada (tal como carbonato de cézio).

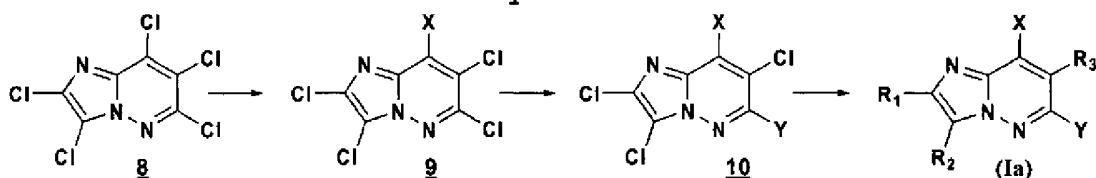
Esquema B



Os compostos que têm a Fórmula (1a) podem também ser obtidos por meio de tratamento de 6,8-di-haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas 3 preparadas como descrito no Esquema A com agentes de halogenação (tal como NBS, NCS, NIS, selectflúor) num solvente adequado (tal como clorofórmio ou acetonitrilo) para fornecer as 3,6,8-tri-haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas correspondentes 5. A reacção de 5 com uma amina num solvente adequado (tal como N-metilpirrolidinona ou álcoois) na presença de uma base adequada (tal como trietilamina ou carbonato de cézio) fornece 3,6-di-

haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas 6. Alternativamente, a reacção de 5 com nucleófilos não reactivos (tal como anilinas deficientes de electrão) num solvente adequado (tal como dimetilformamida ou tetrahydrofurano) com uma base adequada (tal como hidreto de sódio) pode fornecer compostos que têm a Fórmula 6. A reacção de 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas tais como 6 com aminas fornece imidazo[1,2-*b*]piridazinas (1a) sob condições puras ou num solvente (tal como N-metilpirrolidinona, dioxano) na presença de uma base adequada (tal como carbonato de cézio) com ou sem um catalisador (tal como acetato de paládio). Alternativamente, a posição 3 de 3,6-di-haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas 6 pode ser facilmente convertida pelo perito na especialidade empregando-se um dos muitos procedimentos de conversão de haletos de arilo em outros grupos funcionais para fornecer de 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas tais como 7 em que R₂ é diferente de halogénio. A funcionalidade novamente introduzida em R₂ pode ser também elaborada por métodos conhecidos para preparar análogos adicionais. A reacção de 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazinas tais como 7 com nucleófilos (tal como aminas ou álcoois) fornece imidazo[1,2-*b*]piridazinas (1a) sob condições puras ou num solvente (tal como N-metilpirrolidinona, dioxano) na presença de uma base adequada (tal como carbonato de cézio) com ou sem um catalisador (tal como acetato de paládio).

Esquema C



Os compostos que têm a Fórmula (1a) podem também ser obtidos por meio de tratamento de imidazo[1,2-*b*]piridazina 8 com nucleófilos (tal como aminas) num solvente adequado (tal como etanol) com uma base adequada (tal como

trietilamina) para fornecer imidazo[1,2-*b*]piridazinas 9. Veja-se, por exemplo, *Synthesis* Vol. 8 (1971) nas páginas 424. Reacção de imidazo[1,2-*b*]piridazinas 9 com nucleófilos (tal como aminas) fornece imidazo[1,2-*b*]piridazinas 7. O tratamento de imidazo[1,2-*b*]piridazinas 10 com um catalisador adequado (tal como óxido de platina) num solvente adequado (tal como etanol) sob pressão de hidrogénio (tal como 3,86 kg/cm¹ (55 psi) fornece imidazo[1,2-*b*]piridazinas (1a) em que R₁, R₂, e R₃ são independentemente seleccionados a partir de H e Cl.

UTILIDADE

Os compostos sob condições puras da invenção modulam a actividade quinase, incluindo a modulação de quinase-2 MAPKAP (MK2). Outros tipos de actividade de quinase podem ser modulados pelos compostos da invenção incluindo, porém não são limitados a AKT₁, AKT₂, AKT₃, DMPK1, MRCKA, GPRK4, GPRK5, GPRK6, NDR₂, PKACA, PKACB, PRKX, PKACA, PDK1, PKCA PKCD, PKCT, PKCH, PKCI, PKCZ, PKG1, PKG2, PKN2, MSK1, MSK2, RSK1, RSK2, RSK4, YANK2, YANK3, ADCK3, ADCK4, CAMK1A, CAMK1D, CAMK1G, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, CAMK2G, AMPKA1, AMPKA2, BRSK2, LKB1, MARK1, MARK2, MARK4, QIK, STK33, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2, DCAMKL3, MNK2, SKMLCK, PHKG1, PHKG2, PIM1, PIM2, CK1A2, CK1D, CK1E, CK1G1, CK1G2, CDK2, CDK2, CDK5, CDK5, PCTAIRE1, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, GSK3A, GSK3B, GSK3B, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3, NLK, P38A, P38B, P38G, SRPK1, AURA.AURB, AURC, CAMKK1, CAMKK2, CK2A1, CK2A2, IKKB, AAK1, BIKE, GAK, MPSK1, NEK2, NEK6, NEK7, NEK9, GCN2, PLK1, PLK3, PLK4, TLK1, TLK2, TTK, FUSED, ULK3, MYT₁, MAP3K4, MAP3K5, HPK1, KHS1, KHS2, ZC₁/HGK, ZC₂/TNIK, MST₁, MST₂, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, LOK, SLK, MST₃, MST₄, YSK1, ABL, ARG, ACK, TNK1, ALK, LTK, AXL, MER, TYR₀₃, CSK, DDR₂, EGFR, HER₂/ERBB2, HER₄/ERBB4, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, FAK, PYK2, FER, FES, FGFR₁, FGFR₂, FGFR₃, FGFR₄, IGF1R, INSR, IRR, IGF1R, INSR, JAK1, JAK2,

TYK2, JAK2, MET, MUSK, FLT₃, FMS, KIT, PDGFRA, PDGFRB, FLT₃, RET, ROS, BLK, BRK, FGR, FRK, FYN, HCK, LCK, LYN, SRC, YES, LCK, SYK, ZAP70, BMX, BTK, ITK, TXK, TIE2, TRKA, TRKB, TRKC, TRKA, TRKB, FLT₁, FLT₄, KDR, LIMK1, LIMK2, TESK1, HH498, MLK3, BRAF, BRAF, RAF1, RIPK2, ALK1, ALK2, ALK4, BMPR_{1A}, TGF- BR₁, ACTR₂, ACTR_{2B}, e mutantes dos mesmos.

Consequentemente, os compostos de fórmula (I) têm utilidade no tratamento de condições associadas à modulação de actividade de quinase, e particularmente a inibição selectiva de actividade de MK2. Tais condições incluem doenças em que os níveis de citocina são modulados como uma consequência de sinalização intracelular por meio da via p38, com MK2 como o substrato de quinase a jusante, e em particular, doenças que são associadas a uma surperprodução de citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ e TNF- α . Como são usados no presente documento, os termos "tratar" ou "tratamento" abrangem qualquer uma das duas ou ambas as medidas responsivas e de profilaxia, por exemplo, medidas designadas para inibir ou retardar o início da doença ou distúrbio, obtiveram uma redução total ou parcial dos sintomas ou estado de doença, e/ou para aliviar, melhorar, reduzir, ou curar a doença ou distúrbio e/ou seus sintomas.

Em vista de sua actividade como inibidores selectivos de MK2, os compostos de fórmula (I) são úteis no tratamento de condições associadas à citocina incluindo, porém não são limitados a, doenças inflamatórias tais como doença de Crohn e colite ulcerativa, asma, doença do enxerto versus hospedeiro, doença pulmonária obstrutiva crónica; doenças auto-imunes tais como doença de Graves, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, psoríase; distúrbios ósseos destrutivos tais como doença de absorção óssea, osteoartrite, osteoporose, distúrbio ósseo relacionado com mieloma múltiplo; distúrbios proliferativos tais como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica;

distúrbios angiogénicos tais como distúrbios angiogénicos incluindo tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis; doenças infecciosas tais como sepsis, choque séptico, e Shigelose; doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais ou doenças neurodegenerativas causadas por lesão traumática, doenças oncológicas e virais tais como melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, e infecção por VIH e rinite CMV, SIDA, respectivamente.

Mais particularmente, as condições ou doenças específicas que podem ser tratadas com os compostos invenção incluem, sem limitação, pancreatite (aguda e crónica), asma, alergias, síndrome de angústia respiratória do adulto, doença pulmonar obstrutiva crónica, glomerulonefrite, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroidite crónica, doença de Graves, gastrite auto-imune, diabetes, anemia hemolítica auto-imune, neutropenia auto-imune, trombocitopenia, dermatite atópica, hepatite activa crónica, miastenia grave, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase, doença do enxerto versus hospedeiro, reacção inflamatória induzida por endotoxina, tuberculose, aterosclerose, degeneração muscular, caquexia, artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite de rubéola, sinovite aguda, doença de célula β pancreática; doenças caracterizadas por infiltração de neutrófilo maciço; espondilite reumatóide, artrite gotosa e outras condições artríticas, malária cerebral, doença inflamatória pulmonar crónica, silicose, sarcoidose pulmonar, doença de absorção óssea, rejeição a aloenxertos, febre e mialgias devido à infecção, caquexia secundária à infecção, formação de mielóide, formação de tecido cicatricial, colite ulcerativa, pirese, influenza, osteoporose, osteoartrite,

leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastática, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, sepse, choque séptico, e Shigelose; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais ou doenças neurodegenerativas causadas por lesão traumática; distúrbios angiogénicos incluindo tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis; doenças virais incluindo infecção por hepatite aguda (incluindo hepatite A, hepatite B e hepatite C), Infecção por VIH e Rinite CMV, SIDA, ARC ou malignidade, e herpes; acidente vascular cerebral, isquemia miocárdica, isquemia em acidente vascular cerebral e ataques cardíacos, hipoxia de órgão, hiperplasia vascular, dano de reperfusão cardíaca e renal, trombose, hipertrofia cardíaca, agregação de plaqueta induzida por trombina, síndrome de choque tóxico e/ou endotoxemia, condições associadas com prostaglandina endoperoxidase sintase-2, e pênfigo vulgar. Métodos preferidos de tratamento são aqueles em que a condição é seleccionada de doença de Crohn e colite ulcerativa, rejeição a aloenxerto, artrite reumatóide, psoríase, espondilite anquilosante, artrite psoriática, e pênfigo vulgar. Métodos alternativamente preferidos de tratamento são aqueles em que a condição é seleccionada dano de reperfusão de isquemia, incluindo danos de reperfusões de isquemia cerebral que surgem de acidente cerebral e danos de reperfusão de isquemia cardíaca que surgem de enfarte do miocárdio. Outro método preferido de tratamento é aquele em que a condição é mieloma múltiplo.

Além disso, os inibidores de MK2 da presente invenção inibem a expressão de proteínas pró-inflamatórias induzíveis tais como prostaglandina endoperoxidase sintase-2 (PGHS-2), também referido como ciclooxigenase-2 (COX-2). Consequentemente, condições associadas com MK2 adicionais incluem edema, analgesia, febre e dor, tal como dor neuromuscular, cefaleia, dor causada por cancro, dor dental

e dor de artrite. Os compostos invenção também podem ser usados para tratar infecções virais veterinárias, tais como infecções por lentivírus, incluindo, porém não são limitados a vírus da anemia infecciosa equina; ou infecções por retrovírus, incluindo vírus da imunodeficiência felina, vírus da imunodeficiência bovina, e vírus da imunodeficiência canina.

Quando os termos "condição associada com MK2" ou "doença ou distúrbio associado com MK2" são usados no presente documento, cada um destina-se a abranger todas as condições identificadas acima como se repetidas em comprimento, bem como qualquer outra condição que é afectada por actividade de Mk2 quinase.

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

Os métodos de tratamento de condições associadas com MK2 quinase podem compreender administrar compostos de fórmula (I) sozinhos ou em combinação com um ao outro e/ou outros agentes terapêuticos adequados úteis no tratamento de tais condições. Consequentemente, "quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se também incluir uma quantidade da combinação de compostos reivindicados que é eficaz para inibir MK2. A combinação de compostos é preferivelmente uma combinação sinérgica. Sinergia, como descrito, por exemplo, por Chou e Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, ocorre quando o efeito (neste caso, a inibição de P2Y₁) dos compostos quando administrado em combinação é maior do que o efeito aditivo dos compostos quando administrados sozinhos como um agente simples. Em

geral, um efeito sinérgico é mais claramente demonstrado em concentrações sub-ótimas dos compostos. A sinergia pode ser em termos de baixa citotoxicidade, efeito antitrombótico aumentado, ou algum outro efeito sinérgico de uma combinação comparada com os componentes individuais.

Exemplares de tais outros agentes terapêuticos incluem corticosteróides, rolipram, calfostina, fármacos anti-inflamatórios de citocina supressora (CSAIDs), imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4-substituídas como foram descritos na Patente dos Estados Unidos N° 4.200.750; interleucina-10, glucocorticóides, salicilatos, óxido nítrico, e outros imunossupressores; inibidores de translocação nuclear, tal como deoxispergualina (DSG); fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) tal como ibuprofen, celecoxib e rofecoxib; esteróides tais como prednisona ou dexametasona; agentes antivirais tais como abacavir; agentes antiproliferativos tais como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tais como azatiprina e ciclofosfamida; inibidores de TNF- α tal como tenidap, anticorpos anti-TNF ou receptor de TNF solúvel, e rapamicina (sirolimus ou Rapamune) ou derivados dos mesmos.

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

As composições inventivas podem conter outros agentes

terapêuticos como foi descrito acima e podem ser formulados, por exemplo, utilizando-se diluentes ou veículos sólidos ou líquidos convencionais, bem como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejado (por exemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acordo com as técnicas tais como aquelas bem conhecidas na especialidade de formulação farmacêutica.

Consequentemente, a presente invenção também inclui composições que compreende um ou mais compostos de fórmula I e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Um "veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um meio geralmente aceite na especialidade para a libertação de agentes biologicamente activos a animais, em particular, mamíferos. Veículos farmacêuticamente aceitáveis são formulados de acordo com diversos factores bem dentro da competência dos peritos na especialidade. Estes incluem, sem limitação, o tipo e a natureza do agente activo que está a ser formulado, o indivíduo ao qual a composição contendo o agente deve ser administrada; a via pretendida de administração da composição; e a indicação farmacêutica que está a ser direccionada. Veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem tanto meios líquidos aquosos quanto não aquosos, bem como uma variedade de formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas. Tais veículos podem incluir diversos ingredientes e aditivos diferentes em adição ao agente activo, tais agentes adicionais sendo incluídos na formulação por uma variedade de motivos, por exemplo, estabilização do agente activo, aglutinantes, etc., bem conhecida pelos peritos na especialidade. Descrições de veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados, e factores envolvidos em sua selecção, são encontrados numa variedade de fontes facilmente disponíveis tais como, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edição, 1985, que está incorporado no

presente documento por referência em sua totalidade.

Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados por quaisquer meios adequados para a condição a ser tratada, que pode depender da necessidade para tratamento específico do local ou quantidade de fármaco a ser libertada. A administração tópica é geralmente preferida para doenças relacionadas com a pele, e tratamento sistemático para condições cancerosas ou pré-cancerosas, embora outros modos de libertação sejam contemplados. Por exemplo, os compostos podem ser libertados oralmente, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, ou formulações líquidas incluindo xaropes; topicamente, tal como na forma de soluções, suspensões, géis ou unguentos; sublingualmente; bucalmente, parentericamente, tal como por técnicas de infusão ou injeção intraesternal, subcutânea, intravenosa ou intramuscular (por exemplo, como suspensões ou soluções aquosas ou não aquosas); nasalmente tal como por spray de inalação; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; rectalmente tal como na forma de supositórios; ou lipossomicamente. Formulações de dosagem unitária contendo veículos ou diluentes não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados. Os compostos podem ser administrados numa forma adequada para libertação imediata ou libertação prolongada. A libertação imediata ou libertação prolongada pode ser obtida com composições farmacêuticas adequadas ou, particularmente no caso de libertação prolongada, com dispositivos tais como implantes subcutâneos ou bombas osmóticas.

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

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

metilcelulose como um realçador de viscosidade, e agentes adoçantes e aromatizantes tais como aqueles conhecidos na técnica; e comprimidos de libertação imediata que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, amido, estearato de magnésio e/ou lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes tais como aqueles conhecidos na técnica. Os compostos em questão podem também ser libertados oralmente por administração sublingual e/ou bucal, por exemplo, com comprimidos moldados, prensados, ou secos por congelamento. Composições exemplares podem incluir diluentes de rápida dissolução tais como manitol, lactose, sacarose, e/ou ciclodextrinas. Também incluídos em tais formulações podem ser excipientes de alto peso molecular tal como celuloses (AVICEL®) ou polietileno glicóis (PEG); um excipiente para auxiliar adesão mucosal tal como hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metilo celulose (HPMC), carboximetil celulose sódica (SCMC), e/ou copolímero de anidrido maleico (por exemplo, GANTREZ®); e agentes para controlar a libertação tal como copolímero poliacrílico (por exemplo, CARBOPOL 934®). Agentes lubrificantes, aglutinantes, aromatizantes, corantes e estabilizantes podem também ser adicionados para facilitar o fabrico e utilização.

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

Composições exemplares para administração parenteral incluem soluções ou suspensões injectáveis que podem conter, por exemplo, diluentes ou solventes parentericamente aceitáveis, adequados não tóxicos, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, uma

solução de cloreto de sódio isotónica, ou outros agentes de dispersão ou humectação e suspensão adequados, incluindo mono ou diglicéridos sintéticos, e ácidos graxos, incluindo ácido oleico.

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

A quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção pode ser determinada pelo perito na especialidade, e inclui quantidades de dosagem exemplares para um mamífero de cerca de 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de composto activo por dia, que pode ser administrado numa dose única ou na forma de doses divididas individuais, tais como de 1 a 4 vezes por dia. Será entendido que o nível e frequência de dose específicos de dosagem para qualquer indivíduo particular podem ser variados e dependerá de uma variedade de factores, incluindo a actividade do composto específico utilizado, a estabilidade metabólica e duração da acção daquele composto, as espécies, idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo, o modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, e gravidade da particular condição. Indivíduos preferidos para tratamento incluem animais, mais preferivelmente espécies mamíferas tais como humanos, e animais domésticos tais como cachorros, gatos, cavalos, e similares. Desse modo, quando o termo "paciente" é usado no presente documento, este termo destina-se incluir todos os indivíduos, mais preferivelmente espécies mamíferas, que são afectadas por mediação de níveis de enzima MK2.

Exemplos de Fórmula (I) como especificados na seção de "Exemplos" a seguir foram testados num ou mais dos ensaios descritos a seguir e têm actividade como inibidores de enzima MK2 numa IC_{50} de menos do que 30 μ M e preferivelmente menos do que 10 μ M; e inibe TNF- α numa IC_{50} de menos do que 100 μ M e preferivelmente menos do que 30 μ M.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

Geração de MK2 Quinase activada

Iniciadores de PCR de oligonucleotídeos de ADN foram sintetizados e usados para amplificar a partir do ADN molde a sequência de MK2 ADN (NCBI Refseq NM_032960-2) que codifica os resíduos de aminoácidos nativos 47-400. Os iniciadores de PCR foram desenhados para que o ADN amplificado também codificasse uma etiqueta de purificação de afinidade, uma cauda de (His)₆ N- terminal seguido por um *linker* clivável por trombina. Este produto amplificado foi inserido no vector pET₂8N. A estirpe BL21(DE3) de *E. coli* foi transformada com o plasmídeo MK2(47-400)-pET₂8N e cultivada a 37 °C num meio definido. IPTG (0,5 mM) foi adicionado ao meio para induzir a expressão de proteína recombinante a 20 °C durante 18 horas. A pasta celular foi colhida por sedimentação e congelada a -80 °C.

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

MK2(47-400) foi dialisada e diluída num tampão de reacção final de 0,5 mg/ml de MK2(47-400) em HEPES a 20 mM pH 7,5, 5% de glicerol, DTT a 2 mM, de MgCl₂ a 20 mM 1 mM de ATP, e 8 μ g/ml de (His)₅- p38alfa activada. A reacção

foi incubada a 25 °C durante 1 hora, após o qual mais de ATP a 1 mM fresco foi adicionado. Após uma incubação de 30 minutos adicionais a 25 °C a reacção foi interrompida colocando-a em gelo e adicionando-se NaCl e EDTA a 200 mM e 30 mM, respectivamente.

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

Ensaio de MK2

O ensaio radioactivo de MK2 foi realizado em placas de poliestireno de não ligação de fundo redondo de 96 poços (Corning 3605). O volume do ensaio final foi 30 µl preparado a partir de três adições de 10 µl de enzima, substratos (HSP-27 e ATP) e compostos de testes em tampão de ensaio (HEPES a 20 mM pH 7,5, R-glicerolfosfato a 25 mM, MgCl₂ a 15 mM, DTT a 1 mM). A reacção foi incubada em TA durante 30 minutos e terminada adicionando-se 20 µl de EDTA a 0,5 M à cada amostra. Em seguida 40 µl da mistura de reacção foi transferida para uma placa filtrante de fosfocelulose pré-humedecida (2 % de ácido fosfórico) Millipore Multiscreen (MAPHNOB50). Esta mistura de reacção foi filtrada por meio de um tubo a vácuo resistente de multiscreen millipore. A placa filtrante foi lavada 3x com

2 % de ácido fosfórico e seca a ar. A placa de filtro é colocada numa placa adaptadora de Pachard multiscreen. 50 µl de Microscint 20 foram adicionados a cada poço e selada com um selador de placa e contada na Packard Top Count NXT. Os dados de inibição foram analisados em ABASE usando-se ajustamento Excel. A concentração final de reagentes no ensaio é de ATP a 5 µM; 10 µCi/µl de [γ -³³P]ATP, 5 ng de MK2 enzima, 30 µM de HSP-27 e DMSO, 0,3 % por análise.

O Kit de ensaio IMAP MAPKAP K2 de Molecular Devices é realizado numa microplaca preta HE (Molecular Devices 75-000-005). O volume de ensaio final é de 10 µl preparado a partir de 2,5 µl de composto, 5 µl de ATP/Péptido e 2,5 µl de MK2 enzima. A concentração final de reagentes no ensaio é de ATP a 1 µM, 200 n de Péptido e 0,070 nM a MK2 enzima (nota: a concentração de MK2 pode produzir aproximadamente 70 % do sinal máximo de 380 mP $\pm$ 40 mP). Preparar um tampão de reacção completo 1x (CRB) usando água destilada de um estoque de 5x e adicionar DTT a uma concentração final de 1 mM. O CRB é usado durante a preparação de reacção inicial. Incubar a reacção protegida em papel de alumínio à temperatura ambiente durante 30 minutos. Preparar um Tampão A 1x usando água destilada do estoque de Tampão A 5x. Adicionar o reagente IMAP diluindo 400 vezes em Tampão A. Adicionar 30 uL de reagente IMAP em tampão a cada poço. Incubar durante 30 minutos em TA coberta em folha de metal. Ler em LJL Analyst usando 485 excitação, 530 emissão.

Ensaio Caliper LabChip 3000 é realizado em placas de 384 poços de base em U. O volume de ensaio final é de 30 µl preparados a partir de adições de 15 µl de enzima e substratos (péptido MK2 e ATP) e compostos de teste em tampão de ensaio (HEPES a 100 mM pH 7,4, MgCl₂, a 10 mM 0,015 % de Brij35 e de DTT a 4 mM). A reacção é iniciada por uma combinação de MapKapK2 com substratos e compostos de teste. A reacção é incubada em temperatura ambiente

durante 60 minutos e terminada adicionando-se 30 μ l de EDTA a 35 mM a cada amostra. A mistura de reacção é analisada no Caliper LabChip 3000 por separação electroforético do substrato fluorescente e produto fosforilado. Os dados de inibição foram calculados por comparação às reacções de controlo de nenhuma enzima para 100 % de inibição e reacções apenas de veículo para 0 % de inibição. A concentração final de reagentes no ensaio é ATP, 1 μ M; péptido MK2, 1,5 μ M; MapKapK2, 0,08 nM; Brij35, 0,015 % e DMSO, 1,6 %. Curvas de resposta de dose são geradas para determinar a concentração requerida inibindo 50 % da actividade de quinase (IC_{50}). Os compostos são dissolvidos a 10 mM em dimetilsulfóxido (DMSO) e avaliados em onze concentrações, cada um em duplicada. Valores IC_{50} são derivados por análise de regressão não linear.

Produção de TNF- α por PBMCs estimulado por LPS

Sangue total humano tratado por EDTA foi obtido de voluntários saudáveis. Células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMCs) foram purificadas de sangue total humano por centrifugação por gradiente de densidade Ficoll-Hypaque (Lympho Separation Media Cellgro n° 25-072-CV) e ressuspensas numa concentração de $2,5 \times 10^6$ /ml em meio de ensaio (meio RPMI contendo 10 % de soro bovino fetal). 100 μ l de suspensão celular foram incubados com 50 μ l de composto do teste (4X concentração em meio de ensaio contendo 0,3 % de DMSO) em placas de cultura de tecido de 96 poços durante 1 hora a 37 °C. 50 μ l de LPS (400 ng/ml solução estoque) foram em seguida adicionados à suspensão celular produzindo uma concentração final de 100 ng/ml de LPS e a placa foi incubada durante 5 horas a 37 °C. Seguindo a incubação, o meio de cultura, foi colhido e ensaiado. A concentração de TNF- α no meio foi quantificada usando-se um kit ELISA (R&D Systems Cat n° DY210). Concentrações de TNF- α e valores de IC_{50} para compostos de teste (concentração de composto que inibe a produção de

TNF- α estimulada por LPS por 50 %) foram calculados usando-se um ajuste de curva de parâmetro 4.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos ilustram formas de realização dos compostos inventivos e materiais de partida, e não se pretende limitar o âmbito das reivindicações. Para facilitar a referência, as seguintes abreviações são usadas no presente documento:

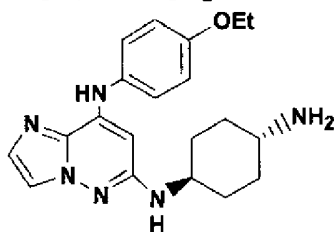
ABREVIÇÕES

BOC =	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
pe =	ponto de ebulição
Bu =	butilo
DMAP =	4-dimetilaminopiridina
DIPEA ou DIEA =	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
DME =	1,2-dimetoxietano
DMF =	dimetilformamida
EDCI =	1-3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et =	etilo
Et ₂ O =	éter de dietilo
HOBt =	1-hidroxibenzotriazol
EtOAc =	acetato de etilo
EtOH =	etanol
g =	grama(s)
H =	hidrogénio
l =	litro
mCPBA =	ácido mefacloroperbenzóico
Me =	metilo
MeCN =	acetonitrilo
MeOH =	metanol
NMP =	1-metil-2-pirrolidinona
Ph =	fenilo
Pr =	propilo
PS =	poliestireno
TEA =	triethylamina

TFA =	ácido trifluoroacético
mg =	miligrama(s)
ml =	mililitro
μl =	microlitro
mmol =	milimole
μmol =	micromole
mol =	mol
mp =	ponto de fusão
TA =	temperatura ambiente
HPLC =	cromatografia líquida de alta pressão
LC/MS =	cromatografia líquida/espectrometria de massa

EXEMPLO I (1)

***N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2- b] piridazina-6,8-diamina**



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

(1b) Solução de cloroacetaldeído (50 % em água, 13,2 ml, 16,32 g, 104,6 mmol) foi adicionada à 3-amino-4-bromo-6-cloropiridazina (4,2 g, 20,2 mmol) de 1a em etanol (28

ml). A solução foi aquecida até 50 °C durante 16 horas e em seguida concentrada a vácuo. Acetona (22 ml) foi adicionada ao resíduo e o sólido foi colhido por filtração a vácuo e lavado com acetona fria. Sob secagem a ar 4,3 g (79 %) de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina foi obtida como um sal de cloridrato.

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

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

(1d) *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmol) foi adicionado à 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina bruta (0,149 mmol) de 1c. A mistura foi aquecida até 160 °C e deixada derreter. Após agitar a 160 °C durante 24 a 48 horas, a mistura líquida foi arrefecida até a temperatura ambiente. Água foi adicionada, seguido por extracção com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o composto titulado acima como um sal de TFA em aproximadamente 35 % de rendimento. ¹H RMN

(400 MHz, MeOH) δ ppm 7,59 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,23 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 5,85 (1 H, s), 4,04 (2 H, q, J = 7 Hz), 3,51 - 3,61 (1 H, m), 2,65 - 2,73 (1 H, m), 2,10 (2 H, d, J = 12,30 Hz), 1,92 (2 H, d, J = 12,30 Hz), 1,38 (3 H, t, J = 7 Hz), 1,20-1,33 (4 H, m), LC/MS, m/e 367 (M+1), HPLC Rt, 2,11 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %- 100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

Exemplos preparados de uma maneira similar são indicados no Quadro 1

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

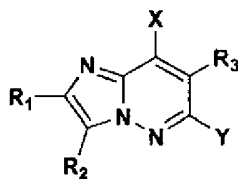
(1e) A percloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (Synthesis 1971, 8, 424) (213 mg, 0,731 mmol) em EtOH (5 ml) foi adicionada *p*-fenetidina (100 mg, 0,731 mmol) e trietiamina (86 mg, 0,804 mmol). A mistura foi deixada aquecer a 90 °C durante 5 horas. A solução foi em seguida arrefecida para 0 °C. O sólido resultante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

(1f) A 2,3,6,7-tetracloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (184 mg, 0,47 mmol) de 1e foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclohexano (360 mg, 3,16 mmol). A mistura foi deixada a fusionar a 120 °C durante 1 1/2 hora. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraído com acetato de etilo. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 200 mg (91 %) de produto bruto. 20 mg deste produto foi em seguida purificado por HPLC preparativa.

Isto forneceu 8,0 mg de N^6 -(4-aminociclohexil)-2,3,7-tricloro- N^8 -(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina como um sal de TFA.

(1g) A uma mistura de N^6 -(4-aminociclohexil)-2,3,7-tricloro- N^8 -(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina bruta de 1f como uma base livre (140 mg, 0,300 mmol) em EtOH (10 ml) numa garrafa PARR de 500 ml foram adicionados 10 % de paládio em carbono (175 mg). A garrafa PARR foi em seguida carregada com H_2 em 38,66 kg/m² (55 psi) e deixada a agitar em temperatura ambiente durante 24 horas. O catalisador foi em seguida filtrado e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer uma mistura bruta de 3 compostos. Esta mistura foi purificada por HPLC preparativa para fornecer 4,7 mg do Exemplo I(1),

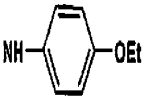
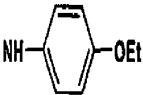
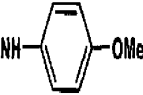
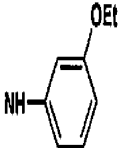
N^6 -(4-aminociclohexil)- N^8 -(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina como um sal de TFA, LC/MS, m/e 367 (M+1). 9,0 mg de N^6 -(4-aminociclohexil)-3-cloro- N^8 -(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina, LC/MS, m/e 401 (M+1) e 18,5 mg de N^6 -(4-aminociclohexil)-2,3-dicloro- N^8 -(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina, LC/MS, m/e 435 (M+1).



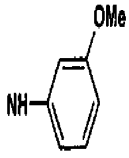
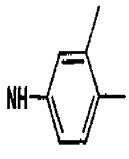
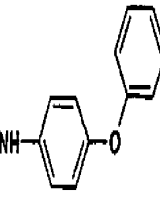
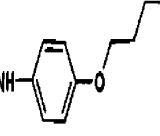
(Ia)

Os compostos que têm a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo I(1), em que em R_1 , R_2 , R_3 , X e Y têm os valores listados no Quadro 1, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

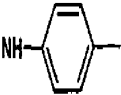
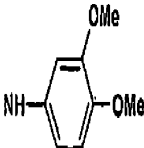
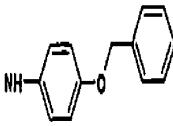
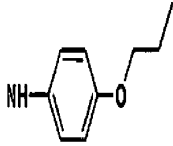
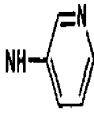
Quadro 1

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(2)	N ⁶ -(2-aminoetil)-N ⁹ -(4-(etiloxi)fenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	313
I(3)	N ⁶ -(4-aminobutil)-N ⁹ -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[2,6]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂	341
I(4)	7-cloro-N-(4-(etiloxi)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	Cl			373
I(5)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353
I(6)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			367

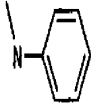
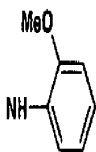
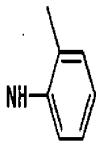
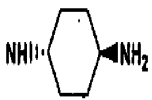
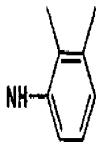
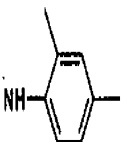
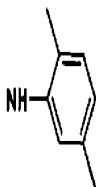
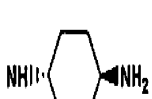
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (7)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -fenilimidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			323
I (8)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-(metiloxi) fenil)imidazo[1, 2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353
I (9)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3,4- dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			351
I (10)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- (feniloxi)fenil imidazo[1, 2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			415
I (11)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(butiloxi) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			395
I (12)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -4-bifenililimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			399

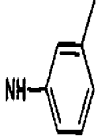
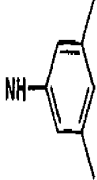
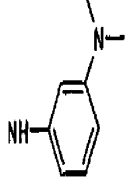
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (13)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			339
I (14)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(3,4-bis(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			383
I (15)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(4-((fenilmetil)oxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			429
I (16)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(4-(propiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			387
I (17)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(3-piridin-3-ilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			324
I (18)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(2-metil-1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			376

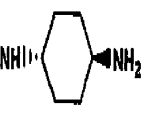
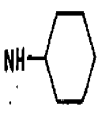
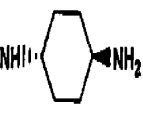
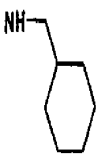
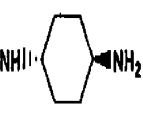
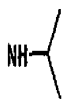
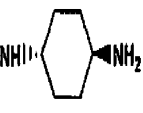
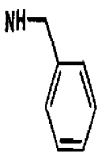
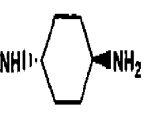
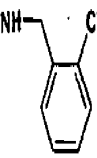
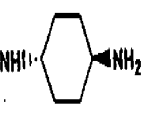
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (19)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -metil- N ⁹ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			337
	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -[2-(metiloxi) fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353
I (20)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-metilfenil)imidazo[1,2-6]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			337
I (21)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2,3- dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			351
I (22)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2,4- dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			351
I (23)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2,5- dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H-	H			351

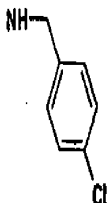
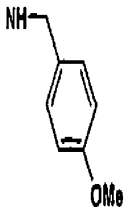
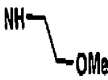
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (24)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			337
I (25)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3,5- dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			351
I (26)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -[3-(dimetilamino)fenil] imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			366
I (27)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-metil-1,3- benzotiazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			394
I (28)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-metil)-1,3- benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			394

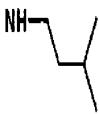
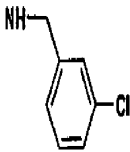
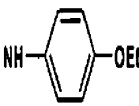
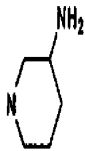
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (29)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			287
I (30)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -ciclohexilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			329
I (31)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-(ciclohexilmetil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			393
I (32)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(1-metiletil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			289
I (33)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(fenilmetil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			337
I (34)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -[(2-clorofenil)metil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			371

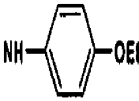
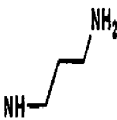
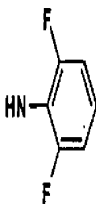
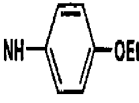
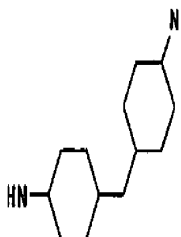
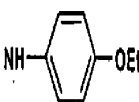
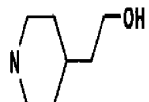
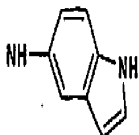
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (35)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- N ⁹ - ((4- clorofenil)metil)imidazo[1,2- b]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H			371
I (36)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- N ⁹ - ((4-(metiloxi) fenil)metil)imidazo[1,2- b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			367
I (37)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ - etilimidazo [1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			275
I (38)	N ⁶ -(trans-4- aminociclohexil)-N ⁹ - (2-(metiloxi) etil)imidazol[1,2- b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			305
I (39)	N ⁶ -(trans-4- aminociclohexil)-N ⁹ - (2-(4-(metiloxi) fenil) etil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			381

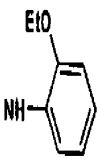
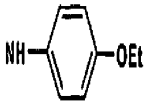
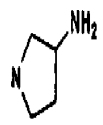
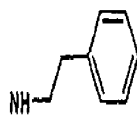
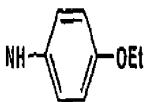
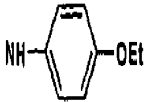
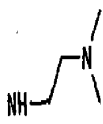
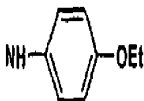
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (40)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -2-propen-1- ilimidam[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			287
I (41)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-metilbutil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			317
I (42)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -propilimidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			289
I (43)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(ciclopropilmetil)imidazo [1, 2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			301
I (44)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -((3- clorofenil)metil)imidazo[1,2-b]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H			371
I (45)	6-(3-amino-1-piperidinil)-N-(4-(etiloxi)fenil) imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H			353

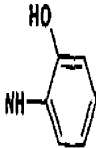
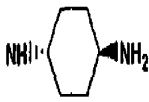
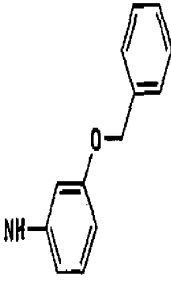
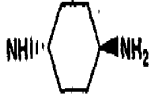
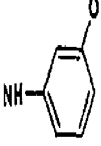
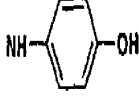
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (46)	N ⁶ -(3-aminopropil)-N ⁹ -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			327
I (47)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
I (48)	N ⁶ -(4-((4-aminociclohexil)metil)ciclohexil)-N ⁹ -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			463
I (49)	2-(1-(8-((4-(etiloxi)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-4-piperidinil)etanol	H	H	H			382
I (50)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -1H-indol-5-ilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			363

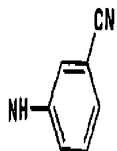
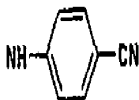
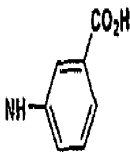
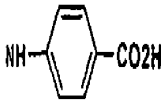
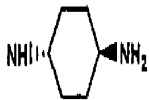
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (51)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-(etiloxi) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			368
I (52)	6-(3-amino-1-pirrolidinil)-N-(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H			339
I (53)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-feniletil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			351
I (54)	N-(4-etiloxi)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo [1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H			339
I (55)	N ⁶ -(2-(dimetilamino)etil)-N ⁹ -(4-(etiloxi) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			341
I (56)	N ⁶ -(4-(etiloxi)fenil)-N ⁹ -(2-furanilmetil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			350

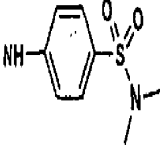
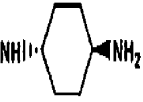
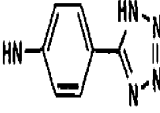
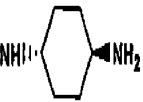
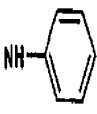
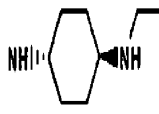
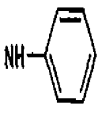
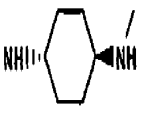
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (57)	N-(4-(etiloxi)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H			368.
I (58)	2-((6-(trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)fenol	H	H	H			339
I (59)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(3-(fenilmetil)oxi)fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			430
I (60)	3-((6-(trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)fenol	H	H	H			339
I (61)	4-((6-(trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)fenol	H	H	H			339
I (62)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH ₂		247

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (63)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo [1,2b]piridazin-8-il)amino)benzonitrilo	H	H	H			348
I (64)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo [1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzonitrilo	H	H	H			348.
I (65)	ácido 3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo [1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzóico	H	H	H			367
I (66)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -1H- pirazol-3-ilimidazo[1,2- b]piridazina-6,8-diamina,	H	H	H			313
I (67)	ácido 4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo [1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzóico	H	H	H			367

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (68)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N, N-dimetilbenzenosulfonamida	H	H	H			431
I (69)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(1 H-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			391
I (70)	N ⁶ -(trans-4-(etilamino)ciclobexil)-N ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			351
I (71)	N ⁶ -(trans-4-(metilamino)ciclohexil)-N ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			337
I (72)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2-(feniloxi) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			416

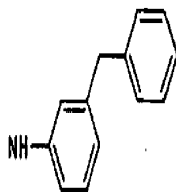
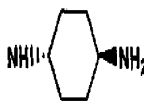
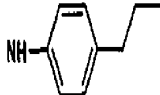
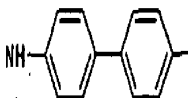
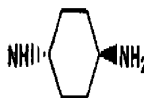
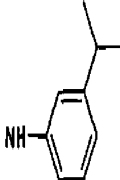
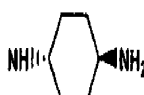
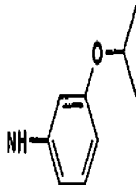
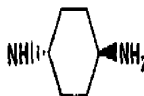
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (73)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4'-cloro-4-bifenilil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
I (74)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2'-metil-4-bifenilil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414
I (75)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3'-cloro-4-bifenilil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
I (76)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(fenilmetil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414
I (77)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(4-morfolinil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			409

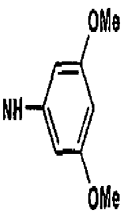
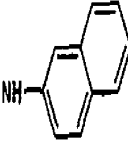
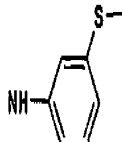
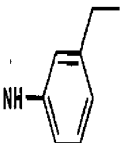
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (78)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(3'-cloro-3-bifenilil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
I (79)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(4-(1-metil etil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			366
I (80)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(4-butilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			380
I (81)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			378
I (82)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -1-naftalenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			374

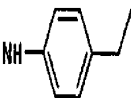
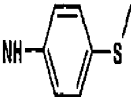
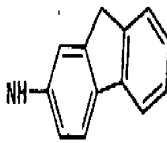
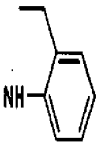
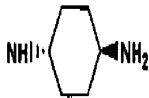
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (83)	N ⁶ -(trans-4- aminociclohexil)-N ⁹ -(3-(fenilmetil)fenil) imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414
I (84)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-propilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			366
I (85)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4'-metil-4-bifenilil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414
I (86)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-metiletil)fenil) imidazo[1, 2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			366
I (87)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-((1-metiletil)oxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H			382

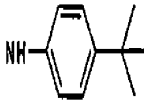
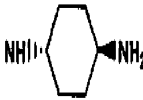
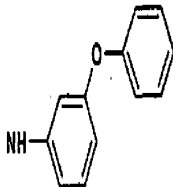
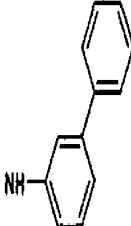
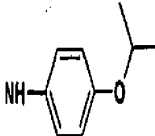
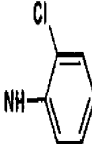
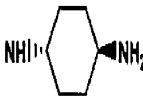
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (88)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3,5-bis (metiloxi) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			384
I (89)	trans-N-(8-(6-metil-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1,4-ciclohexanediamina	H	H	H			378
I (90)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -2-naftalenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			374
I (91)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(metilsulfanil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina- 6,8-diamina	H	H	H			370
I (92)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-etilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352

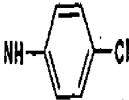
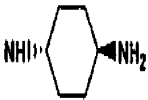
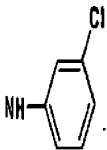
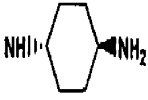
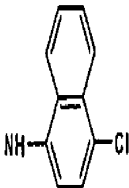
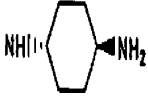
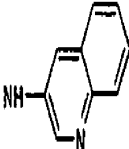
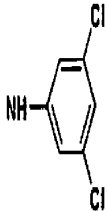
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (93)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(4- etilfenil) imidazo[1,2- b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
I (94)	N ⁶ -(trans-4- aminociclohexil)-N ⁶ -(4- (metilsulfanil) fenil) imidazo[1,2- b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			370
I (95)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -9H- fluoren-2- ilimidazo[1,2- b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			412
I (96)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(2- etilfenil) imidazo[1,2- b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
I (97)	N ⁶ -(trans-4-iminociclohexil)-N ⁶ -(4- ciclohexilfenil)imidazo[1,2- b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			406

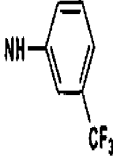
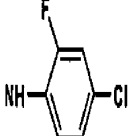
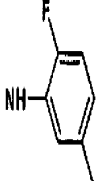
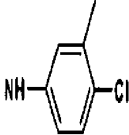
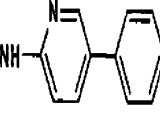
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (98)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1,1-dimetiletil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			380
I (99)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-(feniloxi) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			416
I (100)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -3-bifenililimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			400
I (101)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1-metiletil)oxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			382
I (102)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			358

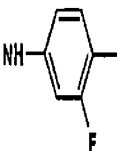
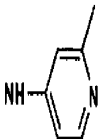
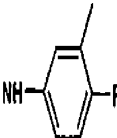
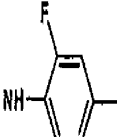
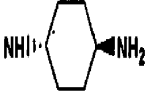
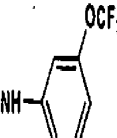
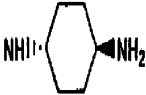
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(103)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			358
I(104)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			358
I(105)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-cloro-1- naftalenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			408
I(106)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -3-quinolinilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			375
I(107)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil) N ⁹ -(3,5- diclorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			392

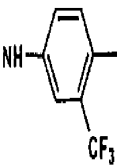
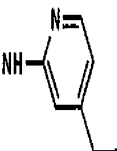
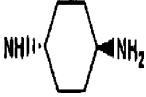
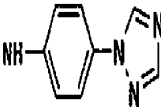
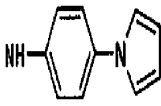
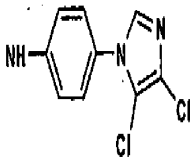
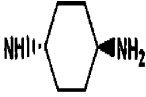
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(108)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			391
I(109)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-cloro-2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			376
I(110)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-fluoro-5-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			355
I(111)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			372
I(112)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			401

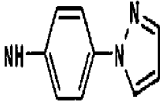
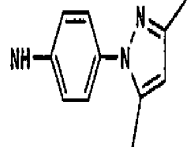
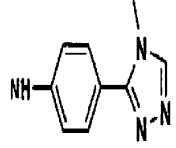
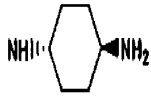
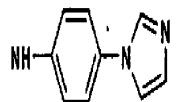
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(113)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-fluoro-4- metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			355
I(114)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-metil-4- piridinil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
I(115)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-fluoro-3- metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			355
I(116)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2-fluoro-4- metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			355
I(117)	N ⁶ -(trans-4- aminociclohexil)-N ⁹ -(3-((trifluorometil)oxi) fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			407

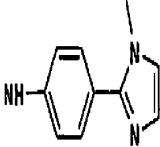
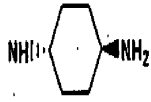
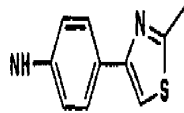
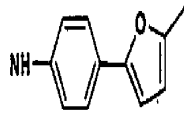
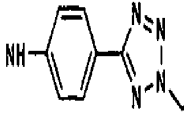
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(118)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			405
I(119)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-etil-2-piridinil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353
I(120)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			390
I(121)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1H-pirrol-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			389
I(122)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			458

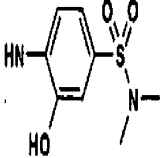
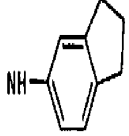
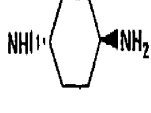
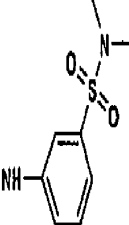
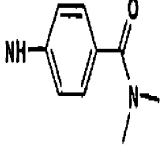
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(123)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			390
I(124)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			418
I(125)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			405
I(126)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			390

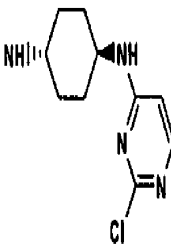
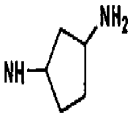
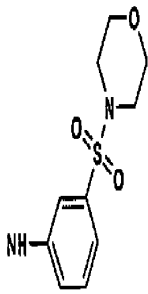
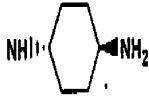
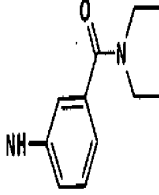
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(127)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			404
I(128)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			421
I(129)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(5-metil-2-furanil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			404
I(130)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			420

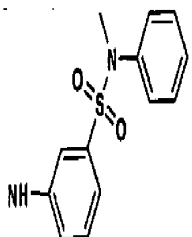
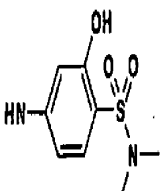
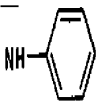
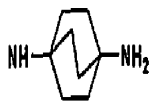
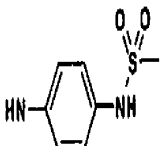
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(131)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-3-hidroxi-N, N-dimetilbenzenosulfonamida	H	H	H			447
I(132)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁵ -2,3-dihidro-1H-inden-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			364
I(133)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N, N-dimetilbenzenosulfonamida	H	H	H			431
I(134)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N, N-dimetilbenzamida	H	H	H			395

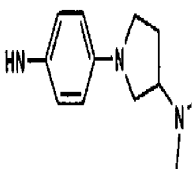
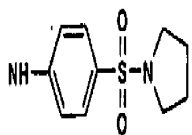
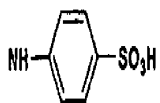
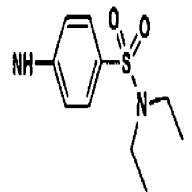
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(135)	N ⁶ -(trans-4-((2-cloro-4-pirimidinil)amino) ciclohexil) - N ⁸ -feny)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			436
I(136)	N ⁶ -(3-aminociclopentil)-N ⁸ -fenilimidazo[1,2-b] piridazina-6,8-diamina	H	H	H			309
I(137)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3-(4-morfolinilsulfonyl) fenil)imidazo[1,2-b] piridazina-6,8-diamina	H	H	H			473
I(138)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N, N-diethylbenzamida	H	H	H			423

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(139)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-metil- N-fenilbenzenosulfonamida	H	H	H			493
I(140)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-2-hidroxi-N, N-dimetilbenzenosulfonamida	H	H	H			447
I(141)	N ⁶ -(4-aminobiciclo[2.2.2]oct-1-il)-N ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			349
I(42)	N-(4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)fenil) metanosulfo namida	H	H	H			417

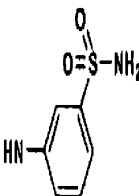
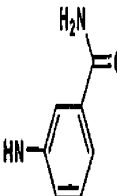
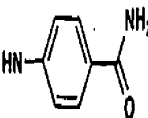
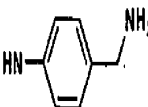
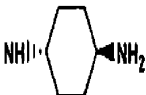
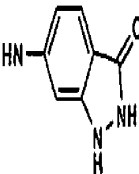
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(143)	N ⁶ -(trans-4- aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)fenil)imidazo[1, 2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H			436
I(144)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil)imidazo[1,2-b] piridazina-6,8-diamina	H	H	H			457
I(145)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzenosulfônico ácido	H	H	H			403
I(146)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N, N-dietilbenzenosulfonamida	H	H	H			459

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(147)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino)-N-propilbenzenosulfonamida	H	H	H			445
I(148)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino)-N-etilbenzenosulfonamida	H	H	H			431
I(149)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il) amino)-N-metilbenzenosulfonamida	H	H	H			417
I(150)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-aminofenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
I(151)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzenosulfonamida	H	H	H			402

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(152)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzenosulfonamida	H	H	H			402
I(153)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzamida	H	H	H			366
I(154)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzamida	H	H	H			366
I(155)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
I(156)	6-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-1,2-dihidro-3H-indazol-3-one	H	H	H			379

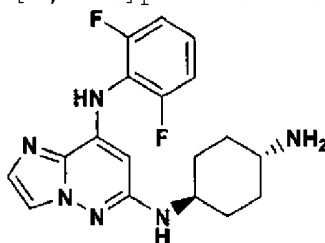
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(157)	N ⁶ -(trans-4- aminociclohexil)-N ⁹ -(3-(aminometil)fenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352

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

EXEMPLO II (1)

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

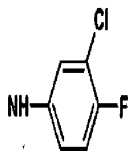
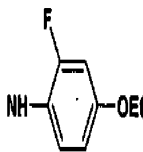
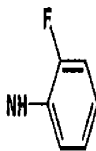
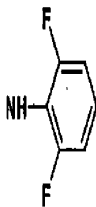
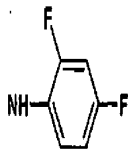
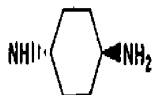


(1a) A 60 % de NaH (22,5 mg, 0,563 mmol) em DMF (400 µl) foi adicionada 2,6-difluoroanilina (24 mg, 0,186 mmol). Após agitar em TA durante 5 minutos THF (1000 µl) foi adicionado seguido por 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (50 mg, 0,186 mmol, preparada como descrita no Exemplo 1, etapa (1b)).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

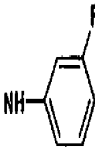
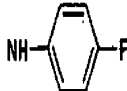
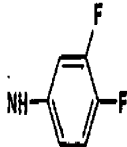
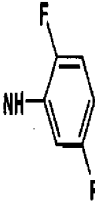
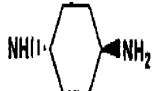
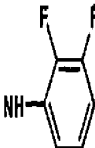
(1b) A 6-cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta (0,186 mmol) de 1a foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmol). A mistura foi deixada a fusionar a 160 °C durante 24 horas. O condensado foi em seguida arrefecido, água foi adicionada seguido por extracção com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo e o resíduo resultante purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer 50,6 mg (46 %) do composto do título como um sal de TFA. LC/MS, *m/e* 359 (*M*+1). HPLC *R*_t, 1,7 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min. Exemplos preparados de uma maneira similar são indicados no Quadro 2.

Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo II(1), em que em R_1 , R_2 , R_3 , X e Y têm os valores listados no Quadro 2, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

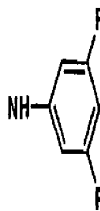
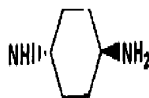
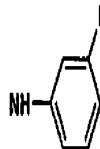
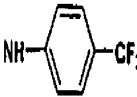
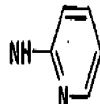
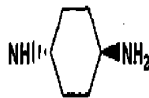
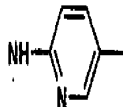
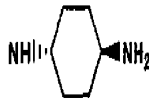
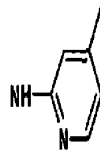
Quadro 2

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

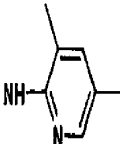
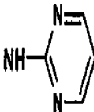
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II (7)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3-fluorofenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			341
II (8)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-fluorofenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			341
II (9)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3,4-difluorofenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II (10)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2,5-difluorofenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II (11)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(2,3-difluorofenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359

(continuação)

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

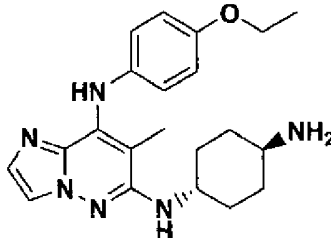
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II(18)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4,6-dimetilpiridin-2-il) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
II(19)	N ⁶ -trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -pirimidin-2-ilimidazo[1,2-b] piridazina-6,8-diamina	H	H	H			325

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

EXEMPLO III(1)

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



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

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

(1c) Cloroacetaldeído (1,6 ml, 10 mmol, 50 % em H₂O) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina bruta (0,5 g, 2 mmol) de 1b em EtOH (5 ml). A mistura foi aquecida num frasco selado a 110 °C durante 2 h. O solvente foi removido a vácuo e o sólido resultante foi suspenso em acetona/Et₂O (1/1, 5

ml), filtrado, e em seguida lavado com Et₂O para fornecer sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7- metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,5 g, >90 % puro).

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

(1e) 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (20 mg, 0,067 mmol) de 1d e *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (150 mg) foram combinados e aquecidos a 165 °C durante 70 h. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente, em seguida diluída com água (10 ml) e extraída com EtOAc (4X5 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando HPLC preparativa para fornecer o composto titulado acima como um sal de TFA (4,5 mg, 11 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (m, 4H), 4,05 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,60 (m, 4H), 1,40 (t, *J* = 7,2 H, 3H). LC/MS, *m/e* 381 (M+1). HPLC Rt, 2,1 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %- 100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

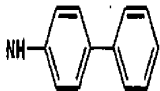
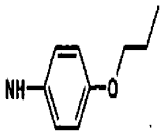
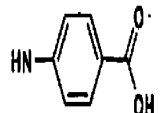
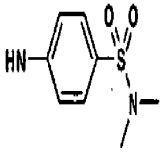
Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo III(1),

em que em R_1 , R_2 , R_3 , X e Y têm os valores listados no Quadro 3, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

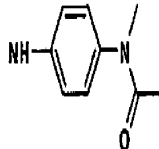
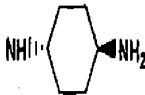
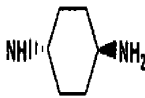
Quadro 3

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III (2)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-etil-N ⁹ -[4-(etiloxi) fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Et			395
III (3)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil-N ⁹ -fenilimidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			337
III (4)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3,4-dimetilfenil)-7- metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			365
III (5)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil-N ⁹ -(4- metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			351
III (6)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil-N ⁹ -[3-(metiloxi) fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			367

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(7)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -bifenil-4-il-7- metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			413
III(8)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil-N ⁸ -[4-(propiloxi) fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃			395
III(9)	ácido 4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo [1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzóico	H	H	CH ₃			381
III(10)	4-((6-((4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-b] piridazin-8-il)amino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida	H	H	CH ₃			444

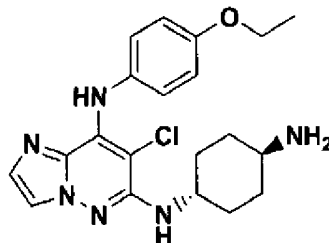
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(11)1	N-(4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)fenil)-N-metilacetamida	H	H	CH ₃			408
III(12) ,	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-etil-N ⁹ -fenilimidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Et			351

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

EXEMPLO IV(1)

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



(1a) 3-hidroxi-4,5-dicloropiridizina (5,34 g, 32,5 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de H₂SO₄ fumegante (14,0 ml, 273 mmol) e H₂SO₄ concentrado (7,3 ml, 137 mmol). KNO₃ (9,0 g, 88 mmol) foi subsequentemente adicionado lentamente em temperatura ambiente. A mistura de reacção foi aquecida até 90 °C e a temperatura foi mantida a 90 °C durante 18 horas. A solução foi arrefecida e deitada sobre água gelada. Após agitar durante uma hora, a suspensão sólida foi filtrada para fornecer 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-nitropiridizina como um sólido branco (4,2 g, 62 %).

(1b) Na₂S₂O₄ (0,65 g, 3,6 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-nitropiridizina (0,26 g, 1,2 mmol) de 1a em THF (4,0 ml, 0,3 M) e H₂O (4,0 ml, 0,3 M). A mistura de reacção foi aquecida ao refluxo, após 1 h acetato de etilo foi adicionado. As camadas foram deixadas separar e a camada orgânica foi lavada com H₂O (10 ml), seguido por salmoura (10 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e em seguida concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi triturado com éter de dietilo e filtrado para fornecer 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-aminopiridizina como um sólido branco (0,165 g, 67 %).

(1c) Cloroacetaldeído (0,57 ml, 4,6 mmol, 50 % em H₂O) foi adicionado a uma solução de 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-aminopiridizina (0,165 g, 0,92 mmol) de 1b em EtOH (1,3

ml, 0,7 M). A reacção foi aquecida num frasco selado a 150 °C durante 15 minutos no micro-ondas. O solvente foi removido a vácuo e o sólido foi ressuspenso em éter de dietilo (10 ml), filtrado e enxaguado com éter de dietilo para fornecer 6-hidroxi-7,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina como um sal de HCl (0,3 g, 60 %). (1d) 6-hidroxi-7,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,1 g, 0,5 mmol) de 1c foi adicionada a POCl₃ (0,4 ml, 1,4 M) Num frasco de 1 dracma. A mistura foi aquecida até 120 °C durante 2 dias. Sob arrefecimento CH₂Cl₂ foi adicionado e a mistura foi vertida sobre água gelada. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (15 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com H₂O (5 ml), seguido por salmoura (5 ml). A solução foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer 6,7,8-tricloroimidazo[1,2-b]piridazina como um sólido castanho (0,04 g, 37 %).

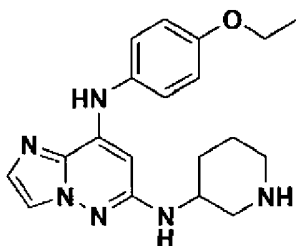
(1e) Uma mistura de 6,7,8-tricloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,04 g, 0,18 mmol) de 1d, *p*-etoxianilina (0,025 g, 0,18 mmol) e trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol) foram suspensos em EtOH (1,0 ml) e aquecidos para 90 °C durante 2,5 horas. A mistura de reacção foi em seguida arrefecida até a temperatura ambiente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

(1f) 6,7-dicloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina bruta (0,03 g, 0,09 mmol) de 1e foi misturada com transi ,4-diaminociclo-hexano (0,07 g, 0,6 mmol). A mistura resultante foi aquecida até 120 °C durante 1,5 dia. Sob arrefecimento, CH₂Cl₂ (10 ml) e H₂O (10 ml) foram adicionados e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (5 ml), seca sobre Na₂SO₄, e concentrada a vácuo. O óleo resultante foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto intitulado

acima como um sal de TFA (0,010 g, 29 %); ^1H RMN (MeOH) δ 8,00 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,65 1,57 (m, 4H), 1,50 (t, 3H), LC/MS, m/e 402 (M+1), HPLC Rt, 1,95 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 100 mm). 20 %-100 % 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, % de B de partida = 20, % de B final = 100, tempo por gradiente 10 min, mantido em 100 % de B, 2 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO V(1)

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

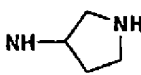
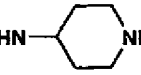
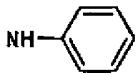
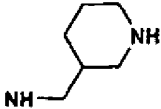


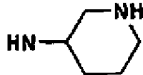
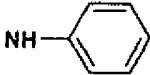
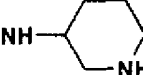
A uma mistura de um sal de TFH de *N*⁶-(1-benzilpiperidin-3-il)-*N*⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina (14 mg, 0,021 mmol), preparada pelo método do Exemplo I(1) usando 1-benzilpiperidin-3-amina no lugar de *trans*-1,4-diaminociclo-hexano na etapa (1d), e MeOH (5 ml) numa garrafa PARR de 500 ml foi adicionados a 10 % de Pd/C (20 mg) e 3 gotas de ácido acético glacial. A garrafa PARR foi em seguida carregada com H₂ em 38,66 kg/m² (55 psi) e deixada a agitar em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reacção foi em seguida filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa seguido por neutralização com resina de permuta de ião para fornecer 0,5 mg (7 %) do composto do título ^1H RMN (500 MHz, MeOH) δ

ppm 7,57 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,24 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,97 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,89 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,85 (1 H, m), 3,45 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 2,85 (1 H, m), 2,75 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,55 (1 H, m), 1,39 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz), LC/MS, m/e 353 (M+1). HPLC Rt, 2,04 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo V(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 4, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

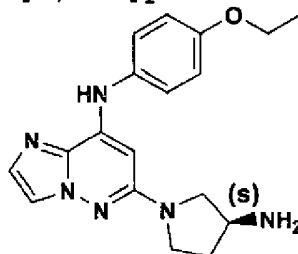
Quadro 4

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

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
V(5)	N ⁹ -(4-(etiloxi)fenil)- 7- metil-N ⁶ -3- piperidinilimidazo[1,2- b] piridazina-6,8- diamina	H	H	Me			367
V(6)	N ⁹ -fenil-N ⁶ -3- piperidinilimidazo[1,2- b] piridazina-6,8- diamina	H	H	H			309
*Para os substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula 1a) ocorre no átomo de azoto disponível							

EXEMPLO VI (1)

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

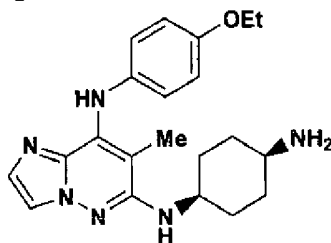


A 6-cloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (26 mg, 0,090 mmol), preparada como descrita no Exemplo 1, etapa (1c) foi adicionada (S)-3-amino-1-N-boc-pirrolidina (180 mg, 0,96 mmol). A mistura foi tratada com micro-ondas a 225 °C durante uma hora. O condensado foi em seguida arrefecido, água foi adicionada seguido por extracção com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa para fornecer 0,9 mg (2 %) do composto do título como um sal de TFA, (Nota-se que durante a reacção o Boc divide-se e o 1- azoto da pirrolidina é adicionado). ¹H

RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,31 (2 H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,03 (2 H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,18 (1 H, s), 4,07 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 4,0 (1 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,55 (3 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,40 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz), LC/MS, m/e 339 (M+1). HPLC Rt, 1,83 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO IX(1)

N⁶-(cis-4-aminociclohexil)-N⁸-[4-(etiloxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina

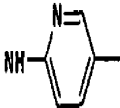
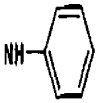
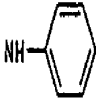
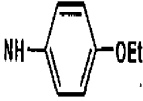
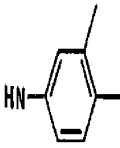


A 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (40 mg, 0,14 mmol) do Exemplo III(1), etapa 1d foi adicionado *cis*-1,4- diaminociclo-hexano (250 mg, 2,19 mmol). A mistura foi deixada aquecer a 165 °C durante 48 horas. A mistura de reacção em seguida arrefecida, diluída com metanol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

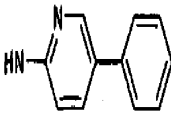
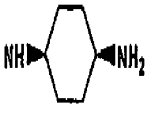
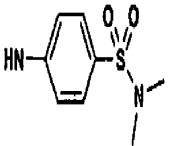
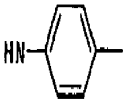
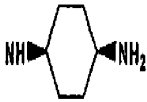
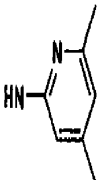
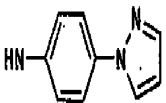
de TFA, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo IX(1), em que em R_1 , R_2 , R_3 , X e y têm os valores listados no Quadro 5 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

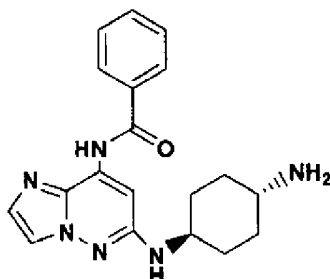
Quadro 5

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (m+1)
X(2)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(5-metil-2-piridinil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
X(3)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁹ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			323
IX(4)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-7-metil-N ³ -fenilimidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			337
IX(5)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(etiloxi)fenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			367
IX(6)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(3,4-dimetilfenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			351

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (m+1)
IX(7)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(5-fenil-2-piridinil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			400
IX(8)	4-((6-((cis-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida	H	H	H			430
IX(9)	-N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-metilfenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			336
IX(10)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4,6-dimetil-2- piridinil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352
IX(11)	N ⁶ -(cis-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(1H-pirazol-1-il) feny)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			389

*Para os substituintes x e y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de azoto disponível

EXEMPLO X(1)

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

(1b) *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmol) foi adicionado a 6-cloro-*N*-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (426 mg, 1,475 mmol) de 1a. A mistura foi aquecida até 160 °C e deixada a fusionar. Após agitar a 160 °C durante 7 dias, a mistura líquida foi arrefecida até a temperatura ambiente. Água foi adicionada, seguido por extração com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer a *N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina como um sal de TFA em aproximadamente 44 % de rendimento (0,315

g). LC/MS, m/e 367,27 (M+1). HPLC Rt, 1,81 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

(1c) A N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina de 1b em diclorometano (5 ml) foi adicionado TFA (2 ml). Após agitar em TA durante 2 horas, a solução de reacção foi concentrada a vácuo para fornecer N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina bruta que foi usada sem outra purificação. LC/MS, m/e 247,16 (M+1). HPLC Rt, 0,73 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

(1d) A N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8- diamina (70 mg, 0,284 mml, 1,0 eq.) de 1c em THF (3 ml) foi adicionada trietilamina (31,6 mg, 0,313 mmol, 1,1 eq.) e anidrido de boc (68,2 mg, 0,313 mmol, 1,1 eq). A solução de reacção foi agitada em TA durante 2 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer (*trans*)-4-(8- aminoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo bruto que foi usado como tal na reacção seguinte. LC/MS, m/e 347,23 (M+1).

HPLC Rt, 2,50 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em

100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

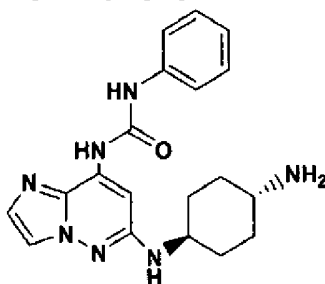
(1e) A 60 % de NaH (2,9 mg, 0,072 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado (trans)-4-(8-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (25 mg, 0,072 mmol) de 1d. Após agitar em TA durante 1 hora, cloreto de benzoilo (20,3 mg, 0,144 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado e a solução de reacção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

(1f) A (trans)-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo de 1e em diclorometano (2 ml) foi adicionado TFA (1 ml). Após agitar em TA durante 2 horas, a solução de reacção foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna SCX (300 mg, eluindo com amónia de 2M em metanol) para fornecer o composto do título como um sal de TFA em aproximadamente 50 % de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 8,07 (2 H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,69 (2 H, s), 7,65 (1 H, t), 7,55 (2 H, t), 7,36 (1 H, s), 3,65 (1 H, m), 2,72 (1 H, m), 2,17 (2 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,31 (4 H, t), LC/MS, m/e 351,21 (M+1). HPLC Rt, 1,70 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % de B de partida = 0, % de B final = 100,
tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min,
taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XI (1)

**1-(6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
b]piridazina-8-il)-3-fenilureia**



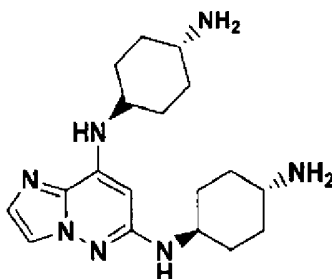
(1a) A 60 % de NaH (2,9 mg, 0,072 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado (*trans*)-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (25 mg, 0,072 mmol, preparado no Exemplo X etapa 1d). Após agitar em TA durante 1 hora, isocianato de fenilo (17 mg, 0,144 mmol, 2,0 eq.)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

(1b) A (*trans*)-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-

b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (6,3 mg, 0,135 mmol) de la em diclorometano (2 ml) foi adicionado TFA (1 ml). Após agitar em TA durante 2 horas, a solução de reacção foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna SCX (300 mg, eluindo com 2M de amónia em metanol) para fornecer o composto do título como 3,2 mg de TFA (64 %). ^1H RMN (500 MHz, MeOH) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,47 (2 H, m), 7,31 (2 H, m), 7,06 (2 H, m), 6,71 (2 H, m), 3,63 (1 H, m), 2,71 (1 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,91 (2 H, m), 1,28 -1,33 (4 H, t), LC/MS, m/e 366,27 (M+1). HPLC Rt, 2,18 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XII(1)

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

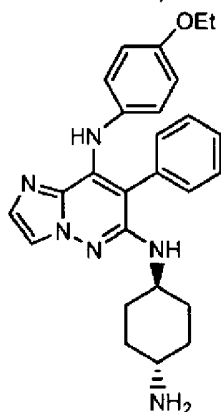


A 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (50 mg, 0,19 mmol) do Exemplo 1, etapa 1b foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (430 mg, 3,8 mmol). A mistura aqueceu a 180 °C durante 48 h. O vaso de reacção foi arrefecido até a temperatura ambiente e diluído com água (10 ml) e extraído com DCM (3X10 ml). Os extractos orgânicos foram combinados, concentrados a vácuo e purificados usando HPLC preparativa para fornecer o composto do título (40 mg, 30 %) como um sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 7,90 (1H, d, J = 2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2 Hz), 6,06 (1H, s), 3,75 (1H, m),

3,50 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,28 (4H, M), 2,16 (4H, m), 1,70-1,48 (6H, m), 1,42 (2H, m)). LC/MS, m/e 344 (M+1). HPLC Rt, 1,01 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XIII(1)

N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-etiloxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina



(1a) 3,6-dicloro-4-fenilpiridazina (J. Med. Chem. 2005, 48, 7089; 5,93 g, 26,3 mmol) foi dividida em 6 tubos de micro-ondas, e NH₄OH concentrado (7 ml) foi adicionado a cada. Após selagem, cada um foi aquecido a 140 °C durante 1 h. Os tubos de micro-ondas foram tampados, e o precipitado foi filtrado e lavado com água fria. Os precipitados de todas as reações foram combinados, e Et₂O (150 ml) foi adicionado a eles. Após agitação durante a noite, o sólido restante foi filtrado, enxaguado com Et₂O e seco para fornecer 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina (0,36 g, 56 %)

(1b) A uma suspensão de 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina (1,01 g, 4,9 mmol) de 1a em metanol (25 ml) sob azoto foi adicionado NaHCO₃ (1,09 g, 10,3 mmol). A 0 °C, bromo (0,55 M em metanol, 10 ml, 5,5 mmol) foi adicionado

durante 5 min. Após 1 h, o banho frio foi removido, e a mistura de reacção foi agitada até a temperatura ambiente durante 6 h. Após concentração a vácuo, o resíduo foi tomado em CH_2Cl_2 e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ aquoso saturado, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada a vácuo para fornecer 4-bromo-6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina bruta (1,28 g).

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

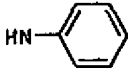
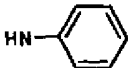
(1d) A uma solução de sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazina (0,0431 g, 0,125 mmol) de 1c e 4-etoxianilina (0,31 M em THF, 0,40 ml) sob azoto a 0 °C foi adicionado KOtBu (1 N em THF, 0,32 ml, 0,32 mmol). Após 1 min, o banho frio foi removido, e a mistura de reacção foi agitada até a temperatura ambiente durante 1 h. Após concentração a vácuo, o resíduo foi tomado em CH_2Cl_2 e água, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas a vácuo. Trituração com hexanos forneceu 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,0334 g).

(1e) 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,0201 g, 0,058 mmol) de 1d e (*trans*)-ciclo-hexano-1,4-diamina (0,1702 g, 1,49 mmol) foram aquecidas a 165 °C durante 6 d. Após o

arrefecimento até temperatura ambiente, a mistura foi tomada em CH_2Cl_2 e água, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado usando HPLC preparativa. A fracção apropriada foi colhida, e NaHCO_3 (sólido) foi adicionado a ela. Foi concentrada a vácuo, não até secura, e extraída com CH_2Cl_2 (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas a vácuo para fornecer o composto titulado acima (1,5 mg, 4,0 % de rendimento). LC/MS, m/e 443,40 (M+1). HPLC TA, 2,29 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

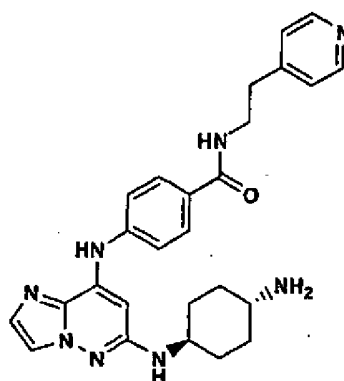
Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XlII(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 6 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Quadro 6

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIII (2)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ³ -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridizina-6,8-diamina	H	H	Ph			399
XIII (3)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ³ -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph			399
XII (4)	N ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-N ³ -(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph			443
*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula la) ocorre no átomo de azoto disponível							

EXEMPLO XIV(1)

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



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

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

(1c) Num balão de fundo redondo de 50 ml adicionou-se sal de HCl de ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzóico

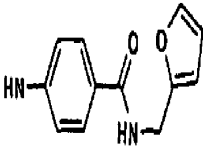
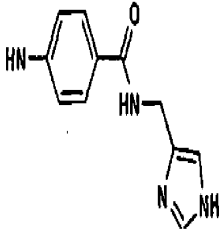
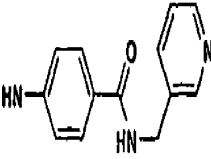
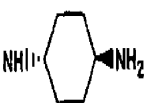
(0,53 g, 1,6 mmol) de 1b, diclorometano (10 ml) e DMF (20 ul). A esta solução, cloreto de oxalilo puro (0,71 ml 8,2 mmol) foi adicionado em gotas. A solução foi deixada a agitar durante 1 h em seguida concentrada a vácuo. Isto forneceu 0,5 g de cloreto de 4-(6-cloroimidazo[1,2-

b]piridazin-8-ilamino)benzoilo como um sólido amarelado.

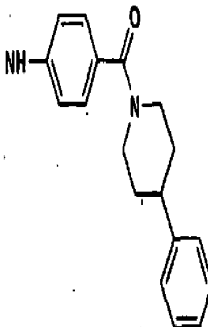
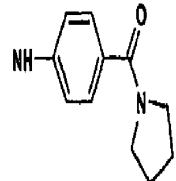
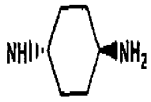
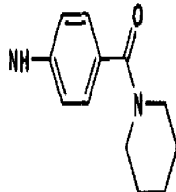
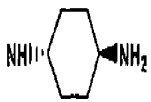
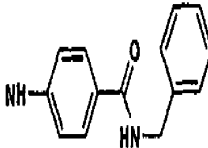
(1d) A um frasco côncavo de um dracma foi adicionado cloreto de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)benzoilo (0,024 g, 0,070 mmol) de 1ç, diclorometano (0,7 ml, 0,1 M), 2-(piridina-4-il)etanamina (0,017 ml, 0,13 mmol) e di-isopropiletilamina. (0,012 ml, 0,18 mmol) A reacção foi tampada e deixada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

Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XIV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 7 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

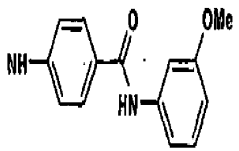
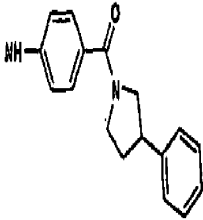
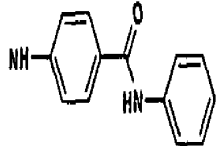
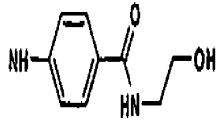
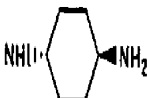
Quadro 7

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	x	y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(2)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(2- furanilmetil)benzamida	H	H	H			446
XIV(3)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(1H-imidazol-4- ilmetil)benzamida	H	H	H			446
XIV(4)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(3- piridinilmetil)benzamida	H	H	H			457

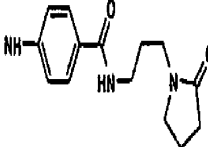
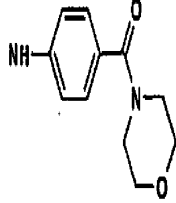
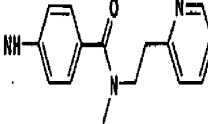
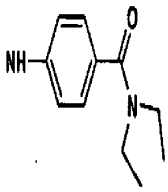
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	x	y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(5)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-((4-fenil-1-piperidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			510
XIV(6)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			420
XIV(7)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(1-piperidinilcarbonil)fenilo)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
XIV(8)	4-((6-(trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(fenilmetil)benzamida	H	H	H			456

(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	x	y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(9)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(3-(metiloxi) fenil)benzamida	H	H	H			472
XIV(10)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-((3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			496
XVI(11)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-fenilbenzamida	H	H	H			442
XIV(12)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(2-hidroxietil)benzamida	H	H	H			410

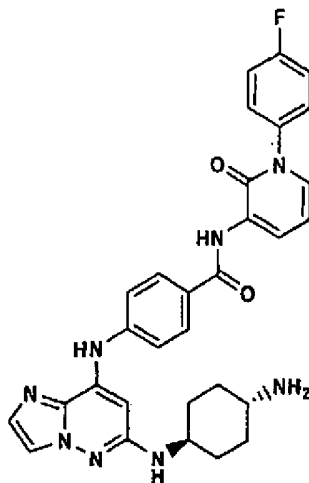
(continuação)

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	x	y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(13)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)benzamida	H	H	H			491
XIV(14)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁹ -(4-(4-morfoinyl)carbonyl)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			436
XIV(15)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-metil-N-(2-(2-piridinil)etil)benzamida	H	H	H			485
XIV(16)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N,N-diethylbenzamida	H	H	H			423

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

EXEMPLO XV(1)

4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)benzamida



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

(1a-1) A uma solução de 2-hidroxi-3-nitropiridina (Aldrich, 0,3 mmol, 420 mg) em 1,4-dioxano (20 ml), foi adicionado ácido 4-fluorofenil borónico (Combi-block, 6,0 mmol, 840 mg), acetato de cobre(II) (Aldrich, 4,5 mmol, 815 mg) e piridina (2 ml). A reacção foi aquecida a 80 °C durante 20 h. Após o arrefecimento até temperatura

ambiente, 30 ml de água fria foram adicionados. O sólido formado foi colhido por filtração, lavado com hidróxido de amônio e água, e seco a vácuo para fornecer 1-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona (610 mg, 87 % de rendimento) como um sólido.

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

(1b) A 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)benzamida (0,011 g, 0,023 mmol) de 1a foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (0,5 g, 57,0 mmol). A mistura foi deixada a fundir a 160 °C durante 12 horas. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 0,020 g de produto bruto. Purificação foi terminada por meio de HPLC preparativa fornecendo 0,006 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,56 (1 H, dd, *J* = 7,38, 1,78 Hz), 7,92 - 8,10 (3 H, m), 7,88 (1 H, d, *J* = 2,03 Hz), 7,42 - 7,61 (3 H, m), 7,39 (1 H, dd, *J* = 7,12, 1,53 Hz), 7,30 (2 H, t, *J* = 8,65 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,54 (1 H, t, *J* = 7,12 Hz), 3,97 (1 H, s), 3,66 - 3,84 (1 H, m), 0,33 - 3,24 (1 H, m), 2,26 (2 H, m), 2,00 - 2,20 (2 H, m), 1,44 - 1,68 (2 H, m), 1,22 - 1,46 (2 H, m). LC/MS, *m/e* 533 (*M*+1). HPLC *R*_t, 2,14 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 8 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

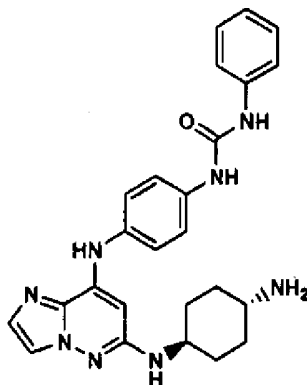
Quadro 8

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

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

EXEMPLO XVI(1)

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



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

(1b) A *N*1-(6-cloroimidazo-(1,2-*b*]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,2 g, 0,77 mmol) de 1a foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1,7 g, 15,0 mmol). A mistura foi deixada a fundir a 160 °C durante 3 dias. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 0,4 g de *N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina bruta.

(1c) Num balão de fundo redondo de 200 ml cheio com *N*⁶-(*trans*)-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8- diamina (0,39 g, 1,1 mmol) de 1b e diclorometano (10 ml) foi adicionado dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,25 g, 1,1 mmol) em diclorometano (2 ml). A

reacção foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, em seguida concentrada e purificada em sílica gel (acetato/heptano de etilo, 20 min gradiente : 15-100 % de acetato de etilo). (*trans*)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,050 g) foi obtido como um sólido branco.

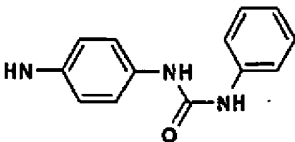
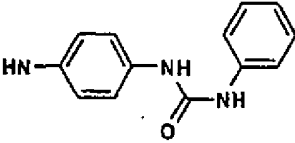
(1d) Num frasco de 2 dracma foi adicionado (*trans*)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,04 g, 0,09 mmol) de 1c, dicloroetano (1,0 ml) e fenilisocianato (0,05 ml, 0,5 mmol). A reacção foi deixada a agitar durante 2 horas e em seguida concentrada até secura. Éter de dietilo foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada durante 30 min. Sob filtração, (*trans*)-4-(8-(4-(3-fenilureido)fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,035 g) foi colhido e usado também sem nenhuma purificação.

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

de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

Os compostos que têm a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XVI(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 9, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

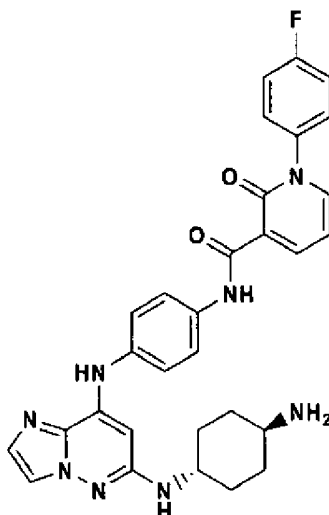
Quadro 9

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

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

EXEMPLO XVII(1)

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



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

(1b) Num frasco de reacção de 2 dracma foi adicionada 6-cloro-N-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta (0,42 g, 1,4 mmol) de 1a e *trans*-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). A mistura foi deixada a fusionar a 160 °C durante 8 horas. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada para fornecer *N*⁶-((*trans*)-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina bruta que foi usada sem outra purificação.

(1c) Num balão de fundo redondo de 100 ml cheio com *N*⁶-

((*trans*)-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8- diamina (0,31 g, 0,85 mmol) de 1b, trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) adiciona-se diclorometano (10 ml) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,3 ml, 1,3 mmol). A reacção foi agitada a 25 °C durante 0,5 h, em seguida concentrada e purificada em sílica gel (acetato/heptano de etilo, 20 min gradiente :25-100 % de acetato de etilo) para fornecer (*trans*)-4-(8-(4-nitrofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,090 g) como um sólido branco.

(1d) Num balão de fundo redondo de 50 ml, foi adicionado (*trans*)-4-(8-(4-nitrofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,090 g, 0,19 mmol) de 1c, clorofórmio (2,0 ml), metanol (2,0 ml), cloreto de amónio (0,12 g, 0,19 mmol) e pó de zinco (0,13 g, 0,19 mmol). A reacção foi deixada a agitar durante 30 min em temperatura ambiente. A reacção foi em seguida filtrada através de uma almofada de celite e enxaguada com diclorometano para fornecer 0,1 g de (*trans*)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo bruto.

(1e) A um frasco de 2 dracma foi adicionado (*trans*)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo bruto (0,064 g, 0,15 mmol) de 1d, ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,051 g, 0,22 mmol) preparado como descrito nas etapas 1e-1, 1e-2 a seguir, EDCI (0,043 g, 0,22 mmol), HOBt (0,030 g, 0,22 mmol), TEA (0,06 ml, 0,45 mmol), e CH₃CN (1 ml). A reacção foi deixada a agitar em torno de 25 °C durante 16 horas. O solvente foi em seguida removido a vácuo e a amostra foi diluída com MeOH (4 ml). A solução foi purificada por HPLC (20-100 % de gradiente de metanol), que produziu 0,025 g de (*trans*)-4-(8-(4-(5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-

hexa-1,3- dienocarboxamido) fenilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo como um sal de TFA.

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

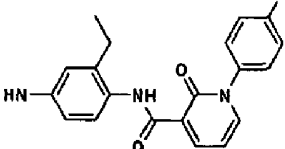
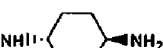
(1e-2) Num balão de fundo redondo de 200 ml adicionou-se 5-(4- fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxilato de metilo (1,1 g, 4,3 mmol), THF (8 ml), MeOH (8 ml) e solução de NaOH a 1N (13 ml). A reacção foi deixada a agitar durante a noite em temperatura ambiente. Sob concentração dos voláteis,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

(1f) Num balão de fundo redondo de 50 ml, adicionou-se (*trans*)-4-(8-(4-(5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxamido)fenilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,025 g, 0,04

mmol) de 1e e 20 % de ácido trifluoroacético em cloreto de metileno (4 ml). A reacção foi deixada a agitar em temperatura ambiente durante 5 min. A reacção foi em seguida concentrada a vácuo e diluída com metanol e purificada por meio de HPLC (20-100 % de gradiente de metanol), que forneceu composto do título como um sal de TFA (0,007 g). ¹H RMN (400 MHz, Me- OD) δ ppm 12,11 (1 H, s), 8,68 (1 H, dd, *J* = 7,38, 2,29 Hz), 7,87 - 8,13 (2 H, m), 7,71 - 7,88 (3 H, m), 7,41 - 7,63 (2 H, m), 7,33 (4 H, t, *J* = 8,65 Hz), 6,65 - 6,82 (1 H, m), 6,43 (1 H, s), 3,54 - 3,88 (1 H, m), 2,96 - 3,17 (1 H, m), 2,23 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 1,44 - 1,68 (2 H, m), 1,17-1,43 (2 H, m), LC/MS, *m/e* 553 (*M*+1). HPLC *Rt*, 2,14 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %- 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

Os compostos que têm a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XVII(1), em que em R_1 , R_2 , R_3 , X e Y têm os valores listados no Quadro 10, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

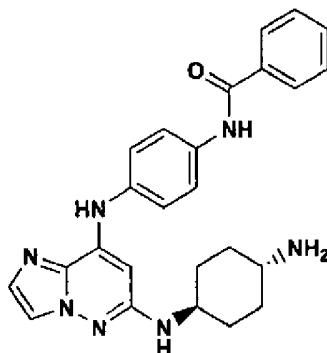
Quadro 10

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XVII (2)	N-(4-((6-((trans-4-aminociclohexil) amino) i midazo [1,2-b]piridazin-8-il) amino)-2-etilfenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida	H	H	H			581

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

EXEMPLO XVIII (1)

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

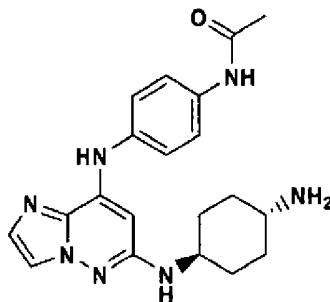


Num frasco de reacção de 2 dracma foi adicionada *N*-1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,050 g, 0,19 mmol, preparada no Exemplo XVI, etapa 1a), diclorometano (1,0 ml) e trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol). A esta solução, cloreto de benzoilo (0,025 ml, 0,21 mmol) foi adicionado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

B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XIX(1)

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

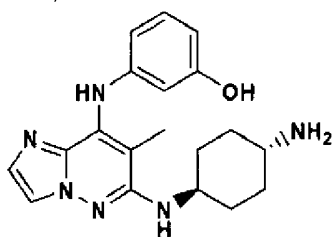


Num frasco de reacção de 2 dracma foi adicionada *N*-1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,050 g, 0,19 mmol, preparada como descrita no Exemplo XVI, etapa 1a), diclorometano (1,0 ml) e trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol). A esta solução, anidrido acético (0,022 ml, 0,23 mmol)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

de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XX(1)

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



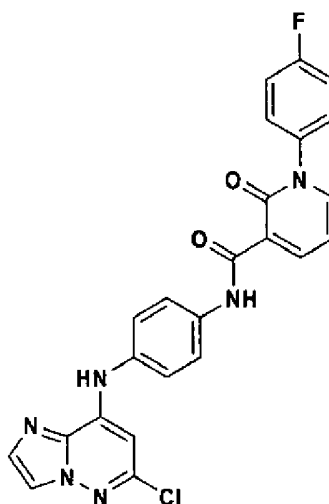
(1a) Num frasco de microondas foi adicionada 8- bromo-6- cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,070 g, 0,24 mmol, preparada como descrito no Exemplo III, etapa 1c), NMP (1,4 ml), K₂CO₃ (0,17 g, 1,2 mmol) e 3-(benzilóxi)anilina (0,050 g, 0,24 mmol). A reacção foi aquecida por meio de micro-ondas a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

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

EXEMPLO XM(1)

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

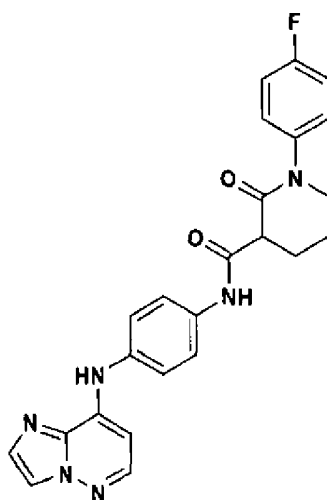


A um frasco de 2 dracma foi adicionada *N*1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzeno-1,4-diamina (0,078 g, 0,3 mmol, preparada como descrita no Exemplo XV1, etapa 1a), ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (0,10 g, 0,45 mmol, preparado como descrito no Exemplo XVII, etapa 1e2), EDCI (0,086 g, 0,45 mmol), HOBt (0,061 g, 0,45 mmol), TEA (0,12 ml, 0,9 mmol), DMF (0,8 ml) e CH₃CN (1,5 ml). A reacção foi deixada a agitar em torno de 50 °C durante 12 horas. Sob arrefecimento, o solvente foi removido a vácuo e diluído com metanol (2 ml). A solução foi purificada por HPLC (20-100 % de gradiente de metanol), que produziu 0,014 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 11,88 (1 H, s), 8,70 (1 H, dd, *J* = 7,12, 2,03 Hz), 7,71 - 7,91 (3 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,50 - 7,63 (1 H, m), 7,10 - 7,43 (5 H, m), 6,64 (1 H, s), 6,56 (1 H, t, *J* = 7,12 Hz). LC/MS, *m/e* 475 (*M*+1). HPLC *R*_t, 2,82

min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % B de partida = 0, % B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XXII (1)

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

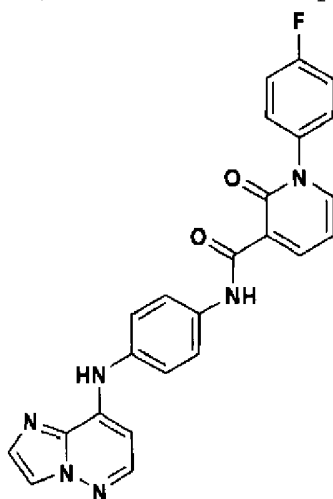


A uma suspensão de sal de TFH de N-(4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenil)-5-(4-fluorofenil)-6-oxociclo-hexa-1,3-dienocarboxamida (0,013 g, 0,027 mmol) do Exemplo XXI e EtOH (4 ml) numa garrafa PARR de 500 ml foram adicionados 10 % de Pd/C (20 mg) e 2 gotas de trietilamina. A garrafa PARR foi em seguida carregada com H₂ em 38,66 kg/m² e deixada a agitar em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reacção foi em seguida filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 0,008 g do composto do título como um sal de TFA. LC/MS, m/e 445 (M+1). HPLC Rt, 1,81 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de

B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XXIII (1)

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



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

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

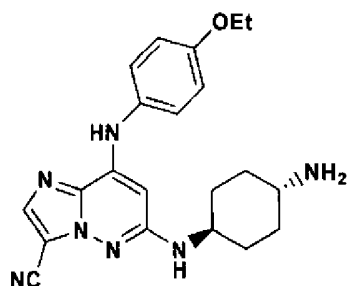
fornecer 0,085 g de 4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de *tert*-butilo bruto.

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

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

EXEMPLO XXIV(1)

6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-8-((4-(etiloxi)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



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

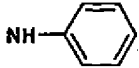
(1b) *p*-Fenetidina (0,38 ml, 2,9 mmol) e trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmol) foram adicionadas a uma mistura de 3,8-dibromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,83 g, 2,67 mmol) de 1a em EtOH (10 ml). A mistura foi aquecida até 80 °C e agitada durante 16 horas. A solução foi em seguida concentrada a vácuo para fornecer 3-bromo-6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta.

(1c) Num frasco de 5 ml foi adicionada 3-bromo-6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (0,3 g, 0,8 mmol) de 1b, Pd(PPh₃)₄ (0,18 g, 0,16 mmol), Zn(CN)₂ (0,47 g, 4,0 mmol) e DMF (3 ml). A reacção foi aquecida por meio de micro-ondas durante 25 min a 200 °C. Sob arrefecimento, a mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e filtrada através de uma almofada de celite. O solvente foi removido a vácuo e o material resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel

(acetato/heptano de etilo, 25 min gradiente :5-50 % de acetato de etilo) para fornecer 0,11 g de 6- cloro-8-(4-etoxifenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo. (1d) Num frasco de reacção de 2 dracma foi adicionado 6-cloro-8-(4-etoxifenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo (0,055 g, 0,017 mmol) de 1c e *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmol). A mistura foi deixada a fusionar a 160 °C durante 1,5 hora. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH, e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer 0,039 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, Solvente) δ ppm 7,91 (1 H, s), 7,23 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 6,96 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 5,96 (1 H, s), 4,04 (4 H, q, *J* = 6,78 Hz), 3,61 - 3,80 (1 H, m), 2,99 - 3,19 (1 H, m), 2,16 - 2,35 (2 H, m, *J* = 11,55 Hz), 2,01 - 2,16 (2 H, m, *J* = 12,65 Hz), 1,47 - 1,65 (2 H, m), 1,39 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz), 1,24 - 1,36 (2 H, m). LC/MS, *m/e* 392 (*M*+1). HPLC *R*_t, 2,69 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

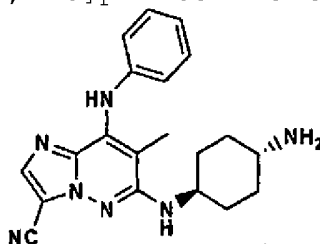
Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XXIV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 11, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Quadro 11

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXIV(2)	6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil) amino- 8-(fenilamino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-3-carbonitrilo	H	CN	H			348
*Para substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula 1a) ocorre no átomo de azoto disponível							

EXEMPLO XXV(1)

6-((4-*trans*-aminociclohexil)amino)-7-metil-8-(fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



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

(1b) Num frasco de reação de 2 dracma foi adicionado 3,8-dibromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,14

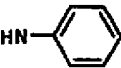
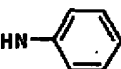
g, 0,43 mmol) de 1a, de *terc*-butóxido de potássio a 1,0 M em THF (1,0 ml) e THF (1,4 ml). Sob N₂, a reacção foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O material resultante foi tomado em acetato de etilo e lavado com H₂O (2 x 50 ml) e em seguida salmoura (1 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas em Na₂SO₄ e filtradas. Seguindo evaporação de solvente, 0,14 g de produto bruto foi obtido. Outra purificação foi terminada por meio de cromatografia de sílica gel (acetato/heptano de etilo, 25 min gradiente :5-50 % de acetato de etilo) para fornecer 0,053 g de 3-bromo- 6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina.

(1c) Num frasco de 5 ml foi adicionada 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (0,053 g, 0,16 mmol) de 1a, Pd(PPh₃)₄ (0,036 g, 0,032 mmol), Zn(CN)₂ (0,088 g, 0,78 mmol) e DMF (3 ml). A reacção foi aquecida por meio de micro-ondas durante 30 min a 180 °C. Sob arrefecimento, a mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e filtrada através de uma almofada de celite. O solvente foi removido a vácuo e o material resultante foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 0,013 g de 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina. (1d) Num frasco de reacção de 2 dracma foi adicionada 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (0,013 g, 0,045 mmol) de 1b. e *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmol). A mistura foi deixada a fundir a 160 °C durante 45 min. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,19 - 7,33 (2 H, m), 6,97 (1 H, t, *J* = 7,38 Hz), 6,87 (2 H, d, *J* = 7,63 Hz), 3,88 -

4,02 (1 H, m), 0,37 - 3,25 (1 H, m), 2,25 - 2,40 (2 H, m, $J = 12,21$ Hz), 2,07 - 2,22 (2 H, m, $J = 12,21$ Hz), 1,94 (3 H, s), 1,41 - 1,72 (4 H, m). LC/MS, m/e 362 (M+1). HPLC Rt, 2,58 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

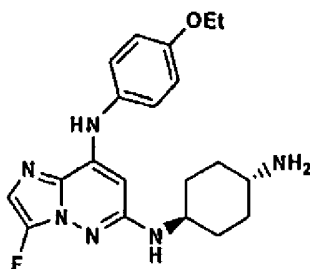
Os compostos que têm a fórmula (Ia) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XXV(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 12 usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Quadro 12

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXV (2)	6-((<i>trans</i>)-4-aminociclohexilamino)-7-etil-8-(fenilamino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-3-carbonitrilo	H	CN	Et			376
XXV (3)	6-((<i>trans</i>)-4-aminociclohexilamino)-8-anilino-7-isopropilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-3-carbonitrilo	H	CN	i-Pr			390
*Para os substituintes X e Y, a substituição no núcleo (fórmula Ia) ocorre no átomo de azoto disponível							

EXEMPLO XXVI(1)

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(etiloxi)fenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina



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

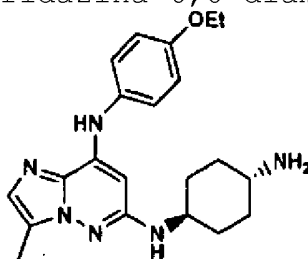
(1b) *p*-Fenetidina (0,044 ml, 0,34 mmol) e trietilamina (0,1 ml, 0,75 mmol) foram adicionadas a uma mistura de 8-bromo-6-cloro-3- fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,085 g, 0,34 mmol) de 1a em EtOH (1,7 ml). A mistura foi aquecida até 80 °C e agitada durante 16 horas. A solução foi em seguida concentrada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

(1c) Num frasco de reacção de 2 dracma, foram adicionados 6-cloro-*N*-(4-etoxifenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (0,080 g, 0,26 mmol) de 1b e *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmol). A mistura foi deixada a fusionar a 160 °C durante 5 horas. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH, e em seguida purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, Solvente) δ ppm 7,32 (1 H, d, *J* = 6,05 Hz), 7,24 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 6,98 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 5,99 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, *J* = 7,15

Hz), 3,66 - 3,79 (1 H, m), 0,34 - 3,18 (1 H, m), 2,16 - 2,28 (2 H, m, $J = 11,55$ Hz), 1,99 - 2,12 (2 H, m, $J = 12,10$ Hz), 1,46 - 1,62 (2 H, m), 1,39 (3 H, t, $J = 6,87$ Hz), 1,25 - 1,36 (2 H, m). LC/MS, m/e 385 (M+1). HPLC Rt, 2,25 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

EXEMPLO XXVII(1)

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



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

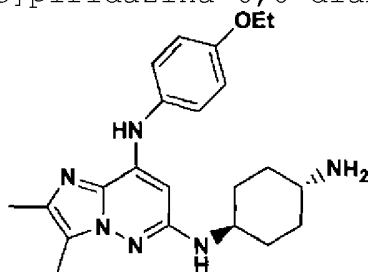
(1b) *p*-Fenetidina (0,068 g, 0,5 mmol) e trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) foram adicionadas a uma mistura de 8-bromo-6-cloro-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina e 6,8-dicloro-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,011 g, 0,5 mmol) ambos de 1a em EtOH (10 ml). A mistura foi aquecida até 90 °C e agitada durante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

seguida concentrada a vácuo para fornecer 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina bruta.

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

Exemplo XXVIII(1)

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



(1a) Uma mistura de 4-bromo-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-3- amina (0,1 g, 0,48 mmol) do Exemplo

I(1), etapa 1a, 3-clorobutan-2-ona (0,42 g, 3,3 mmol) e EtOH (1 ml) foi agitada a 90 °C durante 48 horas. A reacção foi em seguida concentrada até secura e triturada de éter de dietilo. Sob filtração, um material oleoso foi produzido. O filtrado contendo o sólido oleoso foi enxaguado com metanol e o material colhido como uma mistura de 8-bromo-6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina e 6,8-dicloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (sal de HCl).

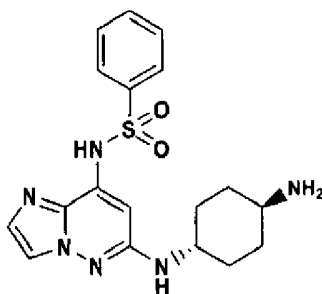
(1b) *p*-Fenetidina (0,04 g, 0,29 mmol) e carbonato de potássio (0,12 g, 0,87 mmol) foram adicionadas a uma mistura de 8-bromo-6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina e 6,8-dicloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (sal de HCl) (0,063 g, 0,29 mmol) ambos de la, em EtOH (1,0 ml). A mistura foi aquecida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

(1c) Num frasco de reacção de 2 dracma, foram adicionados 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina bruta (0,013 g, 0,04 mmol) de 1b e *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1,0 g, 8,0 mmol). A mistura foi deixada a fusionar a 160 °C durante 4 dias. O condensado foi em seguida arrefecido, diluído com água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada e em seguida diluída com MeOH e em seguida purificada por HPLC preparativa. Isto forneceu 0,005 g do composto do título como um sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,24 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,00 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 6,17 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, *J* = 6,96 Hz), 3,62 - 3,83 (1 H, m), 0,32 - 3,21 (1 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,18 - 2,29 (2 H, m, *J* = 11,55 Hz), 2,03 - 2,14 (2 H, m, *J* = 12,65 Hz), 1,45 - 1,62 (2 H, m), 1,39

(3 H, t, $J = 6,87$ Hz), 1,26 - 1,36 (2 H, m). LC/MS, m/e 395 (M+1). HPLC Rt, 2,49 min. Coluna YMC ODSC₁₈ (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

Exemplo XXIX(1)

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



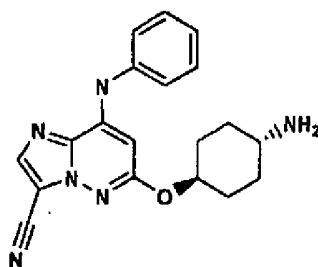
(1a) A um tubo de 16 X 100 mm foi adicionada benzenossulfonamida (58 mg, 0,37 mmol), tris(dibenzilidanoacetona)dipaládio (0) (2 mg, 0,0022 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (4 mg 0,0077 mmol) e carbonato de césio (240 mg, 1,25 mmol). O tubo foi evacuado e cheio novamente com azoto. 8-Bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (120 mg, 0,4466 mmol) Exemplo I(1), etapa 1b e 1,4-dioxano (1,0 ml) foram em seguida adicionados. A mistura foi deixada aquecer a 100 °C durante 16 horas. A solução foi em seguida diluída com diclorometano, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer N-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzenossulfonamida bruta 100 mg (73 %).

(1b) A N-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzenossulfonamida (100 mg, 0,325 mmol) de 1a foi adicionado *trans*-1,4-diaminociclo-hexano (1000 mg, 8,77 mmol). A mistura foi deixada a fundir a 165 C durante 3 dias. O condensado foi em seguida arrefecido, água foi adicionada seguida por extracção com diclorometano. A

camada orgânica foi em seguida concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa. Isto forneceu 4,5 mg (2 %) do composto do título como um sal de di-TFA. ^1H RMN (500 MHz, MeOH-D_3) δ ppm 7,97 (2 H, d, $J = 5$ Hz), 7,85 (1 H, s), 7,71 (1 H, s), 7,63 (1 H, m), 7,56 (2 H, m), 6,63 (1H, s), 3,64 (1 H, m), 3,12 (1 H, m), 2,23-2,04 (4 H, m), 1,51 (2 H, m), 1,34 (2 H, m). LC/MS m/e 387 (MH $^+$). HPLC, 1,600 min. Waters Sunfire C18 4,6 x 50. 0 %-100 % de B. B: 90 % de MeOH, 10 % de H $_2$ O, 0,1 % de TFA. A: 10 % de MeOH, 90 % de H $_2$ O, 0,1 % de TFA.

Exemplo XXXI(1)

6-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-8-anilinoimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo



(1a) N-(4-metoxibenzil)anilina (215 mg, 1 mmol) foi dissolvida em DMF seca (4 ml), colocada sob uma atmosfera de azoto, e arrefecida até a 0 °C num banho de gelo. T-butóxido de potássio (1 ml, 1 mmol, solução de THF a 1M) foi adicionado e a mistura foi deixada a agitar durante 10 min a 0 °C e em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura resultante foi arrefecida para 0 °C. A 3,8-dibromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina sólida (310 mg, 1 mmol) do Exemplo XXIV, etapa 1a foi adicionada. A mistura foi deixada a agitar durante 30 min a 0 °C e durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etilo (100 ml), lavada sequencialmente com 10 % de LiCl, água e salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a vácuo e o material resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato/heptano de etilo, 25 min gradiente :5-50 % de acetato de

etilo) para fornecer 0,27 g de 3-bromo-6-cloro-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

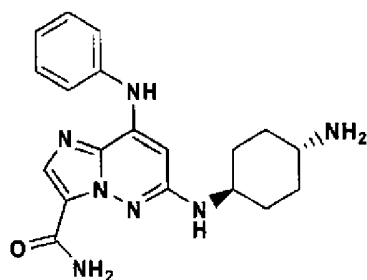
(1b) Um frasco de micro-ondas foi carregado com 3-bromo-6-cloro-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (220 mg, 0,49 mmol) de etapa 1a, cianeto de zinco (34,8 mg, 0,3 mmol), tris(dibenzilidano)acetato de paládio(0) (22,7 mg, 0,025 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (19,8 mg, 0,036 mmol) e DMF (2 ml). A mistura resultante foi aquecida num micro-ondas durante 15 min a 150 °C. A solução foi arrefecida, diluída com acetato de etilo, lavada com solução de LiCl saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel (5 % de acetato de etilo/heptano) para fornecer 91 mg de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

(1c) Uma mistura de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (20 mg, 0,05 mmol) de 1b, (*trans*)-4-hidroxíciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (22 mg, 0,1 mmol), acetato de paládio(II) (1,1 mg, 0,005 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*di-tert*-butilfosfino)ferroceno (7,5, 0,01 mmol) e carbonato de cério (100 mg) foi suspensa em dioxano anidro (1 ml) num frasco tampado de septo revestido de Teflon. O vaso foi purgado com argón e aquecido a 105 °C durante 48 h. LCMS mostra que o produto (*m/z*, *M*+1, 569,4) está (-25 % de conversão) junto com materiais de partida. A reacção é arrefecida e filtrada através de um tampão de celite e a almofada de celite enxaguada com ~5 ml de acetato de etilo. Os solventes são removidos a vácuo e o óleo resultante foi suspenso em 1 ml de TFA e aquecido a 50 °C durante 2 h. A reacção mostrou remoção completa do grupo de protecção de *P*-metoxibenzilo. TFA é removido sob uma corrente de ar e a mistura resultante tomada em MeOH (2 ml) e purificada por HPLC preparativa para produzir 2,2 mg do composto do título como

um sal de TFA . MS m/e 349 (M+1); ^1H RMN (MeOH, δ) 8,1 (1H, s), 7,48 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,39 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7,27 (1H, t, $J = 8\text{ Hz}$), 6,21 (1H, s), 5,00 1H, m), 3,21 (1H, m), 2,38 (2H, m), 2,15, 2H, m), 1,62 (4H, m).

Exemplo XXXII(1)

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



(1a) Uma mistura de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibenzil)-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (25 mgs, mmol) do Exemplo XXXI(1) etapa 1b, NaOH a 6N (0,1 ml), MeOH (0,1 ml) e dioxano (1 ml) num frasco foi aquecida até 100 °C durante 16 h. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. Sob adição de HCl a 1M um precipitado foi formado. O precipitado foi colhido por filtração e seco para fornecer 35 mg de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxamida bruta.

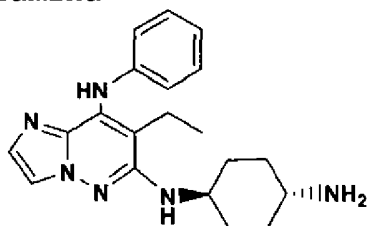
(1b) A um frasco contendo 35 mg de 6-cloro-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxamida bruta de 1a foi adicionada *trans*-1,4-ciclohexildiamina (250 mg, mmol). A mistura resultante foi aquecida até 160 °C durante 4 h. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com água causando um precipitado a ser formado. O precipitado foi colhido, lavado com água e seco para fornecer 6-((*trans*)-4-aminociclohexilamino)-8-((4-metoxibenzil)(fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxamida bruta.

(1c) 6-((*trans*)-4-aminociclohexilamino)-8-((4-

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

EXEMPLO XXXIII (1)

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



(1a) A uma suspensão de 3,6-dicloropiridazina (11,25 g, 0,076 mol, 1,0 eq), nitrato de prata (6,41 g, 0,038 mol, 0,5 eq), ácido propiônico (8,39 g, 0,113 mol, 1,5 eq) em água (125 ml) a 50 °C foi adicionada uma solução de ácido sulfúrico (11,54 ml, 0,227 mol, 0,3 eq) em água (125 ml). A solução foi aquecida até 60 °C e em seguida a solução de persulfato de amônio (51,7 g, 0,227 mol, 0,3 eq) foi adicionado suavemente durante 20 minutos. A solução foi em seguida aquecida até 75 °C durante 30 minutos. A solução de reacção foi deitada em água gelada e ajustada ao pH 7 com 30 % de solução de hidróxido de amónio. O produto 1 foi extraído com diclorometano (3x), e os extractos lavados com água, salmoura, secos com sulfato de sódio e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando um sistema de cromatografia de ISCO

(120 g de cartucho de sílica, 5 % de acetato de etilo em heptano) para fornecer o composto 3,6-dicloro-4-etilpiridazina (7,3 g, 54 % de rendimento). LC/MS, m/e 177,15 (M+1). HPLC Rt, 2,03 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

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

(1c) A mistura de 6-cloro-5-etilpiridazin-3-amina e cloro-4-etilpiridazin-3-amina (3,50 g, 0,022 mol) de 1b e NaHCO₃ (3,73 g, 0,044 mol, 2 eq) foram suspensos em MeOH (20 ml) e tratados com Br₂ (1,25 ml, 0,024 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h, em seguida filtrada. O filtrado foi condensado a vácuo. O resíduo resultante foi ressuspenso em EtOAc (100 ml) e lavado sequencialmente com solução de NaHO₃ aquosa saturada (2X20 ml) e solução de NaCl aquosa (1X 20 ml). A

solução foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido a vácuo para fornecer 4-bromo-6-cloro-5-etilpiridazin-3-amina bruta. LC/MS, m/e 236 (M+1). HPLC Rt, 2,15 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %- 100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

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

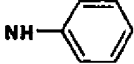
(1e) Uma mistura de 8-bromo-6-cloro-7-etilimidazo[1,2-b]piridazina (60 mg, 0,2 mmol, 1 eq) de 1d, anilina (20,3 µL, 0,22 mmol, 1,1 eq) e *terc*-butóxido de potássio (0,51 ml, 0,51 mmol, 2,5 eq) foi suspensa em DMF (3 ml) e agitada em TA durante 1 h. A mistura foi arrefecida bruscamente com acetato de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

(22 mg). LC/MS, m/e 273,14 (M+1). HPLC Rt, 2,24 min. Coluna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0 %-100 % 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, % de B de partida = 0, % de B final = 100, tempo gradiente de 4 min, mantido em 100 % de B 1 min, taxa de fluxo 4 ml/min.

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

Os compostos que têm a fórmula (1a) foram preparados de acordo com os procedimentos similares ao Exemplo XXXIII(1), em que em R₁, R₂, R₃, X e Y têm os valores listados no Quadro 13, usando os materiais de partida apropriados e substancialmente os mesmos procedimentos indicados.

Quadro 13

Ex.	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXXIII (2)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7- etil- N ⁶ -[4-(etiloxi) fenil]imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	i-Pr			365

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

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 60719519 B [0001]
- WO 2004076458 A1 [0007]
- WO 2006107784 A [0009]
- US 4200750 A [0093]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

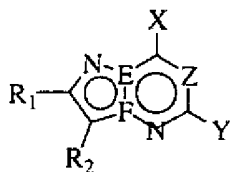
- HENRY et al. *Drugs Fut.*, 1999, vol. 24, 1345-1354 [0003]
- SALITURO et al. *Curr. Med. Chem.*, 1999, vol. 6, 807-823 [0003]
- RANKIN et al. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, vol. 34, 334-342 [0003]
- MORELAND et al. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 130, 478-486 [0003]
- FRESHNEY et al. *Cell*, 1994, vol. 78, 1039-1049 [0004]
- KOTLYAROV et al. *Nat. Cell Biol.*, 1999, vol. 1, 94-97 [0006]
- LEHNER et al. *J. Immunol.*, 2002, vol. 168, 4667-4673 [0006]
- POLANC et al. *Synthesis*, March 1975, 175-176 [0009]
- HAJOS et al. *Science of Synthesis*, 2002, vol. 12, 613-678 [0009]
- Design of Prodrugs. Elsevier, 1985 [0063]
- Methods in Enzymology. Academic Press, 1985, vol. 112,

309-396 [0063]

- Design and Application of Prodrugs. A Textbook of Drug Design and Development. 113-191 [0063]
- **H. BUNDGAARD.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1992, vol. 8, 1-38 [0063]
- *Synthesis*, 1971, vol. 8, 424 [0084]
- **CHOU ; TALALAY.** *Adv. Enzyme Regul.*, 1984, vol. 22, 27-55 [0092]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. 1985 [0097]
- *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 7089 [0143]

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de acordo com fórmula (I),



(I)

ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

E é C; F é N;

X é NR_4R_5 ;

Z é CR_3 ;

Y é seleccionado a partir de hidrogénio, halogénio, nitro, ciano, SR_8 , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_8$, OR_8 , NR_6R_7 , CO_2R_8 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalcinilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, com a condição de que se Y for hidrogénio então R_4 é fenilo substituído com um grupo carboxamido;

R_1 e R_2 são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, halogénio, nitro, ciano, SR_{10} , OR_{10} , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{11}$, CO_2R_{10} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_3 é seleccionado a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo alcinilo substituído, alcinilo substituído, nitro, ciano, SR_{13} , OR_{13} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $\text{NR}_{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$, CO_2R_{13} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo;

R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 são seleccionados independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, OR_{15} , SR_{15} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{15}$, CO_2R_{15} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $\text{C}(\text{W})\text{OR}_{16}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_{17}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo; ou (ii) R_4 é tomado juntamente com

R₅ e o átomo de azoto ao qual são ambos unidos e/ou R₆ é tomado juntamente com R₇ e o átomo de azoto ao qual são ambos unidos para formar um heteroarilo ou heterociclo;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos, R₈ é tomado juntamente com R₉, e/ou R₁₀ é tomado juntamente com R₁₁, e/ou R₁₃ é tomado juntamente com R₁₄, e/ou R₁₅ é tomado juntamente com R₁₆ para formar um heteroarilo ou heterociclo;

R₁₇ é seleccionado a partir de alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo;

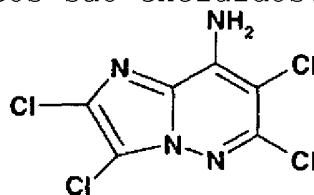
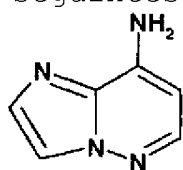
W em cada ocorrência é O, S, N, CN, ou NH; e

p é 1 ou 2,

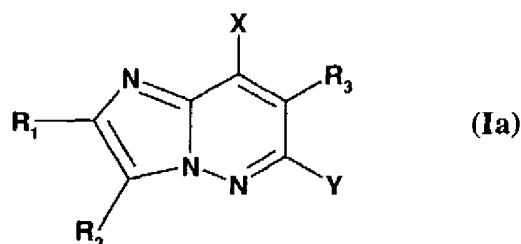
com as seguintes condições:

(1) se X for NH(Me), N(Me)₂, NH (fenilo não substituído), ou NHHN₂, então Y é diferente de hidrogénio ou halogénio; e

(2) os seguintes compostos são excluídos:



2. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que tem a fórmula (Ia)



ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 2, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R₄ é -AM;

R₅ é hidrogénio ou C₁₋₄alquilo;

ou R₄ e R₅ juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos formam um anel heterociclo ou heteroarilo monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heterociclo ou heteroarilo bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído com um a três grupos, T₁, T₂; e/ou T₃;

A é uma ligação, C₁₋₃alquileno, C₂₋₄alquenileno, C₂₋₄alquinileno, -C(O)-, ou -SO₂-;

M é (i) hidrogénio, alquilo, alcoxi, ou alcenilo; ou (ii) cicloalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃; T₁, T₂, e T₃ são seleccionados independentemente a partir de (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SO₃H SR₁₉, S(O)_pR₂₁, S(O)_pNR₁₉R₂₀, NR₁₉S(O)_pR₂₁, OR₁₉, NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)₂₀, NR₁₉C(=O)NR₁₉R₂₀, CO₂R₁₉, C(=O)R₁₉, -O-C(=O)R₁₉, -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, em que p é um ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T₁ e T₂, localizados nos átomos do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar um cicloalquilo, arilo, heteroarilo,

ou heterociclo condensado;

R_{19} , R_{20} , e R_{21} em cada ocorrência, são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) R_{19} e R_{20} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos formam um heteroarilo ou heterociclo; e R_{21} em cada ocorrência é seleccionado a partir de alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 2, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é hidrogénio, halogénio, OR_8 , ou NR_6R_7 ;

R_6 é seleccionado a partir de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído por um a três grupos seleccionados a partir de halogénio, C_{1-4} alquilo, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alcoxi, e OH;

R_7 e R_8 são seleccionados independentemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

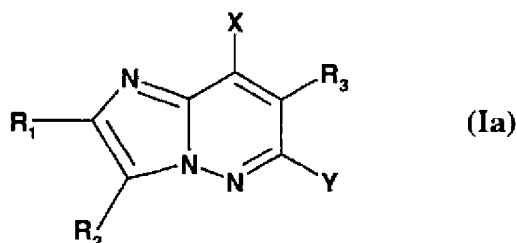
ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos formam um anel heteroarilo ou heterociclo,

cada anel é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ; T_4 , T_5 e T_6 são seleccionados independentemente a partir de

- (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SR_{19} , OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo; e/ou
- (ii) dois grupos, T_4 e T_5 , substituídos nos átomos do

anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar um ciclalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo condensado; e R_{19} e R_{20} , em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) R_{19} com R_{20} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos combinam-se para formar um heteroarilo ou heterociclo.

5. Um composto de fórmula (Ia) :



ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é NR_4R_5 ;

Y é hidrogénio, halogénio, OR_8 , ou NR_6R_7 ;

R_1 e R_2 são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, halogénio, nitro, ciano, SR_{10} , OR_{10} , $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(=O)R_{11}$, CO_2R_{10} , $C(=O)R_{10}$, $-O-C(=O)R_{10}$, $C(=O)NR_{10}R_{11}$;

R_3 é seleccionado a partir de hidrogénio, halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SR_{13} , OR_{13} , $NR_{13}R_{14}$, $NR_{13}C(=O)R_{14}$, CO_2R_{13} , $C(=O)R_{13}$, $-O-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo;

R_4 é $-AM$;

R_5 é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

ou R_4 e R_5 juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos formam um anel heterociclo ou heteroarilo

monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou um anel heterociclo ou heteroarilo bicíclico de 7 a 11 membros, cada anel opcionalmente substituído com um a três grupos, T_1 , T_2 ; e/ou T_3 ;

A é uma ligação, C_{1-3} alquileno, C_{2-4} alquenileno, C_{2-4} alquinileno, $-C(O)-$, ou $-SO_2-$; M é (i) hidrogénio, $NR_{15}R_{16}$, alquilo, alcoxi, ou alcenilo; ou (ii) cicloalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T_1 , T_2 , e/ou T_3 ;

R_6 é seleccionado a partir de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído por um a três grupos seleccionados a partir de halogénio, C_{1-4} alquilo, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alcoxi, e OH;

R_7 é seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

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

R_8 é seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

R_{10} , R_{11} , R_{13} , e R_{14} em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, C_{1-4} alquilo, e C_{1-4} alquilo substituído; ou (ii) R_{10} e R_{11} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos, e/ou R_{13} e R_{14} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos combinam-se para formar um heterociclo ou heteroarilo de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído;

R_{15} e R_{16} são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo,

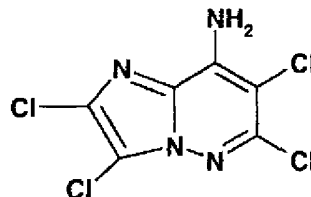
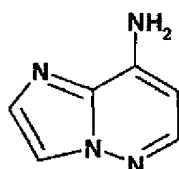
alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos R_{15} é tomado juntamente com R_{16} para formar um heteroarilo ou heterociclo; T_1 , T_2 , e T_3 são seleccionados independentemente a partir de (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SO_3H , SR_{19} , $S(O)_pR_{21}$, $S(O)_pNR_{19}R_{20}$, $NR_{19}S(O)_pR_{21}$, OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)_{20}$, $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo, em que p é um ou 2; e/ou (ii) dois grupos, T_1 e T_2 , localizados nos átomos do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar um cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ou heterociclo condensado;

T_4 , T_5 e T_6 são seleccionados independentemente a partir de (i) halogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, nitro, ciano, SR_{19} , OR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, $NR_{19}C(=O)R_{20}$, CO_2R_{19} , $C(=O)R_{19}$, $-O-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)NR_{19}R_{20}$, cicloalquilo, heterociclo, arilo, e heteroarilo; e/ou (ii) dois grupos, T_4 e T_5 , substituídos nos átomos do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar um cicloalquilo, heterociclo, arilo, ou heteroarilo condensado; e

R_{19} e R_{20} em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo; ou (ii) R_{19} e R_{20} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos formam um anel heteroarilo ou heterociclo; e R_{21} em cada ocorrência, é seleccionado a partir de alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo;
com as seguintes condições:

- (1) se X for NH(Me), N(Me)₂, NH(fenilo não substituído), ou NHNH₂, então Y é diferente de hidrogénio ou halogénio; e
- (2) os seguintes compostos são excluídos:



6. Um composto de acordo com a reivindicação 5, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em que:

R₄ é -AM;

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

M é (i) hidrogénio, -NH(arilo), C₁₋₆alquilo, C₂₋₄alcenilo, ou -OC₁₋₄alquilo ou (ii) C₃₋₆cicloalquilo, fenilo, fluorenilo, 1-naftilo, ou 2-naftilo, cada grupo opcionalmente substituído por um a três grupos, T, T₂, e/ou T₃; ou (iii) um anel heterociclo ou heteroarilo bicíclico de 7 a 11 membros ou monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, cada anel opcionalmente substituído por um a três grupos, T₁, T₂, e/ou T₃; e

T₁, T₂, e T₃ são seleccionados independentemente a partir de (i) C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo substituído, C₁₋₄alquiloxi, C₁₋₄alquiloxi substituído, C₁₋₄alquiltio, fenoxi, -NR₁₉R₂₀, halogénio, hidroxilo, ciano, SO₃H, COOH, -C(O)(R₁₉), C(O)NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(O)R₂₀, S(O)₂R₂₁, S(O)₂NR₁₉R₂₀ e NR₁₉(C(O)NR₁₉R₂₀); e/ou (ii) fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, furilo, e morfolinilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R₂₂, R₂₃ e/ou R₂₄; e/ou (iii) dois grupos, T₁ e T₂, substituídos nos átomos

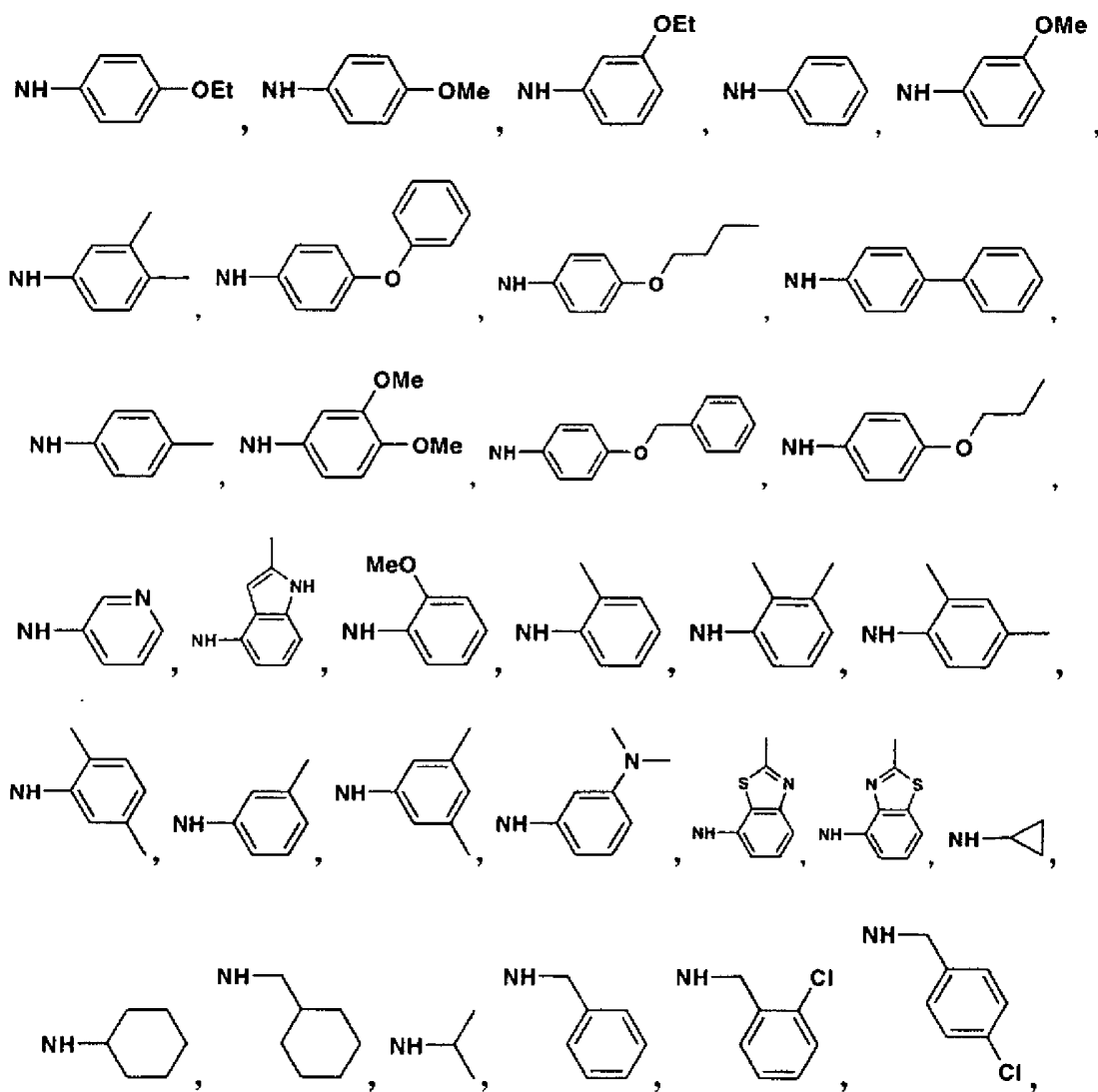
do anel adjacentes são tomados juntamente com os átomos do anel aos quais são unidos para formar, um cicloalquilo de cinco a sete membros condensado, um fenilo condensado ou um heterociclo ou heteroarilo de 5 ou 6 membros condensado, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; e

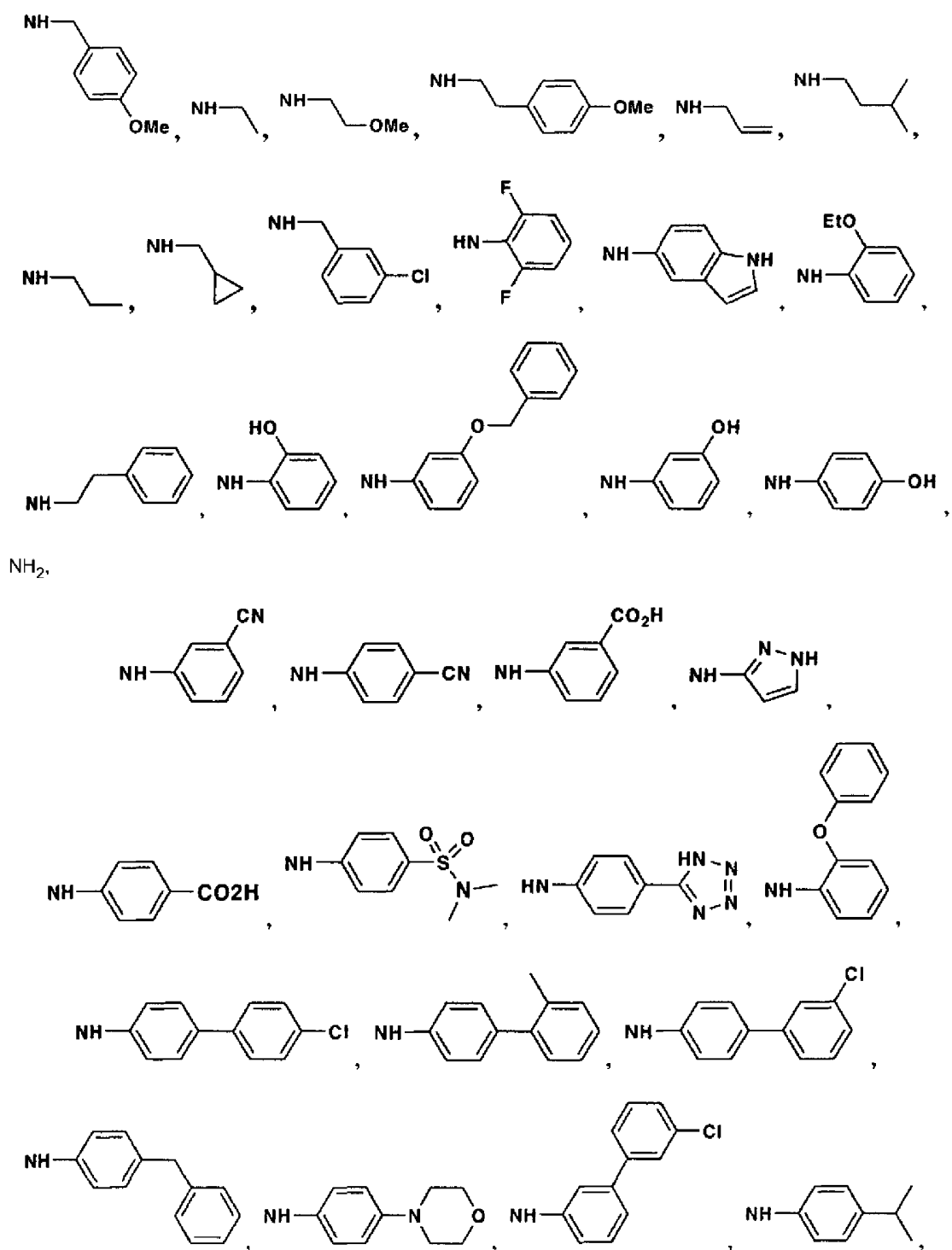
R_{19} e R_{20} em cada ocorrência são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, $-(CH_2)_vOH$, e C_{1-4} alquilo; ou (ii) $-(CH_2)_vciclohexilo$, $-(CH_2)_vfenilo$, $-(CH_2)_vmorfolinilo$, $-(CH_2)_vpiridilo$, $-(CH_2)_vpirazolilo$, $-(CH_2)_vciclopropilo$, $-(CH_2)_vpirrolidinilo$, $-(CH_2)_vpiperidinilo$, $-(CH_2)_vfurilo$, $-(CH_2)_vimidazolilo$, $-(CH_2)_vpirimidinilo$, $-(CH_2)_vpiperazinilo$, e $-(CH_2)_vpiradizinilo$, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; ou R_{19} e R_{20} são tomados juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos para formar um pirrolindilo, morfolinilo, piperidinilo, piradazinilo, ou piperazinilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ;

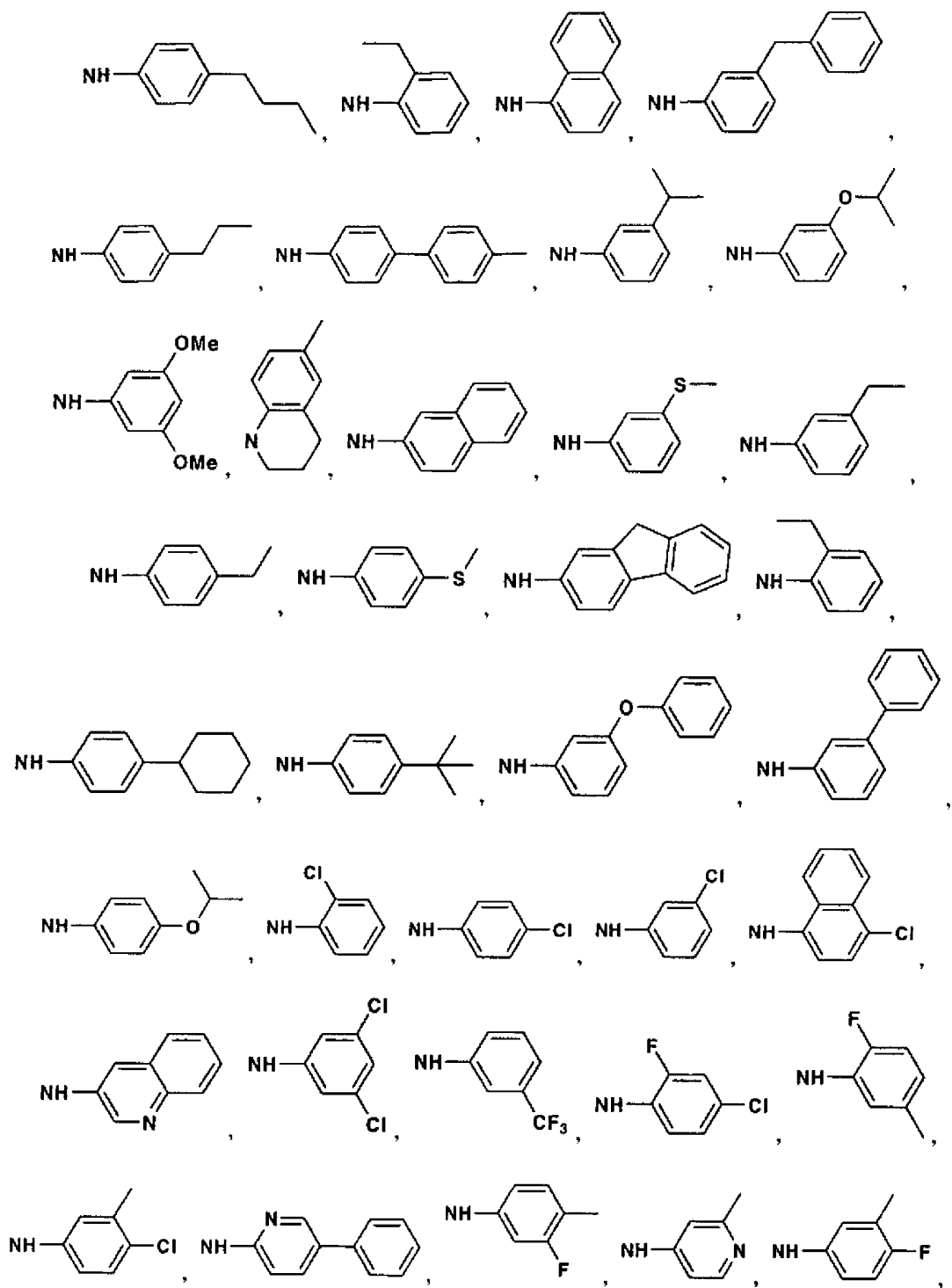
R_{21} em cada ocorrência é seleccionado a partir de (i) $-(CH_2)_vOH$, e C_{1-4} alquilo; ou (ii) $-(CH_2)_vciclohexilo$, $-(CH_2)_vfenilo$, $-(CH_2)_vmorfolinilo$, $-(CH_2)_vpiridilo$, $-(CH_2)_vpirazolilo$, $-(CH_2)_vciclopropilo$, $-(CH_2)_vpirrolidinilo$, $-(CH_2)_vpiperidinilo$, $-(CH_2)_vfurilo$, $-(CH_2)_vimidazolilo$, $-(CH_2)_vpirimidinilo$, $-(CH_2)_vpiperazinilo$, e $-(CH_2)_vpiradizinilo$, cada grupo do qual é opcionalmente substituído uma vez que a valência permite de um a três grupos, R_{22} , R_{23} e/ou R_{24} ; R_{22} , R_{23} , e R_{24} em cada ocorrência, são seleccionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquilo, (C_{2-4}) alcenilo, halogénio, hidroxí, ciano, nitro, CF_3 , $=O$, $O(C_{1-4})$ alquilo, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4})$ alquilo, CO_2H ,

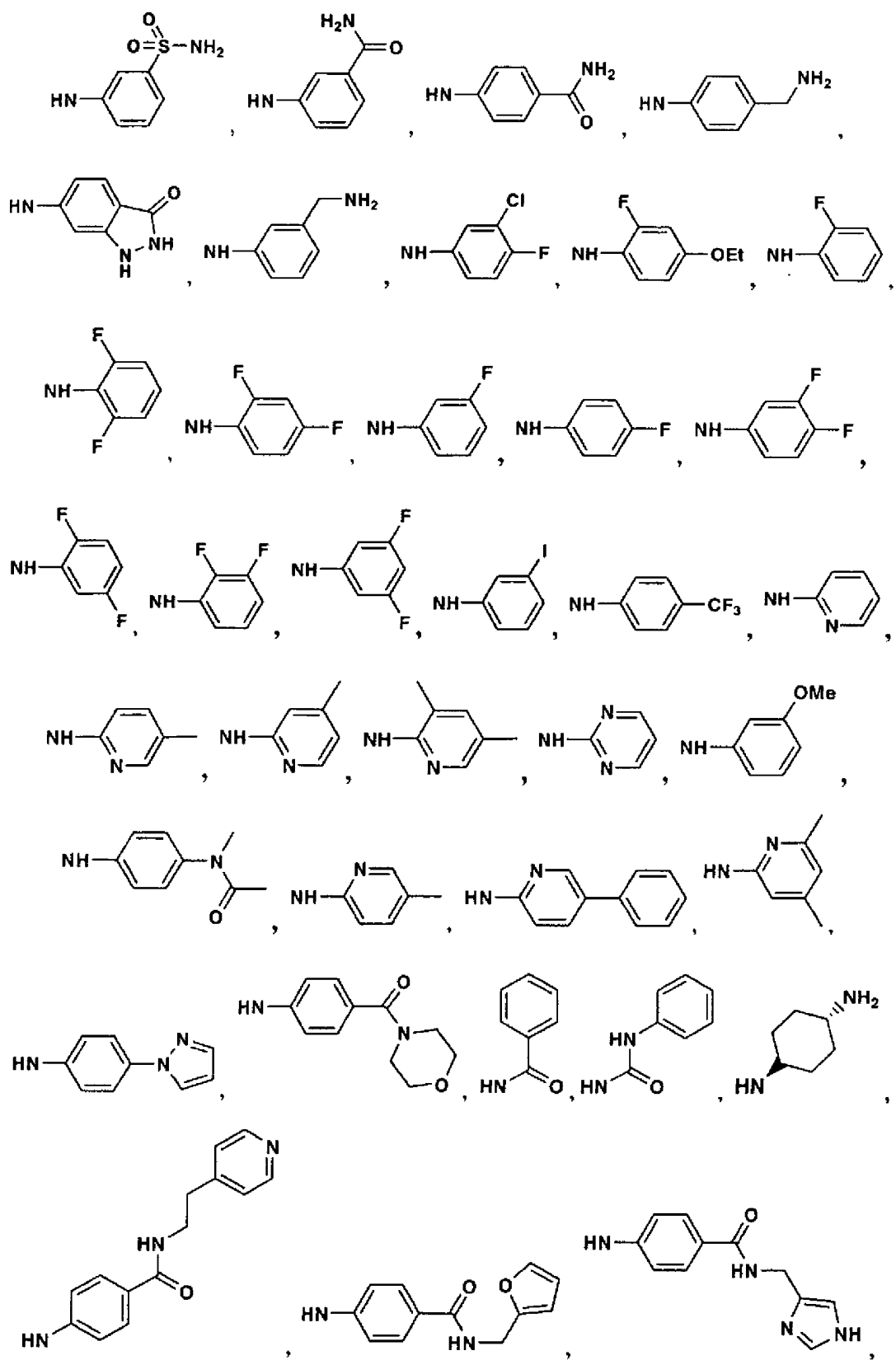
CO₂(C₁₋₄alquilo), NHCO₂(C₁₋₄alquilo), -S(C₁₋₄alquilo), -NH₂, NH(C₁₋₄alquilo), N(C₁₋₄alquilo)₂, N(C₁₋₄alquilo)₃⁺, SO₂(C₁₋₄alquilo), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH₂, C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH(alquilo), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)N(C₁₋₄alquilo)₂, e opcionalmente substituído fenilo; e v é 0, 1, 2, ou 3.

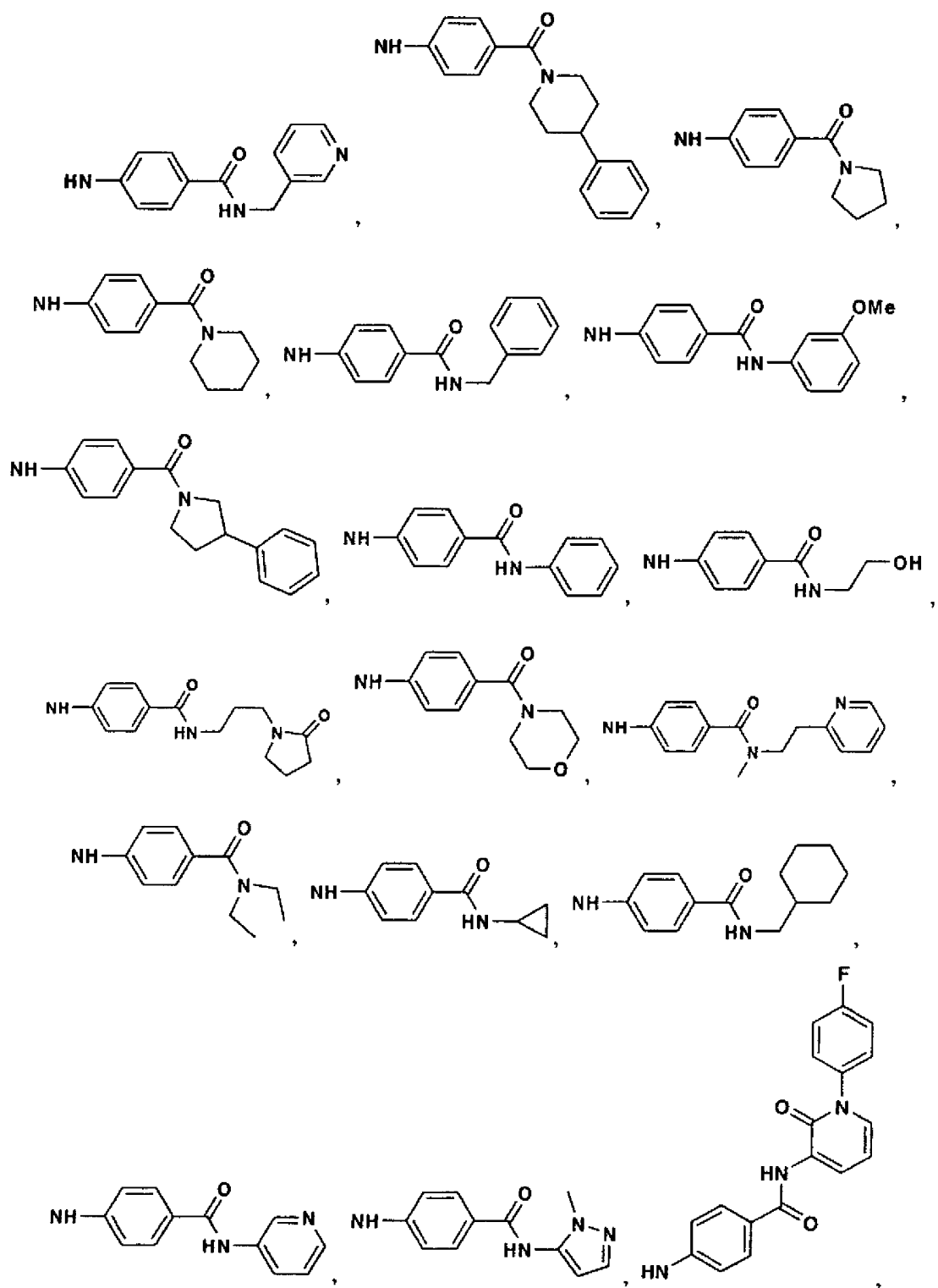
7. Um composto de acordo com a reivindicação 6, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que NR₄R₅ é seleccionado a partir dos seguintes:

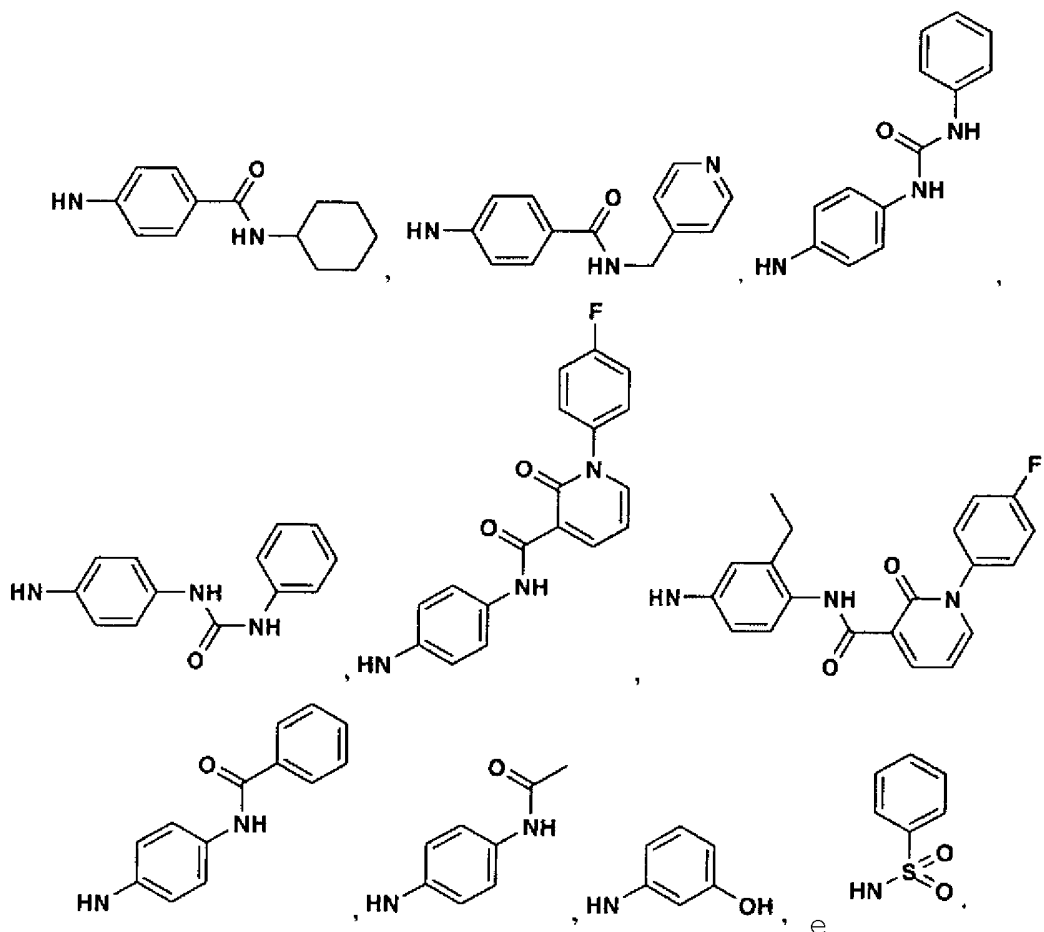












8. Um composto de acordo com a reivindicação 5, ou um enantiômero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y é NR_6R_7 ;

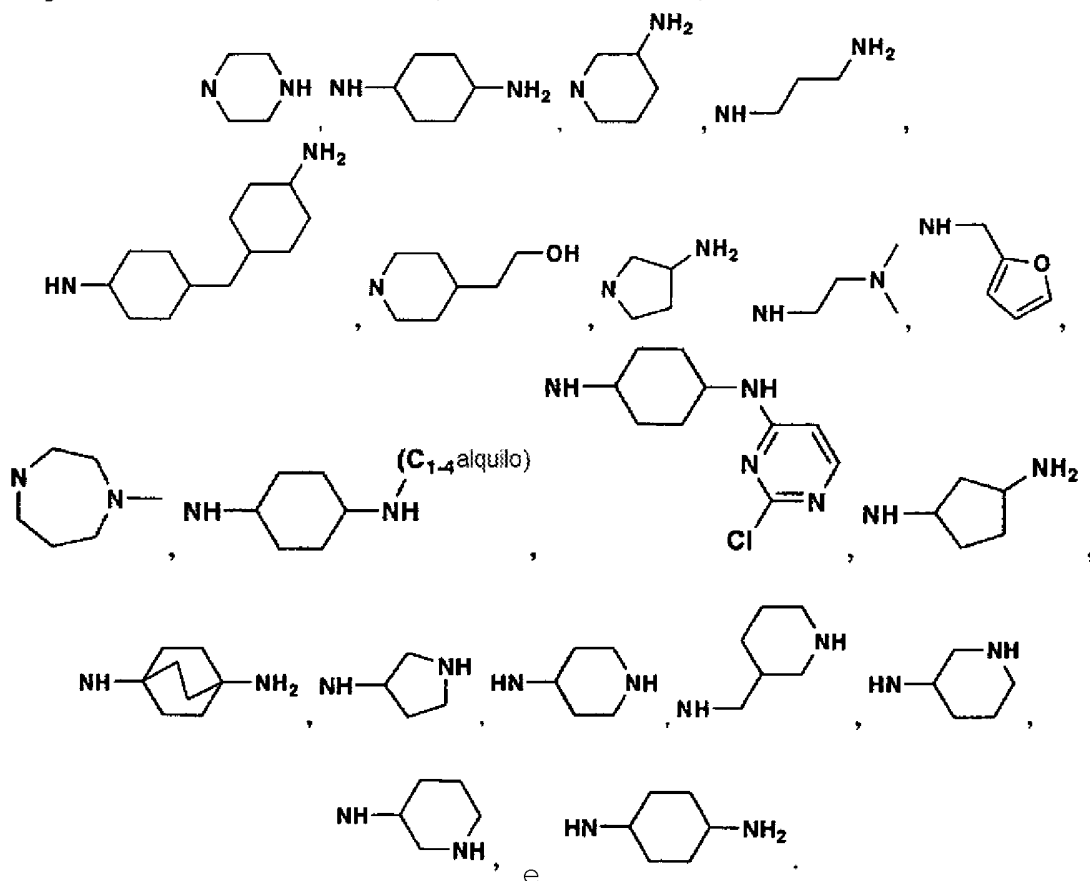
R_6 é seleccionado a partir de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

R_7 é seleccionado a partir de C_{1-4} alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, pirrolidinilo, e piperidinilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ;

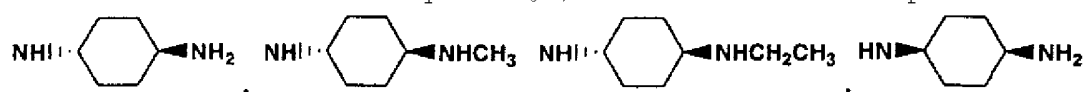
ou R_6 e R_7 juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos formam piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, ou diazepanilo, cada grupo do qual é opcionalmente substituído por um a três grupos, T_4 , T_5 , e/ou T_6 ; e T_4 , T_5 , e T_6 são seleccionados independentemente a partir de

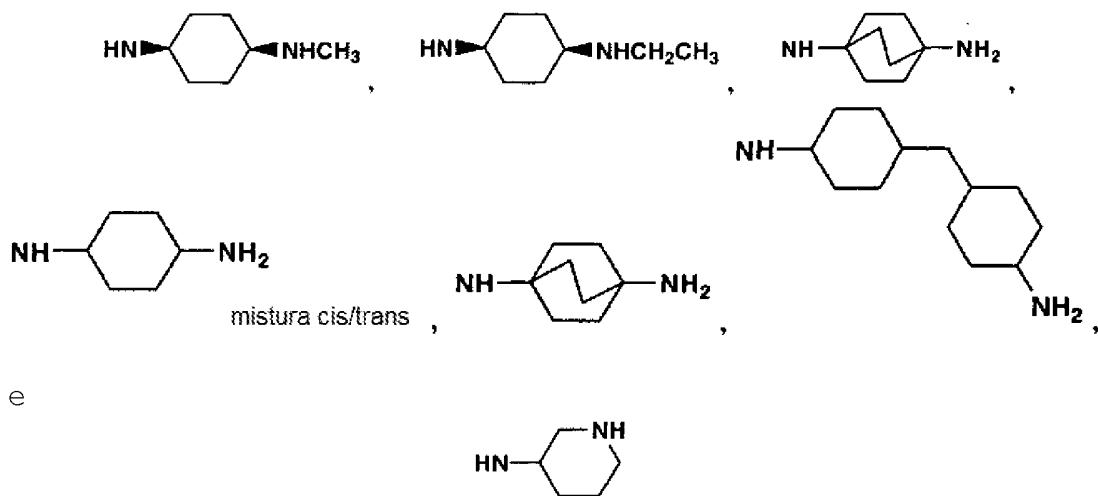
(i) C₁₋₄alquilo, OH, NH₂, NH(C₁₋₄alquilo), furilo, e N(C₁₋₄alquilo)₂, e NH(pirimidinilo) em que o pirimidinilo é substituído por halogénio; ou (ii) C₁₋₄alquilo substituído por ciclohexilo ou OH, em que o ciclohexilo é substituído por NH₂.

9. Um composto de acordo com a reivindicação 8, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em que NR₆R₇ é selecionado a partir dos seguintes: NH-(CH₂)₂-NH₂, NH-(CH₂)₄-NH₂,



10. Um composto de acordo com a reivindicação 8, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que NR_6R_7 é seleccionado a partir de:





11. Um composto de acordo com a reivindicação 5, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que R_5 é hidrogénio e R_4 é seleccionado a partir de anel fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo, e piperidinilo, cada anel opcionalmente substituído por um a dois grupos, T_1 , e/ou T_2 .

12. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 5, ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

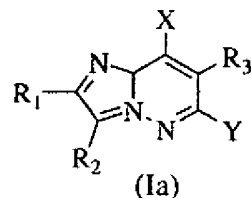
R_1 e R_2 são seleccionados independentemente a partir de hidrogénio, halogénio, OR_{10} , ciano, C_{1-4} alquilo, CO_2R_{10} , e $C(O)NR_{10}R_{11}$;

R_3 é seleccionado a partir de (i) hidrogénio, halogénio, nitro, ciano, OR_{10} , $NR_{10}R_{11}$, CO_2R_{10} , e $C(=O)R_{10}$, (ii) C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo substituído, cicloalquilo, arilo, e heteroarilo; e

R_{10} e R_{11} são seleccionados independentemente a partir de (i) hidrogénio, C_{1-4} alquilo, e C_{1-4} alquilo substituído; ou (ii) R_{10} e R_{11} juntamente com o átomo de azoto ao qual são ambos unidos combinam-se para formar um heterociclo ou heteroarilo de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente

substituído.

13. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 5 em que o composto tem a fórmula (Ia),



ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Um composto seleccionado a partir dos seguintes:

(i)

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(2-aminoetil)- N^8 -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(4-aminobutil)- N^8 -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 7-cloro- N -(4-(etiloxi)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(feniloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-

(butiloxi) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -4-bifenililimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,4-bis(metiloxi) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-((fenilmetil)oxi) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(propiloxi) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -piridin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -metil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina; ;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -[2-(metiloxi) fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,3-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -[3-(dimetilamino) fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -ciclohexilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(ciclohexilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(1-metiletil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(fenilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -[(2-clorofenil)metil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-clorofenil)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(metiloxi)fenil)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -etilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-(metiloxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-(4-(metiloxi)fenil)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -2-propen-1-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-metilbutil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -propilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -

(ciclopropilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-clorofenil)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 6-(3-amino-1-piperidinil)- N -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^6 -(3-aminopropil)- N^8 -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(4-((4-aminociclohexil)metil)ciclohexil)- N^8 -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 2-(1-(8-((4-(etiloxi)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-4-piperidinil)etanol ;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -1*H*-indol-5-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 6-(3-amino-1-pirrolidinil)- N -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-feniletil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N -(4-(etiloxi)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^6 -(2-(dimetilamino)etil)- N^8 -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^8 -(4-(etiloxi)fenil)- N^6 -(2-furanilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N -(4-(etiloxi)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina ;
 2-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-((fenilmetil)oxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-

b]piridazin-8-il) amino) fenol;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino) fenol;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-
 6,8-diamina;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino) benzonitrilo;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino) benzonitrilo;
 ácido 3-((6-((*trans*-4-
 aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-
 il) amino) benzóico;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-1*H*-pirazol-3-
 ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 ácido 4-((6-((*trans*-4-
 aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-
 il) amino) benzóico;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(1*H*-tetrazol-5-
 il) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-(etilamino)ciclohexil)-*N*⁸-fenilimidazo[1,2-
b]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-(metilamino)ciclohexil)-*N*⁸-
 fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(2-
 (feniloxi) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4'-cloro-4-
 bifenilil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(2'-metil-4-
 bifenilil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(3'-cloro-4-
 bifenilil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-
 (fenilmetil) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(4-morfolinil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3'-cloro-3-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1-metiletil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-butilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -1-naftalenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-(fenilmetil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-propilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4'-metil-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-(1-metiletil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-(1-metiletil)oxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,5-bis(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
trans- N -(8-(6-metil-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-1,4-ciclohexanodiamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -2-naftalenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-(metilsulfanil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-

etilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-
 etilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-
 (metilsulfanil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
 diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -9*H*-fluoren-2-
 ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-
 etilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-
 ciclohexilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1,1-
 dimetiletil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-
 (feniloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -3-bifenililimidazo[1,2-
b]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1-
 metiletil)oxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
 diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-
 clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-
 clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-
 clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-cloro-1-
 naftalenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -3-
 quinolinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,5-
 diclorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-
 (trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-

diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-cloro-2-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-fluoro-5-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

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

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

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

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-metil-4-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

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

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

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-((trifluorometil)oxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-etil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(3,5-dimetil-1*H*-

pirazol-1-il) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(1*H*-imidazol-1-il) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(5-metil-2-furanil) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

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

4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-3-hidroxi-*N*, *N*
dimetilbenzenosulfonamida ;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida ;

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

*N*⁶-(*trans*-4-((2-cloro-4-pirimidinil) amino) ciclohexil)-*N*⁸-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

*N*⁶-(3-aminociclopentil)-*N*⁸-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(3-(4-morfolinilsulfonil) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N,N*-dietilbenzamida

3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-

b]piridazin-8-il) amino)-*N*-metil-*N*-
 fenilbenzenosulfonamida
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino)-2-hidroxi-*N,N*-
 dimetilbenzenosulfonamida
*N*⁶-(4-aminobiciclo[2.2.2]oct-1-il)-*N*⁸-fenilimidazo[1,2-
b]piridazina-6,8-diamina;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino) fenil) metanosulfonamida;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(3-(dimetilamino)-1-
 pirrolidinil) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-
 diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(1-
 pirrolidinilsulfonil) fenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-
 6,8-diamina;
 ácido 4-((6-((*trans*-4-
 aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-
 il) amino) benzenosulfónico;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino)-*N,N*-dietilbenzenosulfonamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino)-*N*-propilbenzenosulfonamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino)-*N*-etilbenzenosulfonamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino)-*N*-metilbenzenosulfonamida;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-
 aminofenil) imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino) benzenosulfonamida ;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino) benzenosulfonamida ;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-
b]piridazin-8-il) amino) benzamida ;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-

b]piridazin-8-il) amino) benzamida ;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(aminometil) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 6-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-1,2-dihidro-3*H*-indazol-3-ona ;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-(aminometil) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-cloro- N^8 -[4-(etiloxi) fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(3-aminopropil)- N^8 -[4-(etiloxi) fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,3-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3-iodofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -[4-(trifluorometil) fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-

diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -piridin-2-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(5-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4,6-dimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -pirimidin-2-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

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

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-etil- N^8 -[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,4-dimetilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -[3-(metiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -bifenil-4-il-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -[4-(propiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

ácido 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)benzóico;

4-((6-((4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida;

N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-*N*-metilacetamida;

N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-etil- N^8 -

fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-cloro- N^8 -[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^8 -[4-(etiloxi)fenil]- N^6 -piperidin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^8 -[4-(etiloxi)fenil]- N^6 -pirrolidin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^8 -[4-(etiloxi)fenil]- N^6 -piperidin-4-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 6-(3-amino-1-piperidinil)- N -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
 N^8 -(4-(etiloxi)fenil)-7-metil- N^6 -3-piperidinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^8 -fenil- N^6 -3-piperidinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 6-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]- N -[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -[4-(etiloxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(5-metil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(3,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 4-((6-((*cis*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)- N,N -dimetilbenzenosulfonamida;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4,6-dimetil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
N-(6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzamida;
1-(6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-3-fenilureia;
N,N'-bis(4-*trans*-aminociclohexil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-etiloxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^6 -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^8 -(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N-(2-(4-piridinil)etil)benzamida
4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N-(2-furanilmetil)benzamida;
4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-

b]piridazin-8-il) amino)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil) benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N*-(3-piridinilmetil)benzamida;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(4-fenil-1-piperidinil) carbonil) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(1-pirrolidinil carbonil) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(1-piperidinil carbonil) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N*-(fenilmetil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N*-(3-(metiloxi) fenil)benzamida;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(3-fenil-1-pirrolidinil) carbonil) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N*-fenilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N*-(3-(2-oxo-1-pirrolidinil) propil)benzamida;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(4-morfolinil carbonil) fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N*-metil-*N*-(2-(2-piridinil)etil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino)-*N,N*-dietilbenzamida;

4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-ciclopropilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-(ciclohexilmetil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-3-piridinilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)
 benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-
 1,2-dihidro-3-piridinil)benzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-fenilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-ciclohexilbenzamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-*N*-(4-piridinilmetil)benzamida;
 1-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilureia;
 1-(4-((6-((*cis*-4-aminociclohexil)amino)-7-
 metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-
 fenilureia;
 1-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-7-
 metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-
 fenilureia;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)fenil)-1-(4-fluorofenil)-
 2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-
 1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-
 b]piridazin-8-il)amino)-2-etilfenil)-1-(4-fluorofenil)-
 2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida;

N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino) fenil) benzamida;
N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino) fenil) acetamida;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino) fenol;
N-(4-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) amino) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida;
 1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino) fenil)-2-oxo-3-piperidinacarboxamida;
 1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino) fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida;
 6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)-8-((4-(etiloxi) fenil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo;
 6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)-8-(fenilamino) imidazo[1,2-*b*]piridazina-3 - carbonitrilo ;
 6-((4-*trans*-aminociclohexil) amino)-7-metil-8-(fenilamino) imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo;
 6-((*trans*)-4-aminociclohexilamino)-7-etil-8-(fenilamino) imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo;
 6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)-8-anilino-7-isopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo ;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(etiloxi) fenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(etiloxi) fenil)-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
*N*⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-*N*⁸-(4-(etiloxi) fenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
N-(6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il) benzenosulfonamida;
 6-((*trans*-4-aminociclohexil) oxi)-8-anilinoimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo;
 6-((*trans*-4-aminociclohexil) amino)-8-

anilinoimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxamida ;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-etil- N^8 -
 fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina; e
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-etil- N^8 -[4-
 (etiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 ii) ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal
 farmaceuticamente aceitável de (i), do mesmo.

15. Uma composição farmacêutica que compreende um ou mais compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 14 e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

16. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 14 para utilização no tratamento, num mamífero, de pancreatite (aguda ou crónica), asma, alergias, síndrome de angústia respiratória do adulto, doença pulmonar obstrutiva crónica, glomerulonefrite, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroidite crónica, doença de Graves, gastrite auto-imune, diabetes, anemia hemolítica auto-imune, neutropenia auto-imune, trombocitopenia, dermatite atópica, hepatite activa crónica, miastenia grave, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase, doença do enxerto versus hospedeiro, reacção inflamatória induzida por endotoxina, tuberculose, aterosclerose, degeneração muscular, caquexia, artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite de rubéola, sinovite aguda, doença de células β pancreáticas; doenças **caracterizadas por** infiltração maciça de neutrófilos; espondilite reumatóide, artrite gotosa e outras condições artríticas, malária cerebral, doença inflamatória pulmonar crónica, silicose, sarcoidose pulmonar, doença de reabsorção óssea, rejeição a aloenxertos, febre e mialgias devido à infecção, caquexia secundária à infecção, formação de mielóide, formação de

tecido cicatricial, colite ulcerativa, pirese, influenza, osteoporose, osteoartrite, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastática, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, sepse, choque séptico, e Shigelose; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais ou doenças neurodegenerativas causadas por lesão traumática; distúrbios angiogénicos incluindo tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis; infecção por hepatite aguda (incluindo hepatite A, hepatite B e hepatite C), infecção por VIH e rinite CMV, SIDA, ARC ou malignidade, e herpes; acidente vascular cerebral, isquemia miocárdica, isquemia em acidente vascular cerebral e ataques cardíacos, hipoxia de órgão, hiperplasia vascular, dano de reperfusão cardíaca e renal, trombose, hipertrofia cardíaca, agregação de plaquetas induzida por trombina, síndrome de choque tóxico e/ou endotoxemia, condições patológicas associadas a prostaglandina endoperoxidase sintase-2, edema, analgesia, dor neuromuscular, cefaleia, dor causada por cancro, dor dental, dor de artrite, vírus da anemia infecciosa equina; vírus da imunodeficiência felina, vírus da imunodeficiência bovina, vírus da imunodeficiência canina, e pênfigo vulgar.

17. Um composto para utilização no tratamento de acordo com a reivindicação 16 em que a condição patológica é seleccionada a partir de doença de Crohn e colite ulcerativa, rejeição a aloenxerto, artrite reumatóide, psoríase, espondilite anquilosante, artrite psoriática, e pênfigo vulgar.

18. Um composto para utilização no tratamento de acordo com a reivindicação 16 em que a condição patológica é seleccionada de dano de reperfusão de isquemia, incluindo danos de reperfusões de isquemia cerebral que surgem de acidente vascular cerebral e danos de reperfusão de

isquemia cardíaca que surgem de enfarte do miocárdio.

19. Um composto para utilização no tratamento de acordo com a reivindicação 16 em que a condição patológica é mieloma múltiplo.