

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 402 664**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2006 E 06825074 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1928879**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos condensados útiles como moduladores de quinasas**

(30) Prioridad:

22.09.2005 US 719519 P
21.09.2006 US 524996

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2013

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

(72) Inventor/es:

VACCARO, WAYNE;
CHEN, ZHONG;
DODD, DHARMPAL, S.;
HUYNH, TRAM, N.;
LIN, JAMES;
LIU, CHUNJIAN;
MUSSARI, CHRISTOPHER, P.;
TOKARSKI, JOHN, S.;
TORTOLANI, DAVID, R. y
WROBLESKI, STEPHEN, T.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 664 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos condensados útiles como moduladores de quinasas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad con el Título 3 5 § 119 (e) de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/719.519 presentada el 22 de Septiembre de 2005, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos condensados útiles como moduladores de quinasas, que incluyen la modulación de la MAPKAP quinasa-2 (MK2). La invención hace referencia adicionalmente a las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de quinasas y a los procedimientos de inhibición de la actividad de las quinasas, incluyendo MK2, en un mamífero.

Antecedentes de la invención

Un gran número de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La superproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- α está implicada en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque endotóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, e insuficiencia cardiaca congestiva. Véase por ejemplo, Henry y col., Drugs Fut., Vol. 24 (1999), en las páginas 1345-1354; y Salituro y col., Curr. Med. Chem., Vol. 6 (1999), en las páginas 807-823. La evidencia en pacientes humanos indica que los antagonistas proteicos de las citoquinas son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para el TNF- α (Enbrel) (véase Rankin y col., Br. J. Rheumatol., Vol 34 (1995), en las páginas 334-342), y la proteína de fusión del receptor Fc del TNF- α soluble (Etanercept) (véase Moreland y col., Ann. Intern. Med., Vol. 130 (1999), en las páginas 478-486).

La biosíntesis del TNF- α se produce en muchos tipos de células como respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o un traumatismo. Los mediadores importantes de la producción del TNF- α son las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP), incluyendo la quinasa p38 (p38). La activación de la p38 requiere fosforilación dual, mediante una quinasa MAP corriente arriba (MKK3 y MKK6), en la treonina y en la tirosina dentro de un motivo característico de Thr-Gly-Tyr de las isoenzimas p38. La quinasa p38 es una quinasa corriente arriba de la proteína quinasa-2 activada por quinasa de la proteína activada por mitógenos (MAPKAP K2 o MK2). Véase Freshney y col., Cell, Vol. 78 (1994), en las páginas 1039-1049.

MK2 es una proteína que parece ser regulada predominantemente por p38 en las células. De hecho, MK2 fue el primer sustrato a identificar de p38 α , y se necesita la fosforilación *in vitro* de MK2 por p38 α para la activación de MK2. MK2, a su vez, fosforila sustratos que incluyen, pero no se limitan a, proteína 27 de choque térmico (HSP27), proteína 1 específica de linfocitos (LAP-1), proteína-1 específica de leucocitos (LSP-1), 5-lipoxigenasa (5-LO), proteína de unión al elemento de respuesta de cAMP (CREB), ATF1, factor de respuesta al suero (SRF), tirosina hidroxilasa, y lo más importante, proteínas de unión ricas en los elementos adenosa y uridina (ARE). Las proteínas de unión ARE regulan la estabilidad del ARNm de los mediadores inflamatorios tales como TNF α y COX-2.

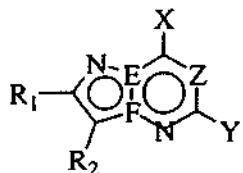
Se han introducido mutaciones dirigidas en el gen MK2 de ratón que dieron como resultado la generación de ratones deficientes en MK2. Véase Kotlyarov y col., Nat. Cell Biol., Vol. 1 (1999), en las páginas 94-97. Estos ratones deficientes en MK2 presentaron mayor resistencia al choque endotóxico inducido por LPS y presentaron una mejor tasa de supervivencia en comparación con los ratones que conservaban el gen MK2. Véase *el mismo*. Los esplenocitos aislados de estos ratones estimulados con LPS tenían niveles reducidos de TNF α , IL-1 β , IL-6 e IFN γ . Véase *el mismo*. Más recientemente, Lehner y col. informaron que los ratones deficientes en MK2 mostraron mayor susceptibilidad a la infección por *Listeria moocytogenes* y concluyeron que MK2 tenía un papel esencial en la defensa del huésped frente a las bacterias intracelulares, probablemente a través de la regulación del TNF α y de IFN γ , dos de las citoquinas necesarias para la activación de los mecanismos efectores antibacterianos. Véase Lehner y col., J. Immunol., Vol. 168 (2002), en las páginas 4667-4673. Además, ya que MK2 está situada inmediatamente en la corriente abajo de p38 en la vía de señalización de p38, se reconoce que MK2 podría actuar como un punto focal para modular más selectivamente la vía inflamatoria reduciendo por lo tanto la posibilidad de efectos secundarios indeseables.

En el documento WO2004076458(A1) se han desvelado derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina y se ha descrito que tienen actividad de inhibición de quinasas.

Para el tratamiento de enfermedades y de trastornos que son mediados por citoquinas tales como TNF α , serían deseables nuevos compuestos y procedimientos para la modulación de la actividad de las quinasas, incluyendo MK2. Incluso sería más deseable proporcionar inhibidores de MK2 que tengan potencia mejorada y efectos secundarios reducidos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o inmunes que tienen la fórmula (I):



(I)

5

o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en la que:

E es C; F es N;

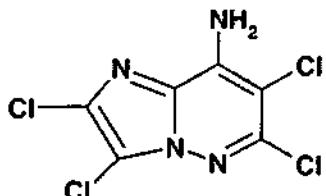
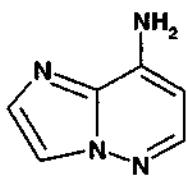
X es NR₄R₅;Z es CR₃;Y está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, SR₈, S(O)pR₈, OR₈, NR₆R₇, CO₂R₈, C(=O)R₈, O-C(=O)R₈, C(=O)NR₈R₉, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo, con la condición de que si Y es hidrógeno entonces R₄ es fenilo sustituido con un grupo carboxamido;R₁ y R₂ están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, SR₁₀, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(=O)R₁₁, CO₂R₁₀, C(=O)R₁₀, -O-C(=O)R₁₀;R₃ está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SR₁₃, OR₁₃, NR₁₃R₁₄, NR₁₃C(=O)R₁₄, CO₂R₁₃, C(=O)R₁₃, -O-C(=O)R₁₃, -C(=O)NR₁₃R₁₄, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo;R₄, R₅, R₆, y R₇ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, OR₁₅, SR₁₅, C(=O)R₁₅, CO₂R₁₅, C(=O)NR₁₅R₁₆, C(W)OR₁₆, S(O)_pR₁₇, SO₂NR₁₅R₁₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo; o (ii) R₄ se toma junto con R₅ y el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos y/o R₆ son tomados junto con R₇ y el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un heteroarilo o un heterociclo;R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₅, y R₁₆ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R₈ se toma junto con R₉, y/o R₁₀ son tomados junto con R₁₁, y/o R₁₃ son tomados junto con R₁₄, y/o R₁₅ son tomados junto con R₁₆ para formar un heteroarilo o un heterociclo;R₁₇ está seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo;
W en cada aparición es O, S, N, CN, o NH; y

p es 1 o 2,

con las siguientes condiciones:

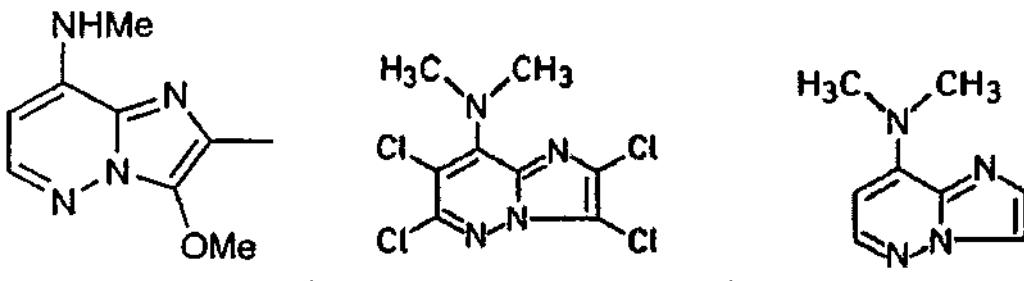
35 (1) si X es NH(Me), N(Me)₂, NH(fenilo sin sustituir), o NHNH₂, entonces Y es distinto de hidrógeno o de halógeno; y

(2) los siguientes compuestos están excluidos:



40 El compuesto de la izquierda y del centro excluidos en la condición (2) se desvelaron en Polanc y col., Synthesis, Marzo de 1975, 175-176. El compuesto de la derecha se desveló en el documento WO 2006/107784. La condición

(1) excluye los siguientes compuestos:



5 El compuesto de la derecha y del centro, excluidos de este modo, se desvelaron en Stanovnik, Synthesis, Agosto de 1971, 424-425. El compuesto de la izquierda (en forma del Compuesto 147) se desveló en Hajos y col., Science of Synthesis, 12, 613-678 (2002).

10 La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de quinasas, incluyendo la modulación (especialmente la inhibición) de MK2, que comprende los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en procedimientos para tratar enfermedades asociadas con la modulación de quinasas, incluyendo la modulación de MK2, mediante la administración, a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo.

Descripción detallada de la invención

15 Las siguientes son definiciones de los términos usados en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o un término se aplica en el presente documento a ese grupo o término a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

20 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. Son más preferentes los grupos alquilo inferior, es decir, los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo en particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. El subíndice "0" se refiere a un enlace. De este modo, el término hidroxi alquilo (C₀₋₂) o hidroxialquilo (C₀₋₂) incluye hidroxi, hidroximetilo e hidroxietilo.

25 El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo (*por ejemplo*, trifluorometilo), alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)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)(alquileno C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquileno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquileno C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, en los que R_a y R_b están seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros, o cuando 35 están unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden unir para formar un heterociclo o un heteroarilo, y R_c está seleccionado entre los mismos grupos como R_a y R_b pero no es hidrógeno. Cada grupo R_a y R_b cuando son distintos de hidrógeno, y cada grupo R_c tiene opcionalmente hasta tres sustituyentes adicionales unidos a cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible de R_a, R_b, y/o R_c, estando seleccionados dicho sustituyente o sustituyentes entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), hidroxi, halógeno, ciano, nitro, =O (si lo permite la valencia), 40 CF₃, O(alquilo C₁₋₆), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, N(CH₃)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₆), C(=O)(alquileno C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquileno C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquileno C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, benciloxi, naftilo, un heterociclo o un cicloalquilo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros. Cuando un alquilo sustituido está sustituido con un grupo arilo (incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo), heterociclo, 45 cicloalquilo, o heteroarilo, dichos sistemas anulares son como se definen a continuación y de este modo pueden tener cero, uno, dos, o tres sustituyentes, también como se definen a continuación.

Un experto en la materia entenderá que, cuando se usa en el presente documento la denominación "CO₂", ésto



Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", este conjunto define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. De este modo, el término arilalquilo (C₀₋₄) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo (C₀).

El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los grupos alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace son más preferentes.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los grupos alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace son más preferentes.

El término "alquileno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, *por ejemplo*, {-CH₂}_n, en el que n es de 1 a 12, preferentemente de 1-8. Son más preferentes los grupos alquileno inferior, es decir, los grupos alquileno de 1 a 4 átomos de carbono. Los términos "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a radicales bivalentes de grupos alquenilo y alquinilo, respectivamente, como se han definido anteriormente.

Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, o alquinileno sustituido, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo sustituido.

El término "heteroalquileno" se usa en el presente documento para hacer referencia a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada bivalentes saturados e insaturados que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, en los que uno o dos átomos de carbono de la cadena lineal están sustituidos con heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre -O-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -NH-, y -NHSO₂-. De este modo, el término "heteroalquileno" incluye grupos alcoxi, tioalquilo, y aminoalquilo bivalentes como se define a continuación, así como los grupos alquileno y alquenileno que tienen una combinación de heteroátomos en la cadena de alquilo. Como una ilustración, un "heteroalquileno" en el presente documento puede comprender grupos tales como -S-(CH₂)₁₋₅NH-CH₂-, -O-(CH₂)₁₋₅S(=O)-CH₂-, -NHSO₂CH₂-, -CH₂-NH-, etc. Preferentemente, un heteroalquileno no tiene dos átomos adyacentes simultáneamente seleccionados entre -O- y -S-. Cuando se usa un subíndice con el término heteroalquileno, *por ejemplo*, como en heteroalquileno C₂₋₃, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono en el grupo además de los heteroátomos. De este modo, por ejemplo, un heteroalquileno C₁₋₂ puede incluir grupos tales como NH-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -O-CH₂-NH-CH₂-, CH₂-O-CH₂, etc.

El término "heteroalquileno sustituido" se refiere a un grupo heteroalquileno como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de nitrógeno o de carbono en la cadena de heteroalquileno está unido a (o sustituido con) un grupo distinto de hidrógeno. Los átomos de carbono de la cadena de heteroalquileno pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre los que se han enumerado anteriormente para los grupos alquilo sustituido, o con un grupo alquilo o alquilo sustituido adicional. Los átomos de nitrógeno de la cadena de heteroalquileno pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, o A₁-Q-A₂-R_h, en el que A₁ es un enlace, alquileno C₁₋₂, o alquenileno C₂₋₃; Q es un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR_d-, -C(=S)NR_d-, -SO₂-, -SO₂NR_d-, -CO₂- o -NR_dCO₂-; A₂ es un enlace, alquileno C₁₋₃, alquenileno C₂₋₃, -alquileno C₁₋₄-NR_d-, -alquileno C₁₋₄-NR_dC(=O)-, -alquileno C₁₋₄-S-, -alquileno C₁₋₄-SO₂- o -alquileno C₁₋₄-O-, en el que dichos grupos alquileno A₂ son de cadena ramificada o lineal y opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento para alquileno sustituido; R_h es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo, o cicloalquilo; y R_d está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido, como se define en el presente documento, con la condición de que, sin embargo, para un heteroalquileno sustituido R_h no sea hidrógeno cuando A₁, Q y A₂ sean cada uno enlaces. Cuando R_h es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, estos anillos, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos como se define a continuación en las definiciones para estos términos.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆.

El término "alquiltio" se refiere a un átomo de azufre que está sustituido con un grupo alquilo o alquilo sustituido como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "tioalquilo" incluye el grupo -S-alquilo C₁₋₆, etc.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, el término "alquilamino" incluye el grupo -NR-alquilo C₁₋₁₂ (en el que

R es preferentemente hidrógeno pero puede incluir alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente.)

Cuando se usa un subíndice con referencia a un alcoxi, tioalquilo o aminoalquilo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo además de heteroátomos. De este modo, por ejemplo, aminoalquilo C₁₋₂ monovalente incluye los grupos -CH₂-N(CH₃)₂ y -(CH₂)₂-NH₂. Un aminoalquilo inferior comprende 5 un aminoalquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término amino (alquilo C₁₋₄)₀₋₂ incluye los grupos NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), y -N(alquilo C₁₋₄)₂. "Amino" se refiere al grupo NH₂. Un "amino sustituido" se refiere a un grupo amino sustituido como se ha descrito anteriormente para el átomo de nitrógeno de una cadena de heteroalquileno e incluye, por ejemplo, los términos alquilamino y acilamino (-NR_dC(O)R_e).

Los grupos alcoxi, tioalquilo, o aminoalquilo pueden ser monovalentes o bivalentes. Por "monovalente" se refiere a 10 que el grupo tiene una valencia uno (es decir, capacidad para combinarse con otro grupo), y por "bivalente" se refiere a que el grupo tiene una valencia dos. De este modo, por ejemplo, un alcoxi monovalente incluye grupos tales como -O-alquilo C₁₋₁₂, mientras que un alcoxi bivalente incluye grupos tales como -O-alquileno C₁₋₁₂₋.

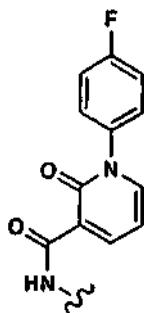
Se debería entender que las selecciones para todos los grupos, incluyendo por ejemplo, alcoxi, tioalquilo, y 15 aminoalquilo, las hará alguien experto en la materia para proporcionar compuestos estables. De este modo, por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I), cuando G está unido a un átomo de nitrógeno (N⁺) del anillo A y está seleccionado entre un grupo alcoxi o alquilitio, los grupos alcoxi y alquilitio tendrán al menos un átomo de carbono unido directamente al anillo A (en el N⁺), estando los átomos de oxígeno o de azufre al menos un átomo más alejado de dicho átomo de nitrógeno.

El término "carbonilo" se refiere a un grupo carbonilo bivalente -C(=O)-. Cuando el término "carbonilo" se usa junto 20 con otro grupo, tal como en "heterociclocarbonilo", este conjunto define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el carbonilo sustituido. Por ejemplo, "heterociclocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un heterociclo, tal como morfolinilo.

El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical orgánico, más particularmente, el grupo C(=O)R_e. 25 El grupo R_e puede estar seleccionado entre alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, alquilo sustituido (es decir alquieno sustituido), alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo, como se definen en el presente documento. Cuando R_e es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclo, estos anillos, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos como se definen a continuación en las definiciones para estos términos.

30 El término "aloxicarbonilo" se refiere a un grupo carboxi (-C(=O)O- o -OC(=O)-) unido a un radical orgánico (CO₂R_e), así como a los grupos bivalentes -CO₂- , -CO₂R_e- que están unidos a radicales orgánicos en los compuestos de fórmula (I), en la que R_e es como se ha definido anteriormente para acilo. El radical orgánico al que 35 está unido al grupo carboxi puede ser monovalente (por ejemplo, -CO₂-alquilo o -OC(=O)alquilo), o bivalente (por ejemplo, -CO₂-alquieno, -OC(=O)alquieno, etc.) Por consiguiente, en los compuestos de fórmula (I), cuando se indica que G puede ser "aloxicarbonilo," ésto pretende incluir una selección de -CO₂- para G y también los grupos -CO₂R_e- o -R_eCO₂-, en los que en este ejemplo, el grupo R_e estará seleccionado entre grupos bivalentes, por ejemplo, alquieno, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo bivalente, alquieno sustituido, alquenilo sustituido, o alquinilo sustituido.

40 El término "carboxamido", "carboxamidilo", o "carboxamido" se refiere al grupo -NR_dC(=O)R_e, en el que los grupos R_d y R_e son como se han definido anteriormente en las definiciones para heteroalquilo, aloxicarbonilo y acilo. Por ejemplo, el grupo



45 es un grupo carboxamido en el que R_e es un heterociclo sustituido de acuerdo con las definiciones en el presente documento.

El término "amida", "amidilo", o "amido" se refiere al grupo $-C(=O)NR_aR_b$, en el que los grupos R_a y R_b se definen como se ha indicado anteriormente en la definición para grupos alquilo sustituido.

El término "urea" se refiere al grupo $-NR_dC(=O)NR_aR_b$, en el que los grupos R_a , R_b , y R_d se definen como se ha indicado anteriormente en la definición para grupos alquilo sustituido. Adicionalmente, el grupo urea puede ser

5 bivalente, en cuyo caso uno de los grupos R_a y R_b será un enlace. De este modo, en los compuestos de fórmula (I), cuando se indica que G puede ser urea, se puede referir a que G es un grupo $-NR_d(C(=O))NR_a-$ cuando sea apropiado.

El término "sulfonilo" se refiere a un grupo sulfóxido unido a un radical orgánico en los compuestos de fórmula (I), más particularmente, el grupo monovalente $-S(O)_2R_e$. Adicionalmente, el grupo sulfonilo puede ser bivalente, en 10 cuyo caso R_e es un enlace. Por consiguiente, en los compuestos de fórmula (I), cuando se indica que G puede ser "sulfonilo," se puede referir a que G es un grupo $-S(O)$ cuando sea apropiado. El grupo R_e está seleccionado entre los indicados anteriormente para los grupos acilo y alcoxcarbonilo, con la excepción de que R_e no sea hidrógeno.

Los términos "sulfonamida", "sulfonamidilo", o "sulfonamido" se refiere al grupo $-S(O)_2NR_aR_b$, en el que R_a y R_b son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituido.

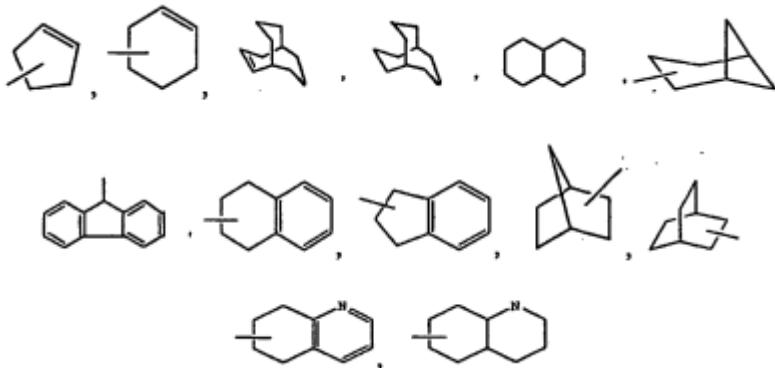
15 El término "cicloalquilo", se refiere a anillos de hidrocarburo totalmente saturado y parcialmente insaturado (y por lo tanto incluye los anillos de hidrocarburo también conocidos como "anillos de cicloalquenilo") de 3 a 9, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye dichos anillos que tienen cero, uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi,

20 alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, oxo ($=O$), OR_a , SR_a , ($=S$), $-NR_aR_b$, $-N(alquilo)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_b$ -

25 $C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(alquieno C_{1-4})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(alquieno C_{1-4})NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(alquieno C_{1-4})CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-alquilo$, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituido, y a su vez también están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente en la definición para los grupos alquilo sustituido. El término "cicloalquilo" también incluye dichos anillos que tienen un segundo anillo condensado con éste (por ejemplo, incluyendo anillos benzo, heterociclo, o heteroarilo) o que tienen un puente carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono. Cuando un cicloalquilo está sustituido con un anillo adicional (o tienen un segundo anillo condensado con éste), dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquinilo (C_{2-4}), halógeno, hidroxi, ciano, nitro, CF_3 , $O(alquilo C_{1-4})$, OCF_3 , $C(=O)H(=O)(alquilo C_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(alquilo C_{1-4})$,

30 $NHCO_2(alquilo C_{1-4})$, $-S(alquilo C_{1-4})$, $-NH_2$, $NH(alquilo C_{1-4})$, $N(alquilo C_{1-4})_2$, $N(alquilo C_{1-4})_3^+$, $SO_2(alquilo C_{1-4})$, $C(=O)(alquieno C_{1-4})NH_2$, $C(=O)(alquieno C_{1-4})NH(alquilo)$, $C(=O)(alquieno C_{1-4})N(alquilo C_{1-4})_2$ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos precedentes. Cuando la valencia lo permita, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, adicionalmente está opcionalmente sustituido con $=O$ (oxo).

35 Por consiguiente, en los compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillo,



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o de los anillos. Los grupos cicloalquilo preferentes incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y



40

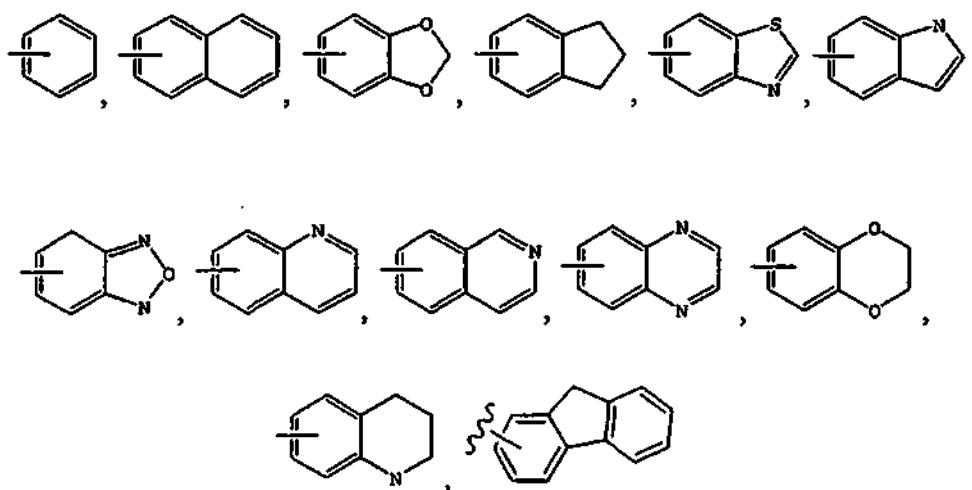
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono, di, y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF₃.

- 5 El término "arilo" se refiere a fenilo, difenilo, fluorenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El término "arilo" incluye dichos anillos que tienen cero, uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, OR_a, SR_a, (=S), SO₃H, -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, -C(-O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquileno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquileno C₁₋₄)CO₂R_b, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, en los que R_a, R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituido, y a su vez también están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente. Adicionalmente, dos sustituyentes unidos a un arilo, particularmente un grupo fenilo, se pueden unir para formar un anillo adicional tal como un anillo condensado o espiro, *por ejemplo*, ciclopentilo o ciclohexilo, o heterociclo o heteroarilo condensado. Cuando un arilo está sustituido con un anillo adicional (o tiene un segundo anillo condensado con éste), dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquileno C₁₋₄) NH₂, C(=O)(alquileno C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquileno C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos precedentes.
- 10 15 20 Cuando la valencia lo permita, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo está adicionalmente opcionalmente sustituido con =O (oxo).

De este modo, los ejemplos de grupos arilo incluyen:



25

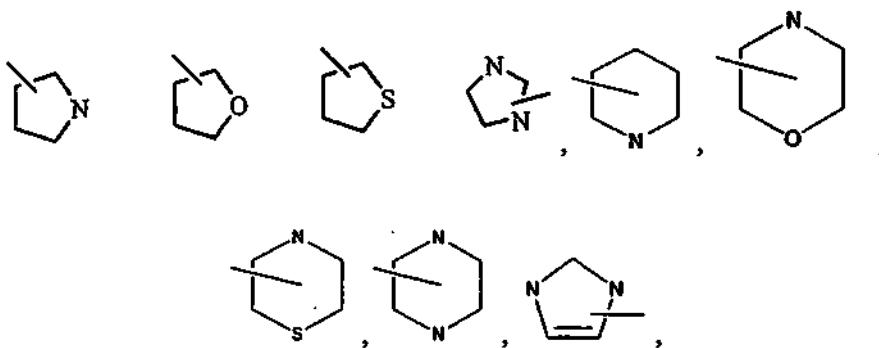
(fluorenilo) y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferente es fenilo opcionalmente sustituido.

- Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se pueden usar de forma intercambiable y se refieren a grupos monocíclicos no aromáticos de 3 a 7 miembros sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros, y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior, y adicionalmente con la condición de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El anillo de heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, 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, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquileno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquileno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquileno C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo,

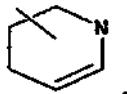
heterociclo, y/o heteroarilo, en los que R_a, R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituido, y a su vez también están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente. Cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquileno C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquileno C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquileno C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos precedentes. Cuando la valencia lo permita, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo está adicionalmente opcionalmente sustituido con =O (oxo).

- 5 Los grupos monocíclicos ejemplares incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranoilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclico ejemplares incluyen quinuclidinilo.

- 10 15 Los grupos heterociclo preferentes en los compuestos de fórmula (I) incluyen



y



- 20 25 30 35 40 que pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados, o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillos de heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, 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, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquileno C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquileno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquileno C₁₋₄)CO₂R_b, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, en los que R_a, R_b y R_c son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituido, y a su vez también están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)³, SO₂(alquilo C₁₋₄),

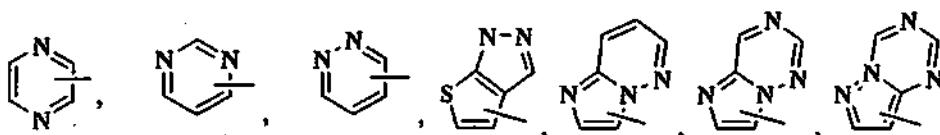
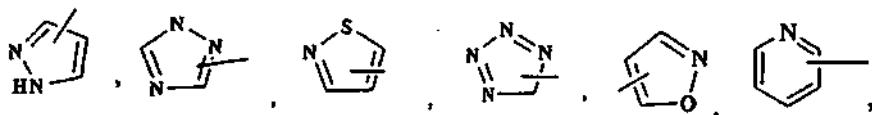
$C(=O)(alquieno\ C_{1-4})NH_2$, $C(=O)(alquieno\ C_{1-4})NH(alquilo)$, $C(=O)(alquieno\ C_{1-4})N(alquilo\ C_{1-4})_2$ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos precedentes. Cuando la valencia lo permita, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente opcionalmente sustituido con $=O$ (oxo).

5 Los grupos heteroarilo monocíclico ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

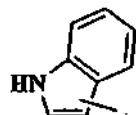
10 Los grupos heteroarilo bicíclico ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclico ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrollinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferentes incluyen



15 y



20 y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible. Los anillos aromáticos también se pueden designar mediante un círculo continuo en el anillo. Por ejemplo el anillo central de fórmula (I),

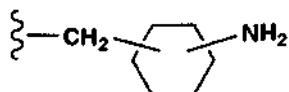


representa un grupo heteroarilo bicíclico.

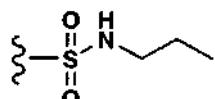
25 A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un arilo (*por ejemplo*, fenilo), cicloalquilo (*por ejemplo*, ciclohexileno), heterociclo (*por ejemplo*, pirrolidinilo, piperidinilo, y morfolinilo) o heteroarilo (*por ejemplo*, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, y furilo) denominados específicamente, a menos que se indique específicamente lo contrario, la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0-2, sustituyentes seleccionados entre los que se han indicado anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, cuando sea apropiado.

30 Generalmente, para un sustituyente que no es de la fórmula que enumera una combinación de grupos, a menos que se indique específicamente lo contrario, el último grupo de la combinación es el punto de unión con los grupos adyacentes unidos secuencialmente. Por consiguiente, por ejemplo, el término "aminociclohexilmetilo" pretende

hacer referencia a



y N-(n-propil)sulfonamido pretende hacer referencia a



5

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

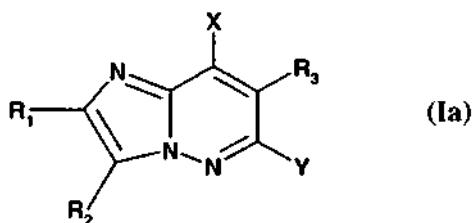
El término "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. De este modo, el término incluye anillos de cicloalquilo y de arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes están seleccionados entre los que se han indicado anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para hacer referencia a un anillo o a un grupo, el anillo o el grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

Cuando el término "opcionalmente sustituido" se usa en el presente documento para hacer referencia a un anillo o a un grupo, el anillo o el grupo puede estar sustituido o sin sustituir.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos los puede elegir un experto en la materia para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos y/o compuestos intermedios farmacéuticamente aceptables útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con las definiciones precedentes, la presente invención proporciona compuestos dentro del ámbito de la fórmula (I) que tienen la fórmula (Ia):



en la que los grupos R₁, R₂, R₃, X e Y, son como se definen en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del ámbito de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a las sales del mismo. El término "sal o sales" indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/o orgánicos. Además, el término "sal o sales" puede incluir zwitteriones (sales internas), *por ejemplo*, cuando un compuesto de fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Las sales farmacéuticamente aceptables (*es decir*, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) son preferentes, tales como, por ejemplo, sales aceptables de metal y de amina en las que el catión no contribuye significativamente en la toxicidad o en la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, *por ejemplo*, en las etapas de aislamiento o de purificación que se pueden usar durante la preparación, y de este modo, se contemplan dentro del ámbito de la invención. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o de base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición ácida ejemplares incluyen acetatos (tales como los formatos con ácido acético o con ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos,

5 heptanoatos, hexanoatos, hidrocloruros (formados con ácido clorhídrico), hidrobromuros (formados con ácido bromhídrico), hidroyoduros, 2-hidroxietanosulfonatos; lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los que se mencionan en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Las sales de adición básica ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, de litio y de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio; sales de bario, cinc, y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialquilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N-dibenciletilendiamina,

15 deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas similares farmacéuticamente aceptables y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (*por ejemplo*, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (*por ejemplo*, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (*por ejemplo*, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (*por ejemplo*, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferentes incluyen sales de monohidrocloruro, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

También se contemplan los profármacos y los solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" indica un compuesto que, después de la administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procedimientos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula (I), y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (*es decir*, el compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del ámbito y del espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos que

25 contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el organismo para producir los compuestos de fórmula (I) *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que en muchos casos la hidrólisis se produce principalmente bajo la influencia de las 30 enzimas digestivas. Se puede usar la administración parenteral cuando el éster *per se* es activo, o en los ejemplos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula (I) incluyen alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, *por ejemplo* acetoximetilo, pivaloiloxyimeto o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, *por ejemplo* metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables usados bien conocidos, por ejemplo, en las 35 técnicas de las penicilinas y de las cefalosporinas. Dichos ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

En la técnica son bien conocidas diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

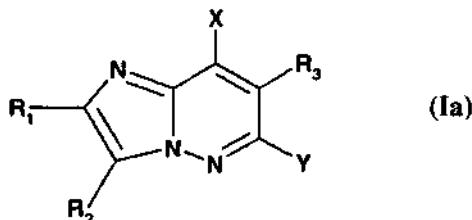
- 40 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, páginas 309-396, editado por K. Widder, y col. (Acamedic Press, 1985);
 b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," de H. Bundgaard, páginas 113-191 (1991); y
 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, páginas 1-38 (1992), cada uno de los cuales se 45 incorpora en el presente documento por referencia.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en sus formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reorganizan en consecuencia. Se debería entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, están incluidas dentro de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la invención 50 pueden tener isómeros *trans* y *cis* y pueden contener uno o más centros quirales, existiendo por lo tanto en formas enantioméricas y diastereoméricas. La invención incluye todos estos isómeros, así como mezclas de isómeros *cis* y *trans*, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Cuando no se hace mención específica a la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces 55 se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccionada. Los compuestos de la invención pueden estar en la forma libre o de hidrato.

60 Se debería entender adicionalmente que los solvatos (*por ejemplo*, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del ámbito de la presente invención. Los procedimientos de solvatación generalmente se conocen en la técnica.

Compuestos Preferentes

Los compuestos preferentes son aquéllos dentro del ámbito de la fórmula (I) (anterior) que tienen la siguiente fórmula (Ia):



- 5 sus enantiómeros, diastereómeros, una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros compuestos preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos dentro del ámbito de la fórmula (Ia), son aquéllos en los que:

- R₄ es -AM;
- 10 R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (más preferentemente R₅ es hidrógeno o metilo); o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de heterociclo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo de heteroarilo o de heterociclo bicíclico de 7 a 11 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂; y/o T₃;
- 15 A es un enlace, alquíleno C₁₋₃, alquenileno C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄, -C(O)- o -SO₂-;
- M es (i) hidrógeno, alquilo, alcoxi, o alquenilo; o (ii) cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada grupo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃;
- 20 T₁, T₂, y T₃ están seleccionados independientemente entre (i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SO₃HSR₁₉, 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, y heteroarilo, en los que p es uno o 2; y/o (ii) dos grupos, T₁ y T₂, situados en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo condensado;
- 25 R₁₉, R₂₀, y R₂₁ en cada aparición, están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) R₁₉ y R₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heteroarilo o un heterociclo; y R₂₁ en cada aparición, está seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo.

Los compuestos más preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, dentro del ámbito de la fórmula (I) son aquéllos en los que

- R₄ es -AM;
- 30 A es un enlace, -C(O)- o -S(O)₂-; o alquíleno C₁₋₃ (A es más preferentemente un enlace; metileno, o etileno, especialmente un enlace);
- M es (i) hidrógeno, -NH(arilo), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, o -Oalquilo C₁₋₄ o (ii) cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, fluorenilo, 1-naftilo, o 2-naftilo, cada grupo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃; o (iii) un anillo de heteroarilo o de heterociclo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃ (es más preferentemente un cicloalquilo C₃₋₆, o un anillo de arilo de 5, 6, o 7 miembros, heteroarilo o anillo de heteroarilo, cada anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, T₁, T₂, y/o T₃, especialmente un anillo de arilo, de heteroarilo, o de heteroarilo de 5, 6 o 7 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos, T₁ y/o T₂); y
- 35 T₁, T₂, y T₃ están seleccionados independientemente entre (i) alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, alquiloxy C₁₋₄, alquiloxy C₁₋₄ sustituido, alquiltio C₁₋₄, fenoxi, -NR₁₉R₂₀, halógeno, hidroxi, ciano, SO₃H, COOH, -C(O)(R₁₉), C(O)NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(O)R₂₀, S(O)₂R₂₁, S(O)₂NR₁₉R₂₀ y NR₁₉(C(O)NR₁₉R₂₀); y/o (ii) fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, furilo, y morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄; y/o (iii) dos grupos, T₁ y T₂, sustituidos en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo condensado de cinco a siete miembros, un fenilo condensado o un heterociclo o heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄; y
- 40 R₁₉ y R₂₀ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, -(CH₂)_nOH, y alquilo C₁₋₄; o (ii) -(CH₂)_nciclohexilo, -(CH₂)_nfenilo, -(CH₂)_nmorfolinilo, -(CH₂)_npiridilolo, -(CH₂)_npirazolilo, -(CH₂)_nciclopropilo, -(CH₂)_npirrolidinilo, -(CH₂)_npiperidinilo, -(CH₂)_nfurilo, -(CH₂)_nimidazolilo, -(CH₂)_npirimidinilo, -(CH₂)_npiperazinilo, y -(CH₂)_npiradizinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la

valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄; o R₁₉ y R₂₀ son tomados junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un pirrolinidilo, morfolinilo, piperidinilo, piradazinilo, o piperazinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄;

R₂₁ en cada aparición está seleccionado entre (i) -(CH₂)_vOH, y alquilo C₁₋₄; o (ii) -(CH₂)_vciclohexilo, -(CH₂)fenilo, -(CH₂)_vmorfolinilo, -(CH₂)piridilo, -(CH₂)_vpirazolilo, -(CH₂)_vciclopropilo, -(CH₂)_vpirolidinilo, -(CH₂)_vpiperidinilo, -(CH₂)furilo, -(CH₂)imidazolilo, -(CH₂)_vpirimidinilo, -(CH₂)_vpiperazinilo, y -(CH₂)_vpiradazinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄; R₂₂, R₂₃, y R₂₄ en cada aparición, están seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, nitro, CF₃, =O, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquileno C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquileno C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquileno C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, y fenilo opcionalmente sustituido; y v es 0, 1, 2 o 3.

Otros compuestos más preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos dentro del ámbito de fórmula (I) son aquéllos en los que

A es un enlace, metileno, o etileno;
M es hidrógeno, metoxi, fenilo, fluorenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, etilo, n-propenilo, isopentilo, n-propilo, n-butilo, pirazolilo, o pirimidinilo, cada grupo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre T₁ y T₂; y
T₁ y T₂ están seleccionados independientemente entre etoxi, metoxi, metilo, n-butoxi, fenilo, bencíloxi, dimetilamino, cloro, yodo, trifluorometilo, flúor, hidroxi, ciano, ácido carboxílico, N-metil-N-(piridiniletil)amido, etiltriazol, fenoxi, clorofenilo, metifenilo, bencílo, morfolinilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, etilo, isopropoxi, n-propoxi, metiltio, ciclohexilo, t-butilo, trifluorometoxi, amino, triazolilo, dchloroimidazolilo, dimetilpirazolilo, metiltriazolilo, metilimidazolilo, metiltiazolilo, metilfurilo, N,N-dimetilamido, fenilsulfonilo, morfolinilsulfonilo, pirrolidinilsulfonilo, N,N-dietilamido, N-metilamido, N-metilsulfonamido, N-metilsulfonamido, metanosulfonamido, N,N-dimetilsulfonamido, N,N-dietilsulfonamido, N-propilsulfonamido, N-ethylsulfonamido, N-metilsulfonamido, sulfonamido, aminometilo, amido, N-(furilmetil)amido, N-(imidazolilmetil)amido; N-(piridilmetil)amido, (fenilpiperidinil)carbonilo, piperidinilcarbonilo, N-bencilamido, N-metoxifenilamido, N-fenilamido, N-(hidroxietil)amido, 1-morfolinilcarbonilo, N-(piridinil)amido, N-(piridinilmetil)amido, N-(piridiniletil)amido, N,N-dietilamido, N-ciclopamilamido, N-(ciclohexilmetil)amido, N-(ciclohexil)amido N-(metilpirazolil)amido, N-((oxopirrolidinil)propil)amido, 3-fenilurea, y 1-(fluorofenil)-N-metil-oxo-dihidropiridina-3-carboxamido;
o T₁ y T₂ sustituidos en átomos adyacentes de M son combinados con los átomos a los que están unidos para formar un anillo condensado formando por lo tanto un sistema de anillos seleccionado entre indolilo, metilbenzotiazolilo, naftilo, metilindolilo, tetrahidroquinolinilo, fluorenilo, quinolinilo, y dihidroindazol-ona-ilo.

Otros compuestos preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos dentro del ámbito de la fórmula (I) son aquéllos en los que

Y es hidrógeno, halógeno, OR₈, o NR₆R₇ (Y es más preferentemente NR₆R₇);
R₆ está seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alcoxi C₁₋₄, y OH (R₆ es más preferentemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄);
R₇ y R₈ están seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆ (R₇ es más preferentemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, o un heterociclo de 5, 6, o 7 miembros, cada grupo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos T₄, T₅, y/o T₆;
R₈ es más preferentemente cicloalquilo C₃₋₆, especialmente ciclohexilo sustituido con alquilo C₁₋₄, amino, amino sustituido con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, furilo, o piperidinilo);
o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de heterociclo (más preferentemente anillos de 5, 6, o 7 miembros), cada anillo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆;
T₄, T₅ y T₆ están seleccionados independientemente entre (i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SR₁₉, OR₁₉, NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)R₂₀, CO₂R¹⁹, C(=O)R₁₉, -O-C(=O)R₁₉, -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo; y/o (ii) dos grupos, T₄ y T₅, sustituidos en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo condensado (T₄, T₅ y T₆ son más preferentemente alquilo C₁₋₄, y NR₁₉R₂₀); y
R₁₉ y R₂₀, en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) R₁₉ con R₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos son combinados para formar un heteroarilo o un heterociclo.

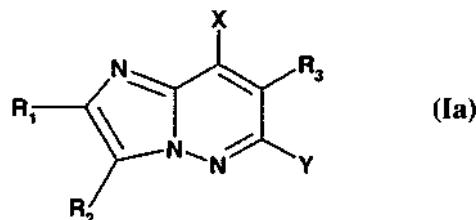
Otros compuestos más preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable los mismos dentro del ámbito de la fórmula (I) son aquéllos en los que

Y es NR₆R₇;
 R₆ está seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (R₆ es más preferentemente hidrógeno);
 R₇ está seleccionado entre alquilo C₁₋₄, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, pirrolidinilo, y piperidinilo,
 5 cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆ (R₇ es más
 preferentemente ciclohexilo y biciclo[2.2.2]octilo, cada grupo sustituido con un grupo, T₄);
 o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o
 10 diazepanilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆
 (más preferentemente R₆ y R₇ son tomados junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de piperidinilo sin sustituir); y
 T₄, T₅, y T₆ están seleccionados independientemente entre (i) alquilo C₁₋₄, OH, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), furilo,
 15 y N(alquilo C₁₋₄)₂, y NH(pirimidinilo) en el que el pirimidinilo está sustituido con halógeno; o (ii) alquilo C₁₋₄
 sustituido con ciclohexilo u OH, en el que el ciclohexilo está sustituido con NH₂. (Más preferentemente T₄,
 T₅, y T₆ están seleccionados entre NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), y (4-NH₂-ciclohexil)metilo).

Otros compuestos preferentes más, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato
 15 farmacéuticamente aceptable de los mismos dentro del ámbito de la fórmula (I) son aquéllos en los que

R₆ es hidrógeno;
 R₇ es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octano, pirrolidinilo, o piperidinilo,
 20 cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con T₄ seleccionado entre amino, metilo, aminociclohexilmetilo, dimetilamino, furilo, etilamino, metilamino, piperidinilo, y (cloropirimidinil)amino; o
 R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y diazepanilo, cada anillo opcionalmente sustituido con T₄ seleccionado entre amino, hidroxietilo, aminopirrolidinilo, y metilo.

Otros compuestos preferentes más, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato
 25 farmacéuticamente aceptable de los mismos son aquéllos dentro del ámbito de la fórmula (I) (anterior) que tienen la
 fórmula (Ia), en la que:



o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que:

X es NR₄R₅;
 Y es hidrógeno, halógeno, OR₈, o NR₆R₇ (Y es más preferentemente NR₆R₇);
 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno, OR₁₀, ciano, alquilo C₁₋₄, CO₂R₁₀, y C(O)NR₁₀R₁₁;
 30 R₃ está seleccionado entre (i) hidrógeno, halógeno, nitrógeno, ciano, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, CO₂R₁₀, y C(=O)R₁₀, (ii)
 alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo;
 R₄ es -AM;
 R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de
 40 heterocírculo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo de heteroarilo o de heterocírculo de 7 a 11
 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂; y/o T₃;
 A es un enlace, alquieno C₁₋₃, alquenileno C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄, -C(O)- o -SO₂-;
 M es (i) hidrógeno, NR₁₅R₁₆, alquilo, alcoxi, o alquenilo; o (ii) cicloalquilo, heterocírculo, arilo, o heteroarilo,
 45 cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃;
 R₆ está seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
 seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, nitrógeno, ciano, amino, alcoxi C₁₋₄, y OH;
 R₇ y R₈ están seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterocírculo, arilo, y heteroarilo,
 50 cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆ (R₈ es
 preferentemente cicloalquilo C₃₋₆, especialmente ciclohexilo opcionalmente sustituido con NH₂, NH(alquilo
 C₁₋₄), y (4-NH₂-ciclohexil)metilo);
 o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de
 heterocírculo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆;

R₁₀ y R₁₁ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido;

o (ii) R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos son combinados para formar un heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido de 5, 6, o 7 miembros;

5 R₁₅ y R₁₆ están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R₁₅ se toma junto con R₁₆ para formar un heteroarilo o un heterociclo;

10 T₁, T₂, y T₃ están seleccionados independientemente entre (i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SO₃HSR₁₉, 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, y heteroarilo, en los que p es uno o 2; y/o (ii) dos grupos, T₁ y T₂, situados en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos en el anillo al que están unidos para formar un cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo condensado;

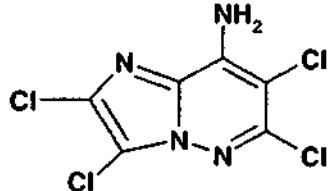
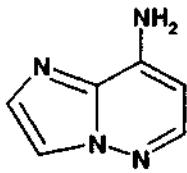
15 T₄, T₅ y T₆ están seleccionados independientemente entre (i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SR₁₉, OR₁₉, NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)R₂₀, CO₂R₁₉, C(=O)R₁₉, -O-C(=O)R₁₉, -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo; y/o (ii) dos grupos, T₄ y T₅, sustituidos en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos en el anillo al que están unidos para formar un cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo condensado; y

20 R₁₉ y R₂₀ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) R₁₉ y R₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo de heteroarilo o heterociclo; y R₂₁ en cada aparición, está seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo;

25 con las siguientes condiciones:

(1) si X es NH(Me), N(Me)₂, NH(fenilo sin sustituir), o NHNH₂, entonces Y es distinto de hidrógeno o de halógeno; y

(2) los siguientes compuestos están excluidos:



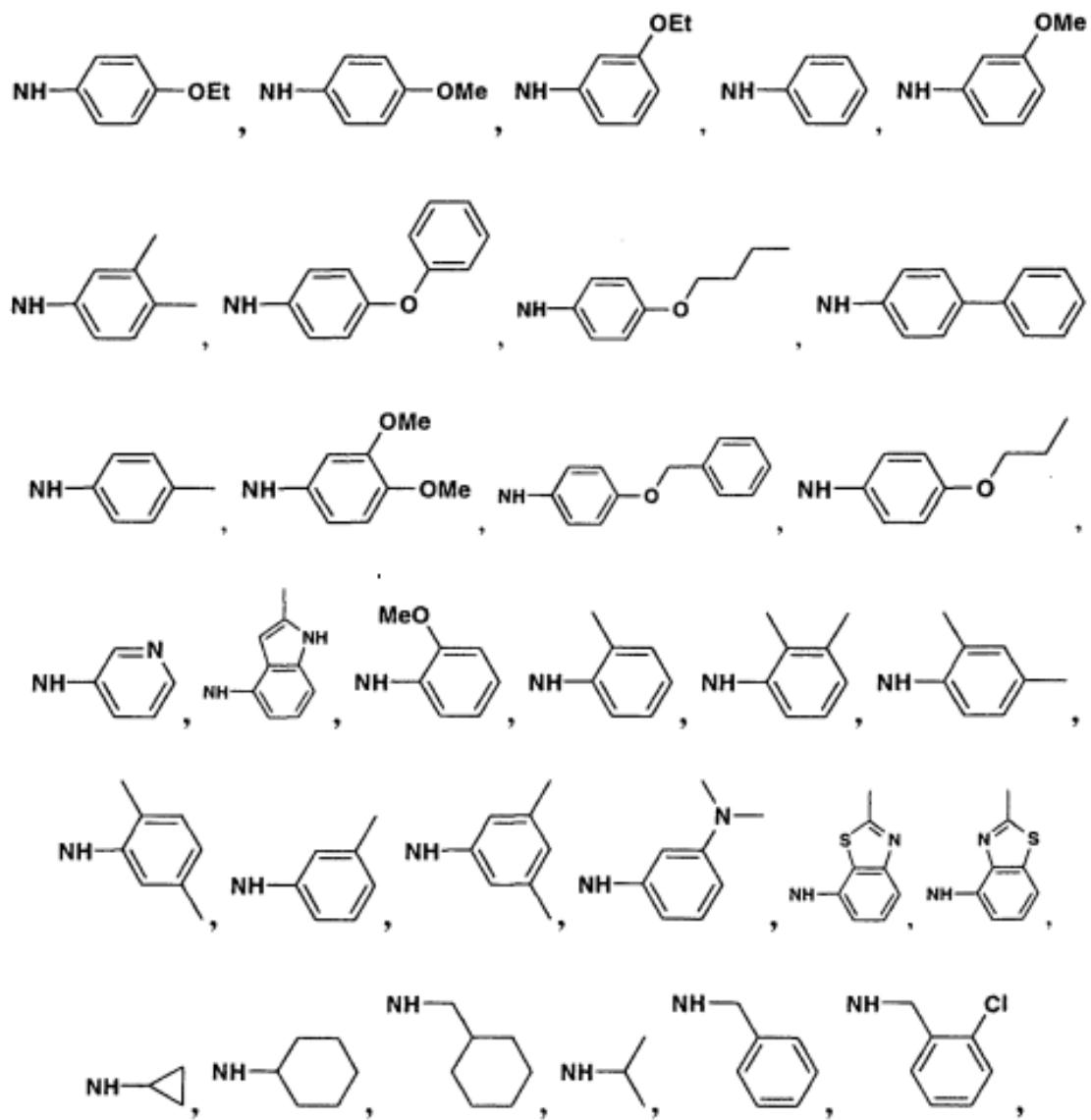
30 Los compuestos particularmente preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos son aquéllos dentro del ámbito de la fórmula (I) (anterior) que tienen la fórmula (Ia), en la que:

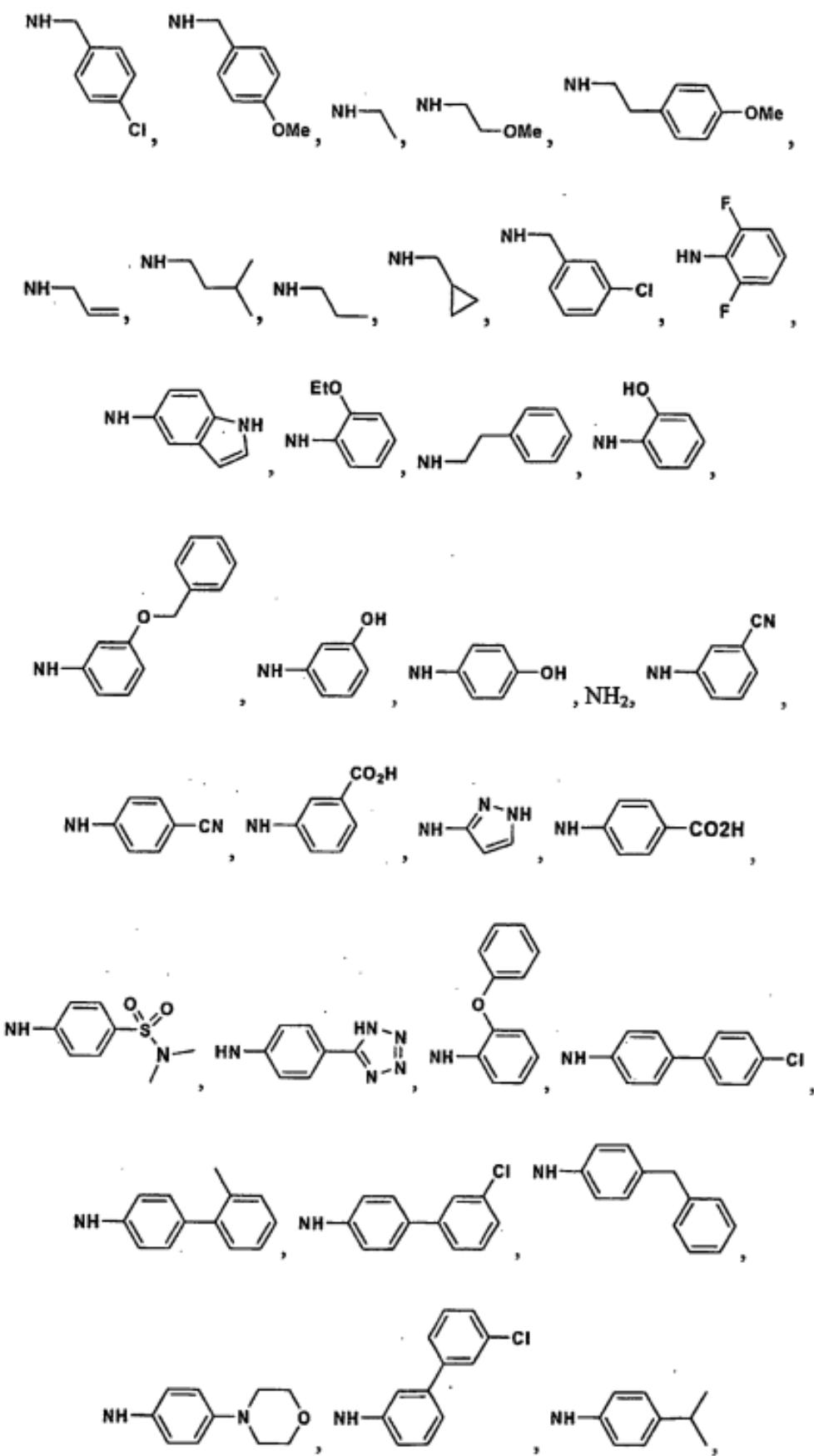
35 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno, OR₁₀, ciano, alquilo C₁₋₄, CO₂R₁₀, y -C(O)NR₁₀R₁₁ (los grupos R₁ más preferentes están seleccionados entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, especialmente hidrógeno y metilo; los grupos R₂ más preferentes están seleccionados entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquiloxi, hidroxi, C(O)NH₂ y amido sustituido (N,N-disustituido con (i) un hidrógeno y/o (ii) de uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, alquenilo, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, y un heteroarilo de cinco a seis miembros; o (iii) cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno dos grupos pueden unir para formar un heterociclo o un heteroarilo); R₂ es especialmente hidrógeno, ciano, flúor, o C(O)NH₂).

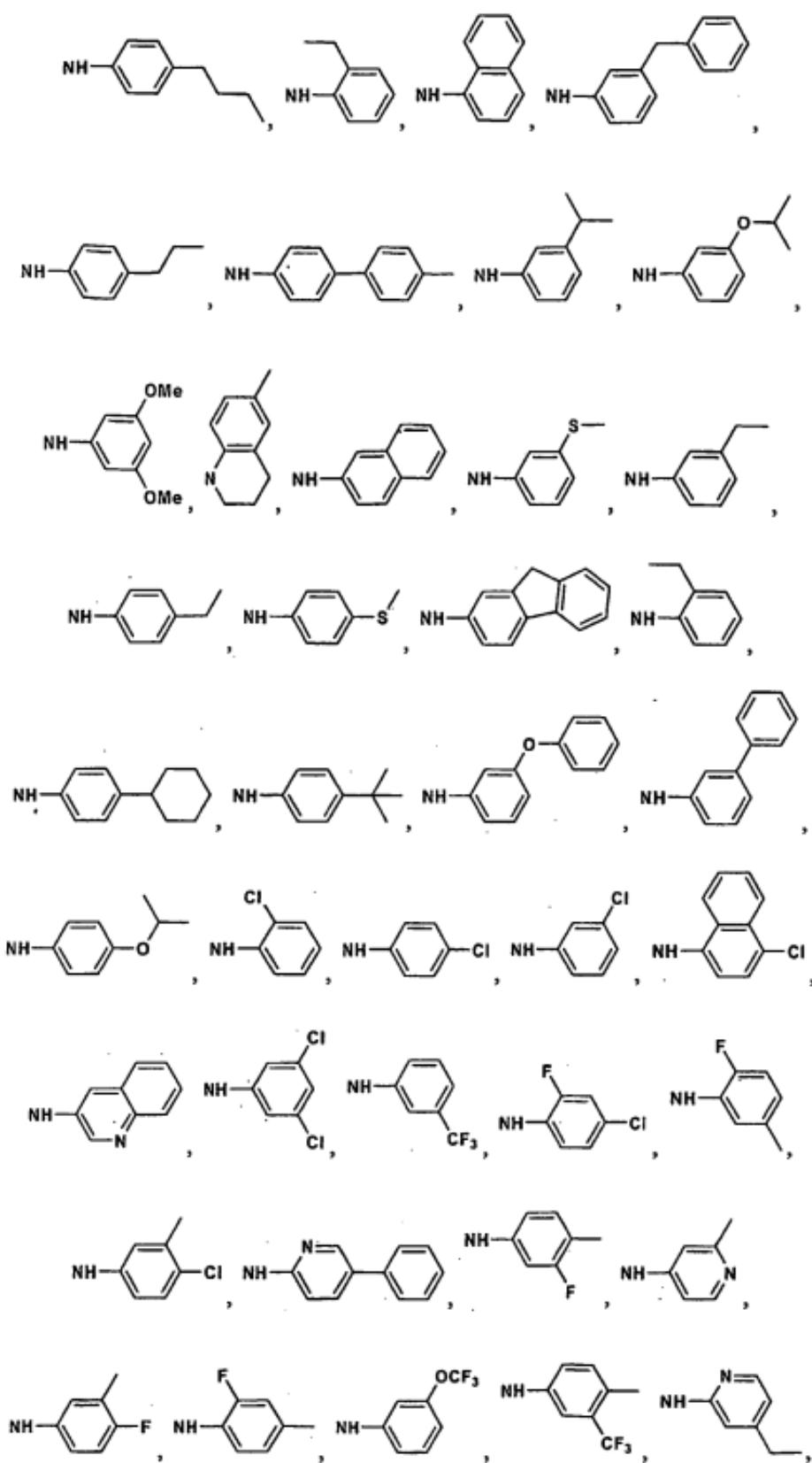
40 R₃ está seleccionado entre (i) hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, CO₂R₁₀, y C(=O)R₁₀; o (ii) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido (los grupos R₃ más preferentes: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, y arilo, especialmente: hidrógeno, cloro, metilo, etilo, isopropilo, y fenilo); y

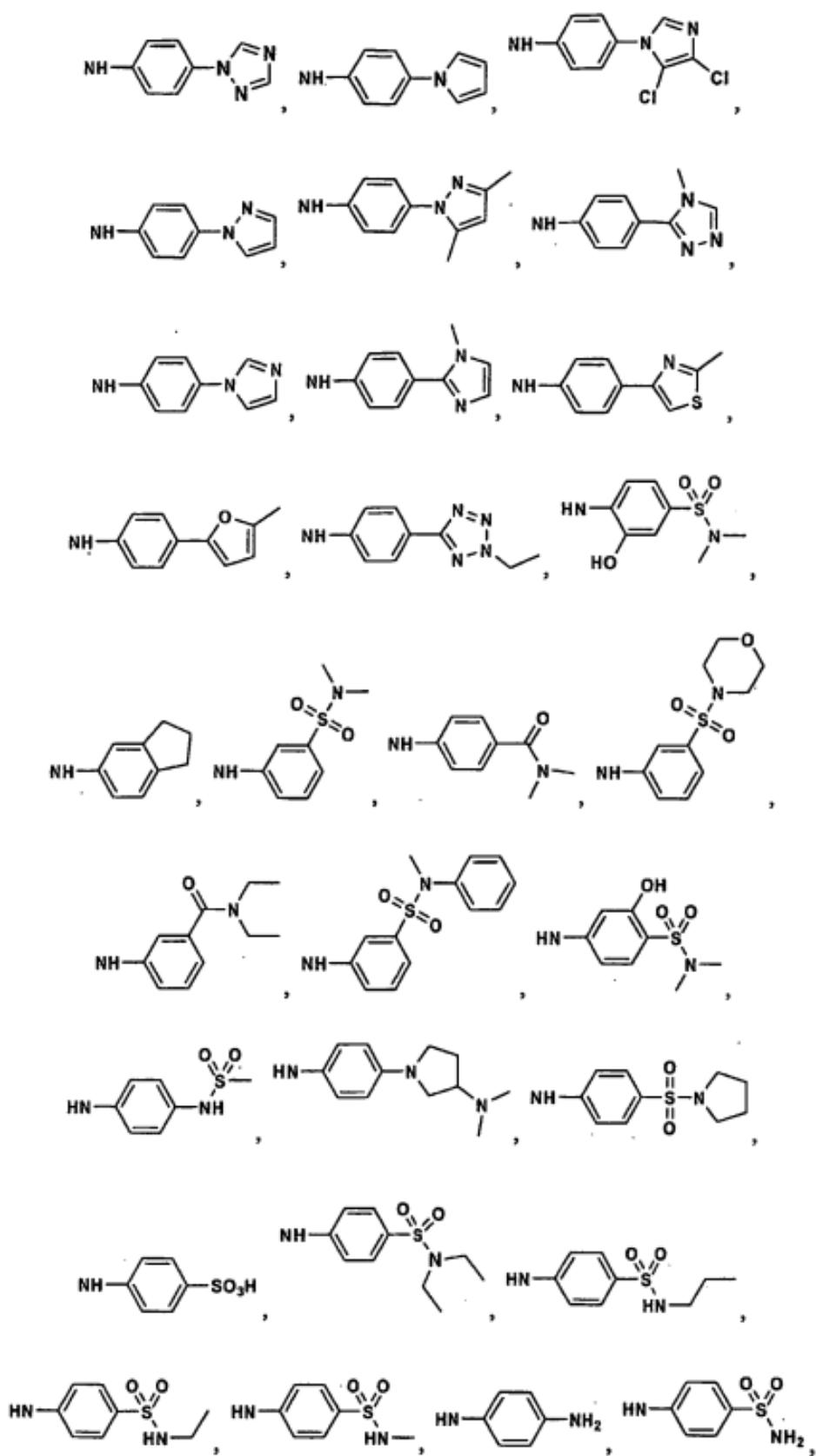
45 R₁₀ y R₁₁ están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido (sustituciones preferentes: de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, OH, fenilo, y Oalquilo C₁₋₄); o (ii) R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos son combinados para formar un heteroarilo o un heterociclo de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido.

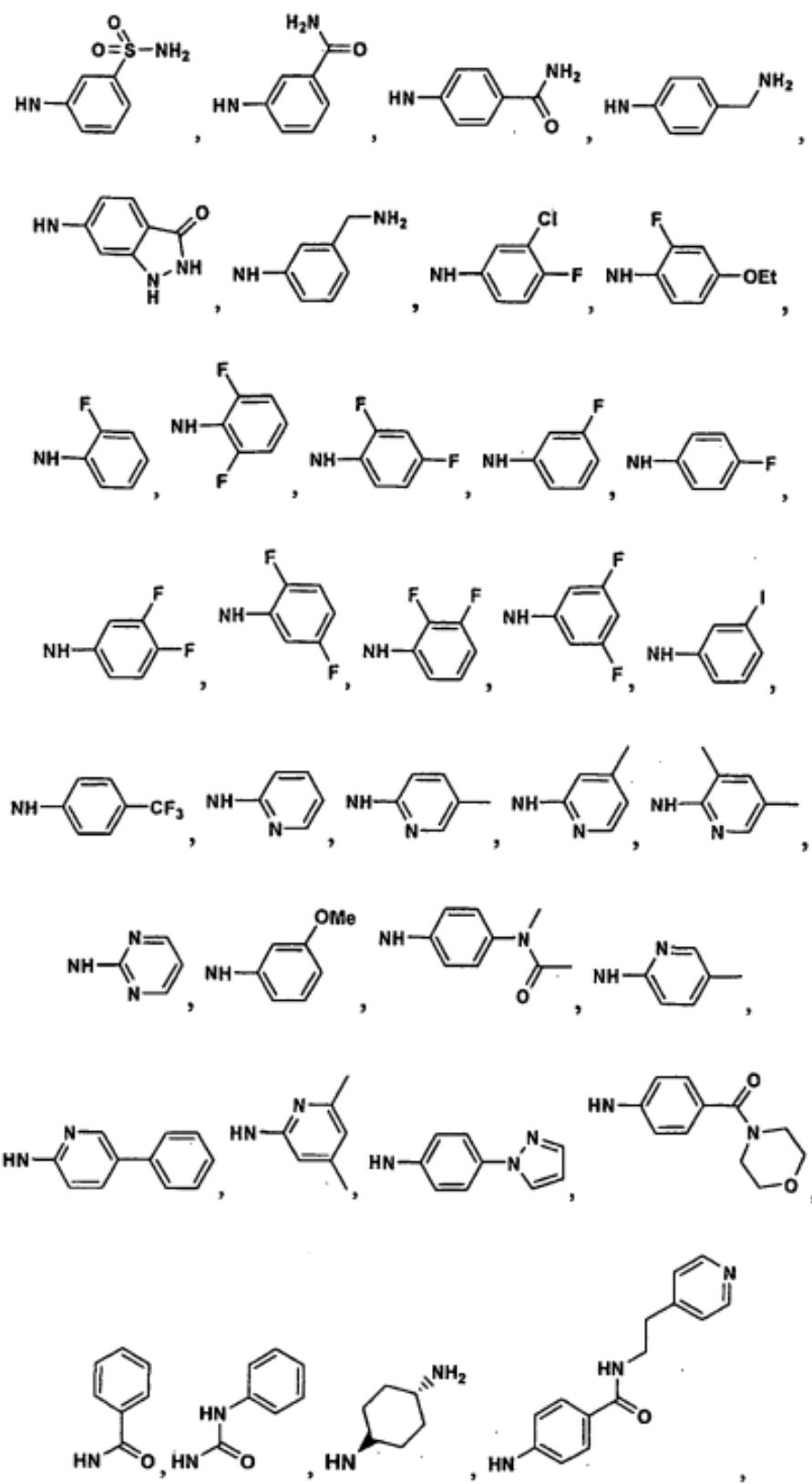
50 Incluso los compuestos más particularmente preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquéllos dentro del ámbito de la fórmula (I) (anterior) que tienen la fórmula (Ia), en la que NR₄R₅ está seleccionado entre:

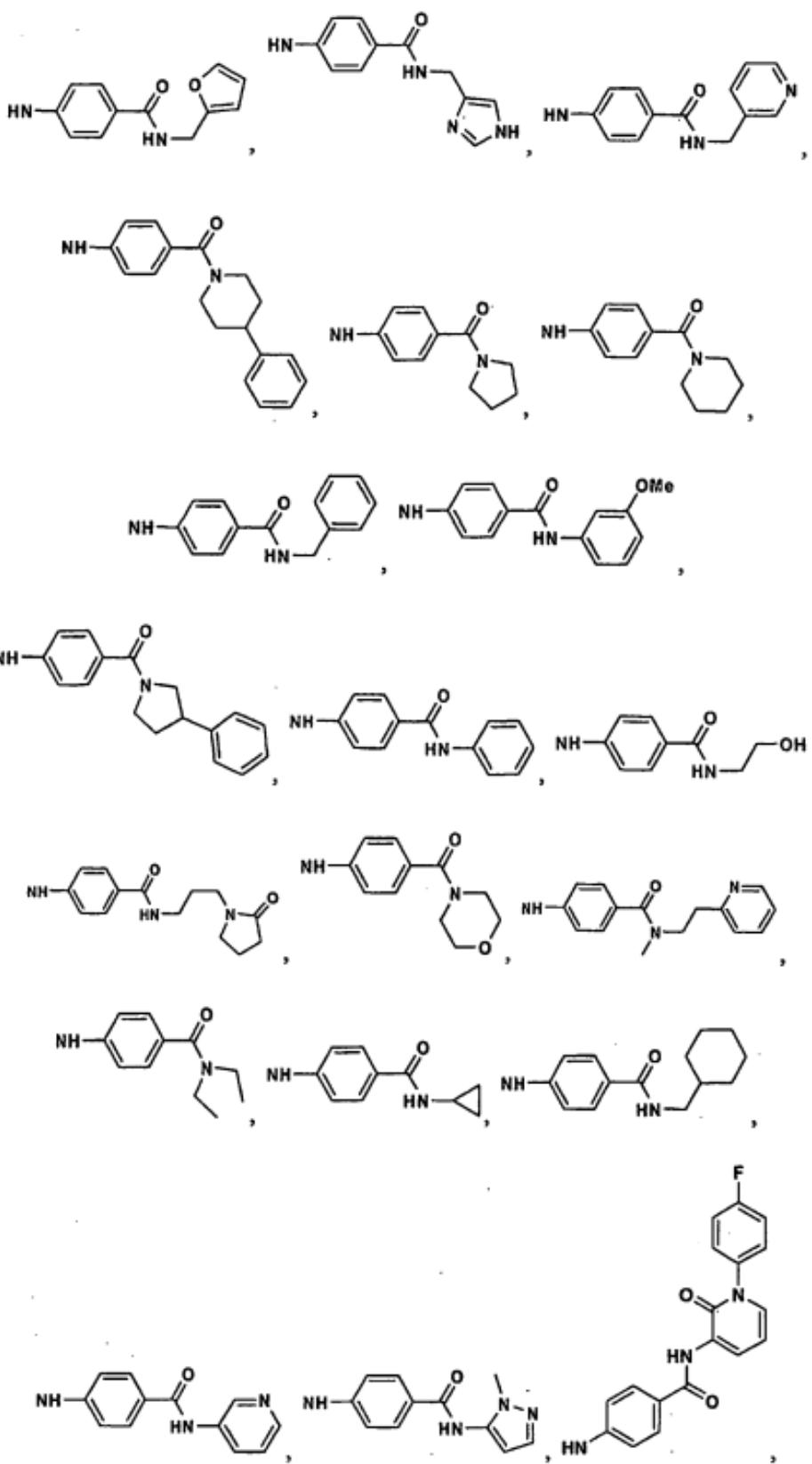


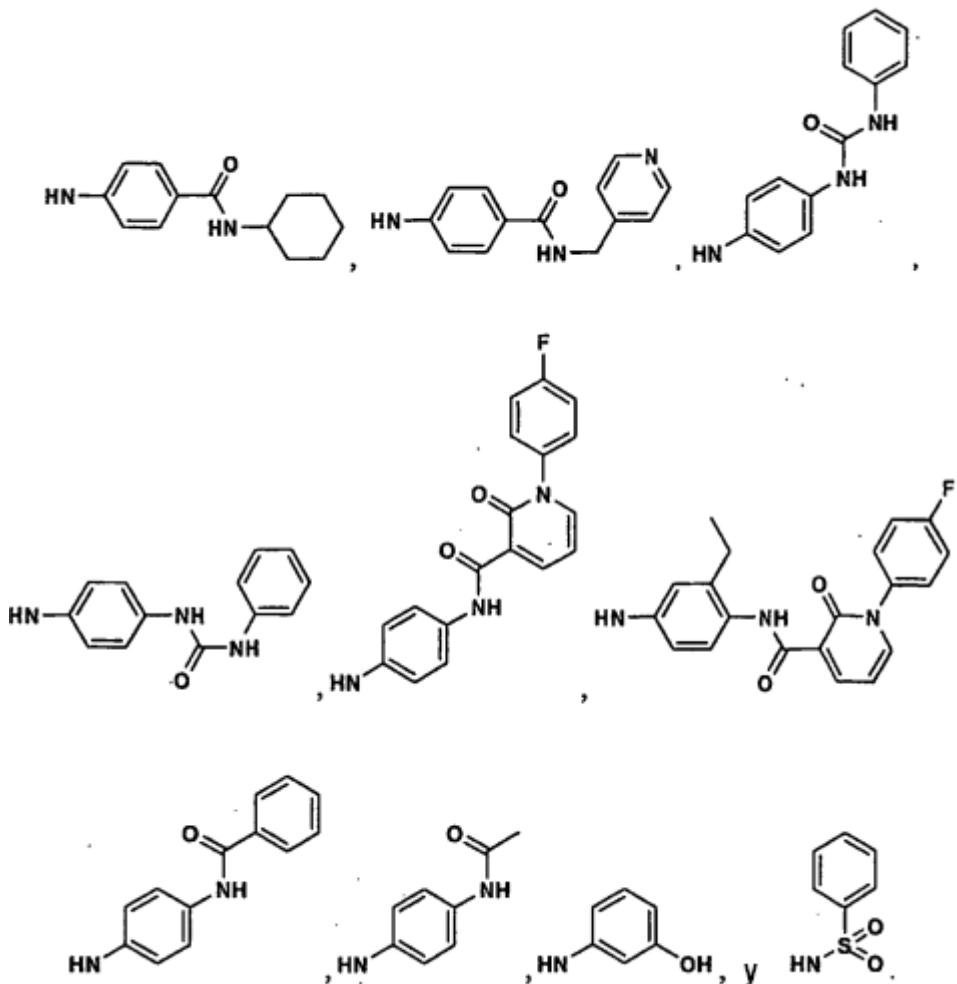






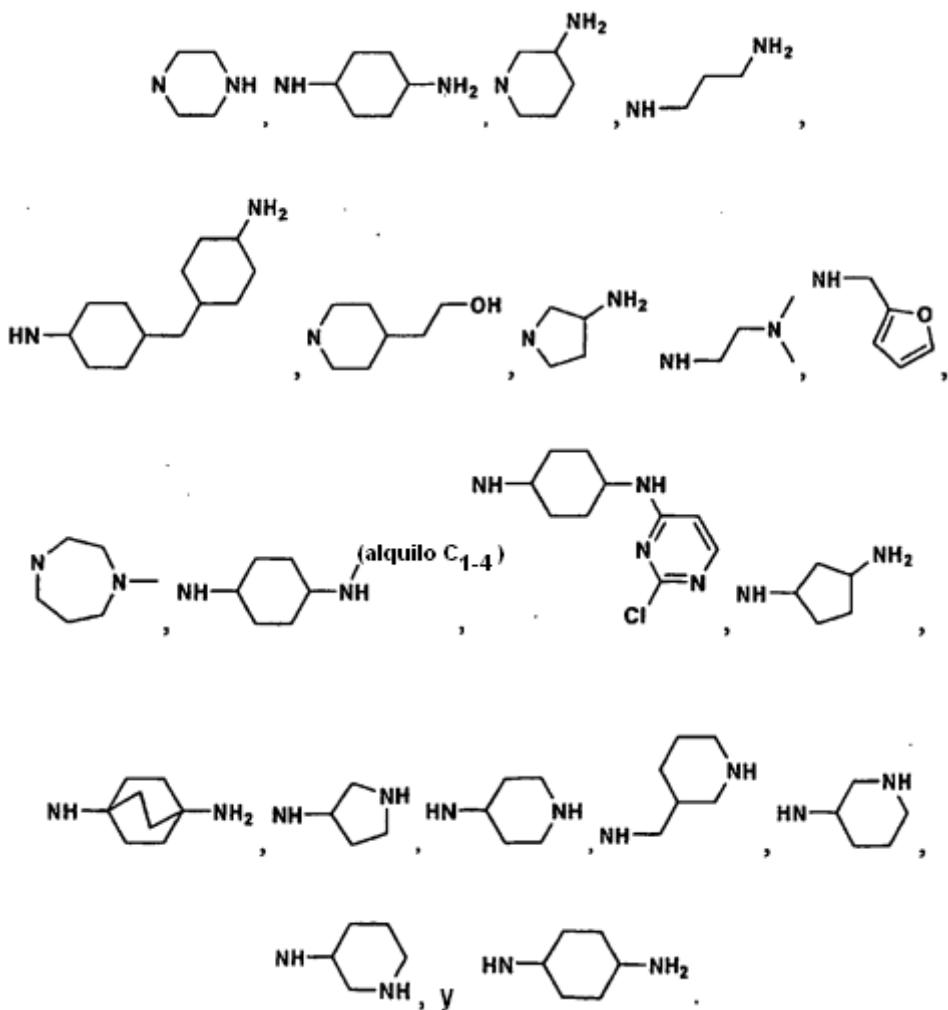






Los compuestos alternativos incluso más particularmente preferentes, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquéllos dentro del ámbito de la fórmula (I) en la que NR_6R_7 está seleccionado entre:

- 5 NH-(CH₂)₂-NH₂, NH-(CH₂)₄-NH₂,



Otros compuestos preferentes dentro del ámbito de la fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en los que:

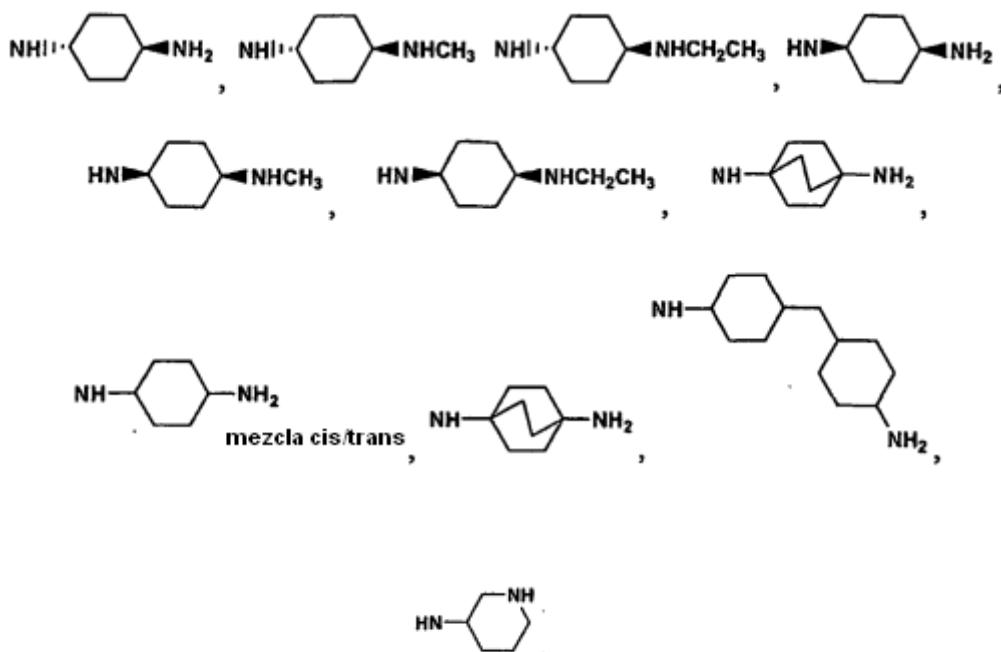
- 5 R₄ está seleccionado entre un cicloalquilo C₃₋₆, un anillo de arilo de 5, 6, o 7 miembros, heteroarilo o un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre T₁, T₂, y T₃. (Más preferentemente, R₄ está seleccionado entre fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo, y piperidinilo, cada grupo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos, T₁ y/o T₂, T₁ y/o T₂ están seleccionados preferentemente entre etoxi, metoxi, metilo, etilo, n-butoxi, fenilo, benciloxi, dimetilamino, cloro, yodo, trifluorometilo, flúor, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, N-metil-N-(piridiniletil)amido, etiltetrazol, fenoxy, clorofenilo, metilfenilo, bencilo, morfolinilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, etilo, isopropoxi, n-propoxi, metiltio, ciclohexilo, t-butilo, cloro, trifluorometoxi, amino, triazolilo, dicloroimidazolilo, dimetilpirazolilo, metiltriazolilo, metilimidazolilo, metiltiazolilo, metifurilo, N,N-dimetilamido, morfolinilsulfonilo, pirrolidinilsulfonilo, N,N-dietilamido, N-metilamido, N-metilsulfonamido, N-metilsulfonamido, metanosulfonamido, N,N-dimetsulfonamido, N,N-dietilsulfonamido, N-propilsulfonamido, N-ethylsulfonamido, N-metilsulfonamido, sulfonamido, aminometilo, amido, N-(furilmetil)amido, N-(imidazolilmethyl)amido; N-(piridiliniletil)amido, (fenilpiperidinil)carbonilo, piperidinilcarbonilo, N-bencilamido, N-metoxifenilamido, N-fenilamido, N-(hidroxietil)amido, 1-morfolinilcarbonilo, N-(piridinil)amido, N-(piridinilmethyl)amido, N-(piridiniletil)amido, N,N-dietilamido, N-ciclopropilamido, N-(ciclohexilmethyl)amido, N-(ciclohexil)amido, N-(metilpirazolil)amido, N-((oxopirrolidinil)propil)amido, fenilurea, y 1-(fluorofenil)-N-metil-oxo-dihidropiridina-3-carboxamido); o T₁ y T₂ situados en átomos adyacentes de M junto con los átomos a los que están unidos son combinados para formar un anillo condensado formando por lo tanto un sistema de anillos condensados seleccionados entre indolilo, metilbenzotiazolilo, naftilo, metilindolilo, tetrahidroquinolinilo, fluorenilo, quinolinilo, y dihidroindazol-ona-ilo.

10

15

20

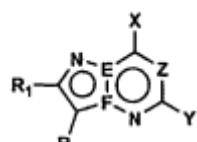
25 Otros compuestos preferentes más, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, son los que entran dentro del ámbito de la fórmula (I) en la que NR₆R₇ está seleccionado entre:



5 Todos los aspectos de los compuestos preferentes, incluyendo las definiciones variables individuales, se pueden combinar con otros aspectos para formar otros compuestos preferentes.

Procedimientos de Preparación

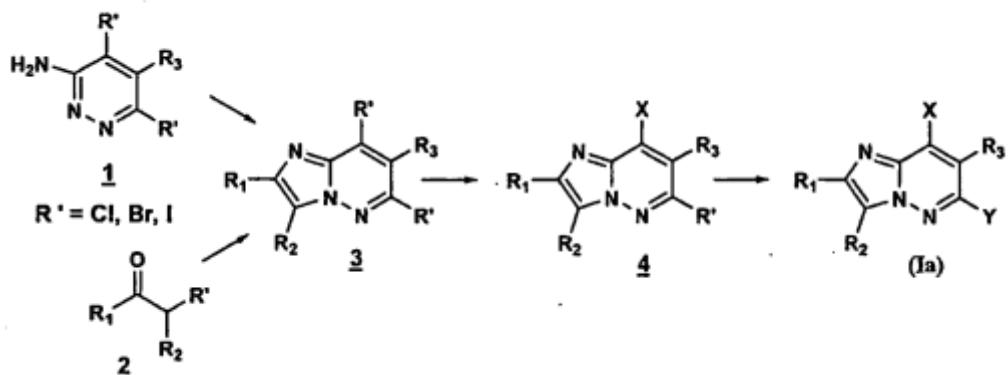
10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos ejemplares descritos en los siguientes esquemas de reacción, A a E. Los reactivos y los procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o los puede preparar fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia puede hacer modificaciones a los procedimientos de los esquemas usando procedimientos conocidos. Para todos los esquemas, los grupos R₁, R₂, son como se han descrito en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), a menos que se indique lo contrario. Los grupos denominados generalmente como R', R'', Z, P' y P'' así como los disolventes, temperaturas, presiones, materiales de partida (que tengan los sustituyentes deseados), y otras condiciones de reacción apropiados, los puede seleccionar fácilmente un experto en la materia. Se anticipa que, cuando sea posible, los productos de los esquemas de reacción que se describen a continuación los puede preparar adicionalmente un experto en la materia.



(I).

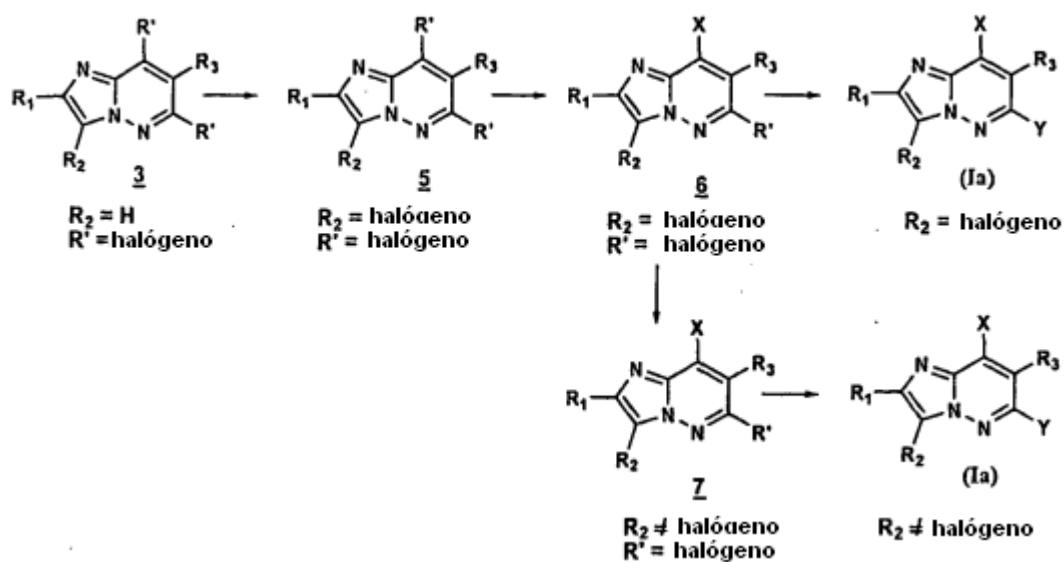
20 Los compuestos de fórmula general (I) en los que E = C y F = N, y Z = CR₃ (es decir, la fórmula (Ia)) se pueden preparar como se describe a continuación en los Esquemas A, B y C.

Esquema A



Las 3-amino-4,6-dihalopiridazinas **1** fácilmente preparadas se condensan con los 2-haloaldehídos o las 2-halocetonas **2** o sus equivalentes disponibles en el mercado o fácilmente preparados para proporcionar las 6,8-dihaloimidazo[1,2-b]piridazinas **3** en un disolvente alcohólico (tal como etanol). La reacción de **3** con una amina en un disolvente adecuado (tal como N-metilpirrolidinona o alcoholes) en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina o carbonato de cesio) proporciona las 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas **4**. Como alternativa, la reacción de **3** con nucleófilos no reactivos (tales como anilinas deficientes en electrones) en un disolvente adecuado (tales como dimetilformamida o tetrahidrofurano) con una base adecuada (tal como hidruro sódico) puede proporcionar los compuestos que tienen la fórmula **4**. La reacción de las 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas **4** con nucleófilos (tales como minas) proporciona las imidazo[1,2-b]piridazinas (**Ia**) en condiciones puras o en un disolvente (tal como N-metilpirrolidinona) en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de cesio).

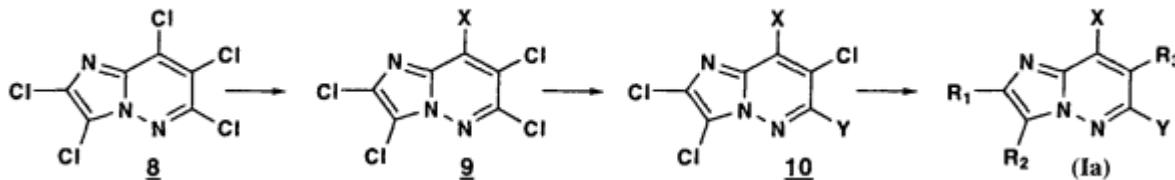
Esquema B



Los compuestos que tienen la fórmula (**Ia**) también se pueden obtener mediante el tratamiento de las 6,8-dihaloimidazo[1,2-b]piridazinas **3** preparadas como se ha descrito en el Esquema A con agentes de halogenación (tales como NBS, NCS, NIS, selectfluor) en un disolvente adecuado (tal como cloroformo o acetonitrilo) para proporcionar las 3,6,8-trihaloimidazo[1,2-b]piridazinas **5** correspondientes. La reacción de **5** con una amina en un disolvente adecuado (tal como N-metilpirrolidinona o alcoholes) en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina o carbonato de cesio) proporciona las 3,6-dihaloimidazo[1,2-b]piridazinas **6**. Como alternativa, la reacción de **5** con nucleófilos no reactivos (tales como anilinas deficientes en electrones) en un disolvente adecuado (tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano) con una base adecuada (tal como hidruro sódico) puede proporcionar los compuestos que tienen la fórmula **6**. La reacción de las 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas tales como **6** con aminas proporciona las imidazo[1,2-b]piridazinas (**Ia**) en condiciones puras o en un disolvente (tal como N-metilpirrolidinona, dioxano) en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de cesio) con o sin un catalizador (tal como acetato de paladio). Como alternativa, un experto en la materia puede convertir fácilmente la posición 3 de las 3,6-dihaloimidazo[1,2-b]piridazinas **6** usando uno de los muchos procedimientos para convertir haluros de arilo en otros grupos funcionales para proporcionar 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas tales como **7** en las que R₂ es distinto de halógeno. La funcionalidad recién introducida en R₂ se puede preparar adicionalmente mediante procedimientos

conocidos para preparar análogos adicionales. La reacción de las 6-haloimidazo[1,2-b]piridazinas tales como **7** con nucleófilos (tales como aminas o alcoholes) proporciona las imidazo[1,2-b]piridazinas (**1a**) en condiciones puras o en un disolvente (tales como N-metilpirrolidinona, dioxano) en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de cesio) con o sin un catalizador (tal como acetato de paladio).

Esquema C



Los compuestos que tienen la fórmula (Ia) también se pueden obtener mediante el tratamiento de la imidazo[1,2-b]piridazina **8** con nucleófilos (tales como aminas) en un disolvente adecuado (tal como etanol) con una base adecuada (tal como trietilamina) para proporcionar las imidazo[1,2-b]piridazinas **9**. Véase por ejemplo, Synthesis Vol. 8 (1971) en la página 424. La reacción de las imidazo[1,2-b]piridazinas **9** con nucleófilos (tales como aminas) proporciona las imidazo[1,2-b]piridazinas **7**. El tratamiento de las imidazo[1,2-b]piridazinas **10** con un catalizador adecuado (tal como óxido de platino) en un disolvente adecuado (tal como etanol) a presión de hidrógeno (tal como 379 kPa) proporciona las imidazo[1,2-b]piridazinas (Ia) en las que R₁, R₂, y R₃ están seleccionados independientemente entre H y Cl.

Utilidad

Los compuestos de la invención modular la actividad de quinasa, incluyendo la modulación de la MAPKAP quinasa-2 (MK2). Otros tipos de actividad de quinasa se pueden modular mediante los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan 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, CKID, 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, CONDENSADO, ULK3, MYT1, MAP3K4, MAP3K5, HPK1, KHS1, KHS2, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, MST1, MST2, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, LOK, SLK, MST3, MST4, YSKI, ABL, ARG, ACK, TNKI, ALK, LTK, AXL, MER, TYRO3, CSK, DDR2, EGFR, HER2/ERBB2, HER4/ERBB4, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, FAK, PYK2, 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, RAF1, RIPK2, ALK1, ALK2, ALK4, BMPR1A, TGFB1, ACTR2, ACTR2B, y mutantes de los mismos.

En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de las afecciones asociadas con la modulación de la actividad de quinasa, y particularmente en la inhibición selectiva de la actividad de MK2. Dichas afecciones incluyen enfermedades en las que los niveles de citoquina están modulados como consecuencia de la señalización intracelular mediante la ruta p38, con MK2 como el sustrato de la quinasa en la corriente abajo, y en particular, las enfermedades que están asociadas con una superproducción de las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α . Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen cualquiera de las dos o ambas medidas de respuesta y de profilaxis, por ejemplo, las medidas diseñadas para inhibir o para retrasar la aparición de la enfermedad o del trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o del estado de enfermedad, y/o aliviar, mejorar, reducir, o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de MK2, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a citoquinas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Grave, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, psoriasis; trastornos destructivos óseos tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con el mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como, choque séptico, y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma

múltiple, e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las afecciones o las enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus

5 sistémico eritematoso, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoimmune, neutropenia autoimmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto frente huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de células β ; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos a aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a la infección, formación mieloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda,

10 15 leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas que incluyen infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o

20 malignidad, y herpes; apoplejía, isquemia del miocardio, isquemia en ataques cardiacos por apoplejía, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, y pénfigo vulgaris. Los procedimientos de tratamiento preferente son aquéllos en los que la afección está seleccionada entre Crohns y colitis ulcerosa, rechazo a aloinjertos, artritis

25 reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriática y pénfigo vulgaris. Como alternativa los procedimientos de tratamiento preferentes son aquéllos en los que la afección está seleccionada entre lesión por reperfusión con isquemia, que incluye la lesión por reperfusiones con isquemia cerebral que resultan de la apoplejía y lesión por reperfusión isquemia cardiaca que resulta del infarto de miocardio. Otro procedimiento de tratamiento preferente es uno en el que la afección es el mieloma múltiple.

30 Además, los inhibidores de MK2 de la presente invención inhiben la expresión de las proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxygenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, las afecciones adicionales asociadas con MK2 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como 35 infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retro virus, que incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina, y virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando se usan en el presente documento los términos "afección asociada con MK2" o "enfermedad o trastorno asociado con MK2", cada uno pretende incluir todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran 40 en duración, así como cualquier otra afección que esté afectada por la actividad de quinasa MK2.

La presente invención proporciona de este modo procedimientos para tratar dichas afecciones, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir MK2.

45 Los procedimientos para tratar las afecciones asociadas con la quinasa MK2 pueden comprender la administración de los compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles para el tratamiento de dichas afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir MK2. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, en Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, la inhibición de P2Y₁) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos en forma de un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente en concentraciones sub-óptimas de los compuestos. La sinergia se puede producir en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto antitrombótico, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

55 Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calostina, fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas (CSAID), imidazo [1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.200.750; Interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxipergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como

metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores del TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptores solubles de TNF, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

- 5 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o según lo determine de otro modo un experto en la materia. En los procedimientos de la presente invención, dicho otro agente o agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o a continuación de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con la quinasa MK2, que incluyen las afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α , como se ha descrito anteriormente.

10

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, usando vehículos o diluyentes convencionales sólidos o líquidos, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (*por ejemplo*, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va administrar la composición que contiene al agente; la vía de administración pretendida de la composición; y, la indicación terapéutica a la que se fija como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas de dosificación sólida y semisólida. Dichos vehículos pueden incluir un número de ingredientes y de aditivos diferentes además del agente activo tal como ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y de factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., 1985, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico del sitio o de la cantidad del fármaco a administrar. La administración tópica es generalmente preferente para las enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistemático es preferente para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (*por ejemplo*, en forma de soluciones o de suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como mediante inhalación por pulverización; por vía tópica, tal como en forma de una crema o de una pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposomal. Se pueden administrar las formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada de liberación inmediata o de liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

50 Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir, ácido algínico o alginato sódico a granel como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes saborizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, extensores, 55 dispersantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, *por ejemplo*, con comprimidos moldeados, comprimidos, o liofilizados. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodexrina. También se pueden incluir en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un 60 excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil

celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (*por ejemplo*, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (*por ejemplo*, CARBOPOL 934®). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, saborizantes, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

5 Las composiciones ejemplares para administración mediante aerosol nasal o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

10 Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro sódico isotónico, u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oléico.

15 Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero que se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

20 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención la puede determinar alguien con una experiencia habitual en la materia, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 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 compuesto activo al día, que se pueden administrar en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto en particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferentes para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por lo tanto, cuando en el presente documento se usa el término "paciente", este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente especies de mamíferos, que están afectadas por la mediación de los niveles de enzimas MK2.

30 Los ejemplos de fórmula (I) como se especifica en la sección "Ejemplos" que sigue a continuación, se han ensayado en uno o más de los ensayos que se describen a continuación y tienen actividad como inhibidores de las enzimas MK2 a una IC_{50} inferior a 30 μM y preferentemente inferior a 10 μM ; e inhiben el TNF- α a una IC_{50} inferior a 100 μM y preferentemente inferior a 30 μM .

35 Ensayos Biológicos

Generación de Quinasa MK2 activada

Los cebadores de PCR para oligonucleótidos de ADN se sintetizaron y se usaron para amplificar, a partir de la matriz de ADN, la secuencia de ADN para MK2 (NCBI con secuencia de referencia NM_032960.2) que codifica los restos de aminoácidos nativos 47-400. Los cebadores de PCR se diseñaron de tal modo que el ADN amplificado también codificaba una etiqueta de purificación con afinidad (His)₆ N-terminal seguido de un conector que se puede escindir con trombina. Este producto amplificado se insertó en el vector pET28N. La cepa BL21(DE3) de *E. coli* se transformó con el plásmido MK2(47-400)-pET28N y se cultivó a 37 °C en un medio definido. Se añadió al medio IPTG (0,5 mM) para inducir la expresión de la proteína recombinante a 20 °C durante 18 horas. La pasta de células se recogió por sedimentación y se congeló a -80 °C.

45 La pasta de células congeladas se descongeló y se lisó en tampón a 4 °C usando un microfluidificador. La proteína MK2 se purificó mediante cromatografía secuencial en columnas de Flujo Rápido de SP-Sefarosa y Superflujo de Ni-NTA. La etiqueta de (His)₆ N-terminal se retiró de la proteína MK2 purificada por digestión con trombina seguido de cromatografía de exclusión por tamaño secuencial con benzamidina-Sefarosa y Superdex 200.

50 Se dializó MK2 (47-400) y se diluyó en un tampón de reacción final de 0,5 mg/ml de MK2 (47-400) en HEPES 20 mM a pH 7,5, glicerol al 5%, DTT 2 mM, MgCl₂ 20 mM, ATP 1 mM, y 8 $\mu g/ml$ de (His)₅-p38 alfa activada. La reacción se incubó a 25 °C durante 1 hora, después de lo cual se añadió ATP 1 mM adicional recién preparado. Después de un período de incubación adicional de 30 minutos a 25 °C, la reacción se detuvo colocándola en hielo y añadiendo NaCl y EDTA a 200 mM y 30 mM, respectivamente.

55 La proteína de la reacción de activación se concentró, se filtró, y se hizo intercambio de tampón en HEPES 25 mM a pH 7,2, NaCl 400 mM, imidazol 20 mM, glicerol al 5%, 2-mercaptopetanol 10 mM, TCEP 0,5 mM. El pico de volumen nulo de esta columna se concentró y se cargó en una columna de Ni-NTA para capturar la proteína (His)₅-p38. La proteína MK2 (47-400) activada no se retuvo y se eluyó en las fracciones de flujo de movimiento continuo. Las

fracciones que contenían MK2 (47-400) activada se combinaron, se complementaron con EDTA 10 mM, se concentraron, y se cargaron en una columna Superdex 200 equilibrada con HEPES 20 mM a pH 7,5, NaCl 100 mM, glicerol al 10% (v/v), EDTA 0,1 mM, DTT 2 mM). La proteína MK2 (47-400) activada eluyó como un pico grande, único, y las fracciones del centro de este tipo se combinaron, se dividieron en alícuotas, y se congelaron a -80 °C.

5 **Ensayo de MK2**

El ensayo radiactivo de MK2 se realizó en placas de poliestireno sin unión de fondo redondo de 96 pocillos (Coming 3605). El volumen del ensayo final fue 30 µl preparado a partir de tres adiciones de 10 µl de enzima, sustratos (HSP-27 y ATP) y compuestos de ensayo en un tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,5, fosfato de β-glicerol 25 mM, MgCl₂ 15 mM, DTT 1 mM). La reacción se incubó a TA durante 30 min. y se finalizó mediante la adición a cada muestra de 20 µl de EDTA 0,5 M. Despues se transfirieron 40 µl de la mezcla de reacción a una placa con filtro de fosfocelulosa Millipore Multiscreen (MAPHNOB50) humedecida previamente (ácido fosfórico al 2%). Esta mezcla de reacción se filtró a través un colector de distribución con multipantalla resistente al vacío de Millipore. La placa de filtro se lavó 3x con ácido fosfórico al 2% y se secó al aire. La placa de filtro se coloca en una placa con adaptador de multipantalla Packard. Se añadieron a cada pocillo 50 µl de Microscint 20 y se cerraron herméticamente con un cierre hermético para placa y se contaron en el Packard Top Count NXT. Los datos de inhibición se analizaron en ABASE usando un ajuste de excel. La concentración final de los reactivos para la identificación sistemática en el ensayo es ATP 5 µM; 10 µCi/µl de [γ -³³P]ATP, 5 ng de enzima MK2, HSP-27 30 µM y DMSO al 0,3%.

El Kit de Ensayo IMAP MAPKAP K2 de Molecular Devices se realiza en una microplaca de color negro HE (75-000-005 de Molecular Devices). El volumen final del ensayo es de 10 µl preparados a partir de 2,5 µl de compuesto, 5 µl de ATP/Péptido y 2,5 µl de enzima MK2. La concentración final de los reactivos del ensayo es ATP 1 µM, Péptido 200 n y enzima MK2 0,070 nM (nota: La concentración de enzima MK2 debería producir aproximadamente un 70% de la señal máxima de 380 mP = / -40 mP). Preparar un tampón de reacción total 1x (CRB) usando agua destilada a partir de una solución de reserva 5x y añadir DTT hasta una concentración final de 1 mM. El CRB se usa para la preparación de la reacción inicial. Incubar la reacción cubriendo con papel de aluminio a temperatura ambiente durante 30 minutos. Preparar Tampón A 1x usando agua destilada a partir de la solución de reserva del Tampón A 5x. Añadir el reactivo IMAP diluyendo 400 veces en Tampón A. Añadir a cada pocillo 30 ul de reactivo IMAP en tampón. Incubar durante 30 minutos a TA cubriendo con papel de aluminio. Leer en el analizador L JL usando una emisión de 530 con una excitación de 485.

El ensayo Calibrador LabChip 3000 se realiza en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo es de 30 µl preparados a partir de adiciones de 15 µl de enzima y de sustratos (péptido MK2 y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM a pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,015% y DTT 4 mM). La reacción comienza mediante la combinación de MapKapK2 con sustratos y con compuestos de ensayo. La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 60 min. y finaliza con la adición a cada muestra de 30 µl de EDTA 35 mM. La mezcla de reacción se analiza en el Calibrador LabChip 3000 mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control no enzimáticas para un 100% de inhibición y con las reacciones solamente con vehículo para un 0% de inhibición. Las concentraciones finales de los reactivos de los ensayos son ATP, 1 µM; péptido MK2, 1,5 uM; MapKapK2, 0,08 nM; Brij35, 0,015% y DMSO, 1,6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generan para determinar la concentración necesaria para inhibir un 50% de la actividad de quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disuelven a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de CI₅₀ se obtienen por análisis de regresión no lineal.

Producción de TNF- α mediante PBMC Estimuladas con LPS

La sangre entera humana tratada con EDTA se obtuvo a partir de voluntarios sanos. Las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) se purificaron a partir de sangre entera humana mediante centrifugación por gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque (Medios de Separación de Linfocitos de Cellgro #25-072-CV) y se volvieron a suspender a una concentración de $2,5 \times 10^6$ /ml en medio de ensayo (medio de RPMI que contenía suero bovino fetal al 10%). Se incubaron 100 ul de suspensión celular con 50 ul del compuesto de ensayo (concentración 4X en medio de ensayo que contenía DMSO al 0,3%) en placas para cultivo tisular de 96 pocillos durante 1 hora a 37 °C. Despues se añadieron a la suspensión celular 50 ul de LPS (400 ng/ml de solución de reserva) produciendo una concentración final de 100 ng/ml de LPS de y la placa se incubó durante 5 horas a 37 °C. Siguiendo a la incubación, el medio de cultivo se recogió y se ensayó. La concentración de TNF- α en el medio se cuantificó usando un kit estándar para ELISA (R&D Systems Cat #DY210). Las concentraciones de TNF- α y los valores de CI₅₀ para los compuestos de ensayo (concentración del compuesto que inhibió la producción de TNF- α * estimulada con LPS en un 50%) se calcularon usando un software softmax que usaba un ajuste de curva de 4 parámetros.

55 **Ejemplos**

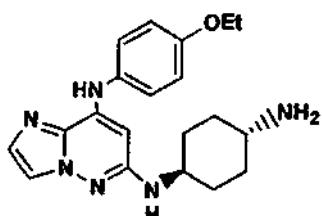
Los siguientes Ejemplos ilustran realizaciones de los compuestos y de los materiales de partida de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones. Para facilitar la referencia, en el presente documento se usan las siguientes abreviaturas:

Abreviaturas

5	BOC =	terc-butoxicarbonilo
	pe =	punto de ebullición
	Bu =	butilo
5	DMAP =	4-dimetilaminopiridina
	DIPEA o DIEA =	N,N-diisopropiletilamina
	DME =	1,2-dimetoxietano
	DMF =	dimetil formamida
10	EDCI =	1-3-dimetilaminopropil-3-etylcarbodiimida
	Et =	etilo
	Et ₂ O =	dietil éter
	HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
	EtOAc =	acetato de etilo.
	EtOH =	etanol
15	g =	gramo o gramos
	H =	hidrógeno
	l =	litro
	mCPBA -	ácido <i>meta</i> cloro perbenzoico
20	Me =	metilo
	MeCN =	acetonitrilo
	MeOH =	metanol
	NMP =	1-metil-2-pirrolidinona
	Ph =	fenilo
25	Pr =	propilo
	PS =	poliestireno
	TEA =	triethylamina
	TFA =	ácido trifluoroacético
	mg =	miligramo o miligramos
30	ml o mL =	mililitro
	μl =	microlitro
	mmol =	millimol
	μmol =	micromol
	mol =	mol
	pf =	punto de fusión
35	TA =	temperatura ambiente
	HPLC =	cromatografía líquida a alta presión
	LC/MS =	cromatografía líquida/espectrometría de masas

Ejemplo I (1)

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



- 40 (1a) Se añadió bromo gota a gota (9,71 g, 3,15 ml, 60,75 mmol) a una mezcla de 3-amino-6-cloropiridazina (7,87 g, 60,75 mmol) en metanol (115 ml) y bicarbonato sódico (10,22 g, 121,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró. Se añadió agua (500 ml) al filtrado y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexano/acetato de etilo a 1/1 para dar 5,40 g (43%) de 3-amino-4-bromo-6-cloropiridazina.
- 45 (1b) Se añadió solución de cloroacetaldehído (50% en agua, 13,2 ml, 16,32 g, 104,6 mmol) a la 3-amino-4-bromo-6-cloropiridazina (4,2 g, 20,2 mmol) de 1a en etanol (28 ml). La solución se calentó a 50 °C durante 16 horas y después se concentró al vacío. Se añadió acetona (22 ml) al residuo y el sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con acetona fría. Despues de secar al aire, se obtuvieron 4,3 g (79%) de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina en forma de una sal de hidrocloruro.
- 50 (1c variación 1) A una mezcla de la 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (257 mg, 0,956 mmol) de 1b en THF (2,0 ml) se añadió p-fenetidina (131 mg, 0,956 mmol) y una solución de KOT-Bu 1,0 M en THF (2,5

equiv., 2,4 ml, 2,39 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara a 50 °C durante 1 hora. La solución después se concentró al vacío para proporcionar 6-cloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto en forma de un sólido. El sólido después se usó como tal en la siguiente etapa.

(1c variación 2) Se añadieron p-fenetidina (1,0 equiv., 0,149 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,327 mmol) a una mezcla del hidrocloruro de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (40 mg, 0,149 mmol) de *1b* en EtOH (1,5 ml). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24-48 horas. La solución después se concentró al vacío para dar 6-cloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto.

(1d) Se añadió trans-1,4-diaminociclohexano (1000 mg, 8,77 mmol) a la 6-cloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto (0,149 mmol) de *1c*. La mezcla se calentó a 160 °C y se permitió que se fundiera. Después de agitar a 160 °C durante 24-48 horas, la mezcla líquida se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título anterior en forma de una sal de TFA con un rendimiento de aproximadamente un 35%. RMN ¹H (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, c, 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). Tr por HPLC, 2,11 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, mantenido a un 100% de B durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

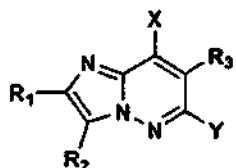
Los ejemplos preparados de una manera similar se indican en la Tabla 1.

Como alternativa, el Ejemplo I (1) también se puede preparar mediante el siguiente procedimiento.

(1e) A percloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (Synthesis 1971, 8, 424) (213 mg, 0,731 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió p-fenetidina (100 mg, 0,731 mmol) y trietilamina (86 mg, 0,804 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara a 90 °C durante 5 horas. Después, la solución se enfrió a 0 °C. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con EtOH frío. Después de secar al aire se aislaron 191 mg (67%) de 2,3,6,7-tetracloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto.

(1f) A la 2,3,6,7-tetracloro-N-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (184 mg, 0,47 mmol) de *1e* se añadió trans-1,4-diaminociclohexano (360 mg, 3,16 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 120 °C durante 1 1/2 horas. Después se enfrió el fundido, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica después se concentró al vacío para dar 200 mg (91%) del producto en bruto. Después se purificaron 20 mg de este producto por HPLC preparativa. Esto dio 8,0 mg de N⁶-(4-aminociclohexil)-2,3,7-tricloro-N⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina en forma de una sal de TFA.

(1g) A una mezcla de la N⁶-(4-aminociclohexil)-2,3,7-tricloro-N⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina en bruto de *1f* en forma de una base libre (140 mg, 0,300 mmol) en EtOH (10 ml) en una botella PARR de 500 ml se añadió Paladio sobre carbono al 10% (175 mg). La botella PARR después se cargó con H₂ a 379 kPa y se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El catalizador después se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar una mezcla en bruto de 3 compuestos. Esta mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar 4,7 mg de Ejemplo I (1), N⁶-(4-aminociclohexil)-N⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina en forma de una sal de TFA, LC/MS, m/e 367 (M+1). 9,0 mg de N⁶-(4-aminociclohexil)-3-cloro-N⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina, LC/MS, m/e 401 (M+1) y 18,5 mg de N⁶-(4-aminociclohexil)-2,3-dicloro-N⁸-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina, LC/MS, m/e 435 (M+1).



(Ia)

Los compuestos que tienen la fórmula (Ia) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo I (1), en la que R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 1, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

Tabla 1

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (2)	<i>N</i> ⁶ -(2-aminoetil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2- b]piridazina-6,8-diamina	H	H		NH- C ₆ H ₄ -OEt	NH-(CH ₂) ₇ NH ₂	313
I (3)	<i>N</i> ⁶ -(4-aminobutil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2- b]piridazina-6,8-diamina	H	H		NH- C ₆ H ₄ -OEt	NH-(CH ₂) ₄ NH ₂	341
I (4)	7-cloro- <i>N</i> -(4-etiloxi)fenil)- <i>N</i> ⁸ -(1- piperazinil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	Cl	NH- C ₆ H ₄ -OEt	NH-C ₃ H ₆	373
I (5)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4- (metiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H	NH- C ₆ H ₄ -OMe	NH-C ₃ H ₆	353
I (6)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3- (etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	OEt NH-C ₆ H ₄	NH-C ₃ H ₆	367
I (7)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3- (etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	OMe NH-C ₆ H ₄	NH-C ₃ H ₆	323
I (8)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3- (dimetilfenil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H	OMe NH-C ₆ H ₄	NH-C ₃ H ₆	353
I (9)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3,4- dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	OMe NH-C ₆ H ₄	NH-C ₃ H ₆	351
I (10)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- (feniloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H	Ph-O- NH-C ₆ H ₄	NH-C ₃ H ₆	415
I (11)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4- (butiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8- diamina	H	H	H	NH-C ₆ H ₄ -O- C ₂ H ₅	NH-C ₃ H ₆	395

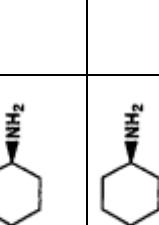
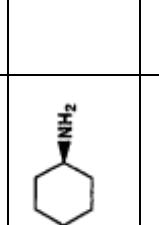
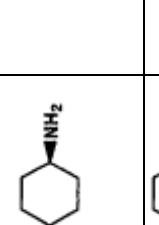
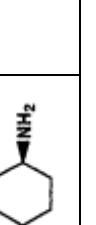
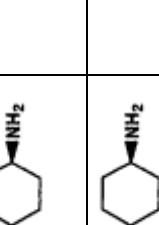
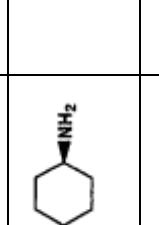
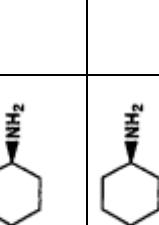
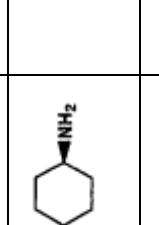
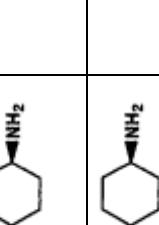
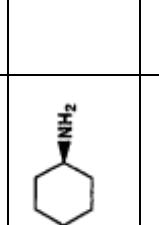
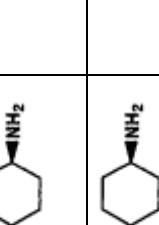
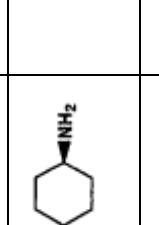
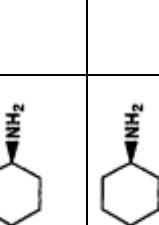
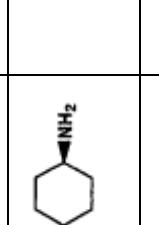
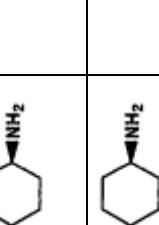
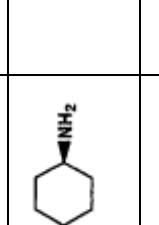
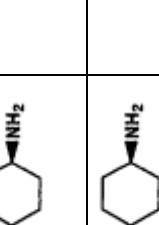
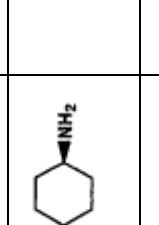
(continuacion)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (12)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -4-bifenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		399
I (13)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		339
I (14)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3,4-bis(metiloxy)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		383
I (15)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-((fenilmetyl)oxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		429
I (16)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(propiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		387
I (17)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -piridin-3-ilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		324
I (18)	N ⁶ -(trans-aminociclohexil)-N ⁸ -(2-metil-1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		376
I (19)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -metil-N ⁶ -fenilmidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina e	H	H	NH- 	NH 		337
	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina e	H	H	NH- 	NH 		353
I (20)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	NH- 	NH 		337

(continuación)

Ej.	Nombre	R ¹	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (21)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(2,3-dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H	H	NH	NH ¹ -cyclohexyl-NH ₂	351
I(22)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H	H	NH	NH ¹ -cyclohexyl-NH ₂	351
I (23)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(2,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H-	H	NH	NH ¹ -cyclohexyl-NH ₂	351
I (24)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H	H	NH	NH ¹ -cyclohexyl-NH ₂	337
I (25)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H	H	NH	NH ¹ -cyclohexyl-NH ₂	351
I (26)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(3-benzotiazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H	H	NH	NH ¹ -cyclohexyl-NH ₂	366
I (27)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ³ -(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H	H	NH	S-cyclohexyl-NH ₂	394
I (28)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamino	H	H	H	NH	NH ¹ -cyclohexyl-NH ₂	394

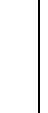
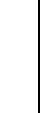
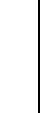
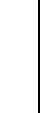
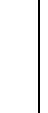
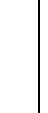
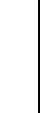
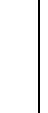
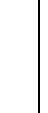
(continuacion)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(29)	N^6 -(trans-4-aminociclohexil)- N^8 -ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	287
I(30)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -ciclohexylimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	329
I(31)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-(ciclohexilmethyl)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	393
I(32)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(1-metiletil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	289
I(33)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(1-fenilmethyl)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	337
I(34)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(2-chlorophenyl)methylimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	371
I(35)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(4-chlorophenyl)methylimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	371
I(36)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(methylloxy)fenil)methylimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	367
I(37)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -ethylimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH 	NH 	275

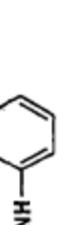
Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (38)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-(<i>metilloxi</i>)etil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -OMe	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	305
I (39)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-(4-(<i>metilloxi</i>)fenil)etil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -OMe	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	381
I (40)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-propen-1-ilmidozo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH=CH-	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	287
I (41)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-metilbutil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	317
I (42)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-propilimidzo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	289
I (43)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-ciclopropilmethyl)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH(C ₃ H ₅)-	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	301
I (44)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-chlorofenil)methylimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	371
I (45)	<i>N</i> ⁶ -(3-amino-1-piperidinil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(<i>etilloxi</i>)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -OEt	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	353
I (46)	<i>N</i> ⁶ -(3-aminopropil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(<i>etilloxi</i>)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -OEt	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	327
I (47)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	F-C ₆ H ₃ (F) ₂	NH ₂ -(<i>cyclohexyl</i>)NH ₂	359

(continuacion)

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC / MS m/z (M+1)
I (48)	<i>N</i> ⁶ -{(4-((4-aminociclohexil)metil)ciclohexil)-N ⁸ -(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH- 		463
I (49)	2-(1-(8-((4-(etiloxy)fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl)-4-piperidinil) etanol	H	H	H	NH- 		382
I (50)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -1 <i>H</i> -indol-5-imidozao [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH- 		363
I (51)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(2-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	EtO- 		368
I (52)	6-(3-amino-1-pirrolidinil)-N-(4-(etiloxy)fenil)imidazo [1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H	NH- 		339
I (53)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ³ -(2-feniletil)imidazo [1,2-b]piridazin-8-amina	H	H	H	NH- 		351
I (54)	N-(4-etiloxy)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo[1,2-6]piridazin-8-amina	H	H	H	NH- 		339
I (55)	<i>N</i> ⁶ -(2-(dimetilamino) etil)-N ⁸ -(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH- 		341
I (56)	<i>N</i> ⁶ -(4-(etiloxy)fenil)-N ⁶ -(2-furanilmetyl)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH- 		350

(con continuación)

Ej.	Nombre	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	NH- 		368
I (58)	2-((6-(trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)feno	H	H	H	HO- 		339
I (59)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(3-(fenilmethyl)oxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8,8-diamina	H	H	H			430
I (60)	3-((6-(trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)feno	H	H	H	OH- 		339
I (61)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)feno	H	H	H			339
I (62)	N ⁶ -((6-(trans-4-aminociclohexil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzonitrilo	H	H	H	NH2		247
I (63)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzonitrilo	H	H	H	CN- 		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)benzoico	H	H	H	CO ₂ H- 		367

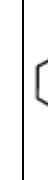
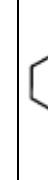
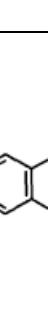
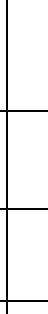
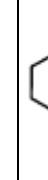
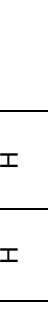
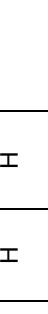
(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (66)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 (1 <i>H</i> -pirazol-3-imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina,	H	H	H			313
I (67)	Ácido 4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)benzoico	H	H	H			367
I (68)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)- <i>N,N</i> -dimetilbenzenosulfonamida	H	H	H			431
I (69)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(1 <i>H</i> -tetrazol-5- <i>i</i> l)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			391
I (70)	N^6 -(<i>trans</i> -4-(etilaminociclohexil)- N^8 fenilimidazzo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			351
I (71)	N^6 -(<i>trans</i> -4-(metilamino)ciclohexil)-fenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			337
I (72)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(2-(feniloxi)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			416
I (73)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(4'-cloro-4-bifenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
I (74)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(2'-métíl-4-bifenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/ MS m/z (M+1)
I (75)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3'-cloro-4-bifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
I (76)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(fenilmethyl)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414
I (77)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(4-morfolinyl)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			409
I (78)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3'-cloro-4-bifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434
I (79)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1-metiletil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			366
I (80)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-butylfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			380
I (81)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(5,6,7,8-tetrahidro-1-nafthalenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			378
I (82)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(1-naftalenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			374

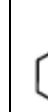
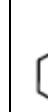
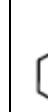
(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/ MS m/z (M+1)
I (83)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-(fenilmethyl)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414
I (84)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-propilphenyl)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			366
I (85)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4'-metil-4-bifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			414
I (86)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-metiletilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			366
I (87)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-((1-metiletil)oxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			382
I (88)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3,5-bis(metiloxy)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			384
I (89)	<i>trans</i> - <i>N</i> -(8-(6-metil-3,4-dihidro-1(2 <i>H</i>)-quinolinil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1,4-clohexanodiamina	H	H	H			378
I (90)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -2-naftalenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			374

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (91)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-(metilsulfanil)fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H		S—	NH11- 	370
I (92)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-etylfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	352
I (93)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-etylfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	352
I (94)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(metilsulfanil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	370
I (95)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -9 <i>H</i> -fluoren-2-ylimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	412
I (96)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-etylfenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	352
I (97)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-iminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-ciclohexifenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	406
I (98)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1,1-dimetiletil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	380
I (99)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-fenoxi)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H			NH11- 	416

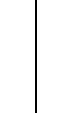
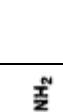
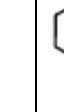
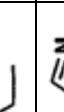
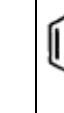
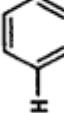
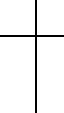
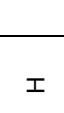
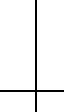
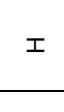
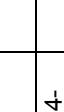
(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (100)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -3-bifenilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			400
I (101)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-((1-metiletil)oxi)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			382
I (102)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-chlorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			358
I (103)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-chlorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			358
I (104)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-chlorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			358
I (105)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-cloro-1-naftalenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			408
I (106)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -3-quinolinilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			375
I (107)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3,5-diclorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			392

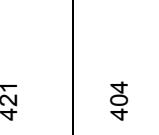
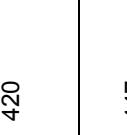
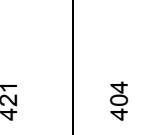
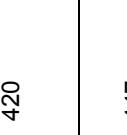
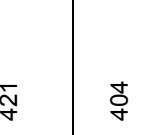
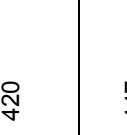
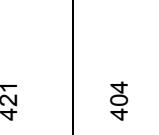
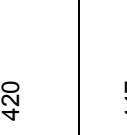
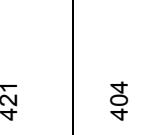
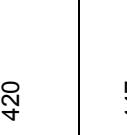
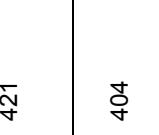
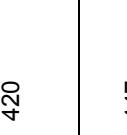
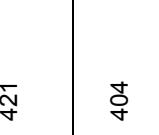
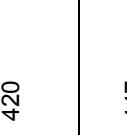
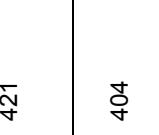
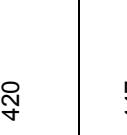
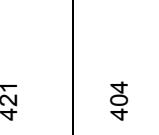
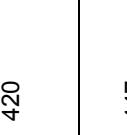
(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (108)	$N^{\delta}-(trans\text{-}4\text{-aminociclohexil})\text{-}N^{\beta}\text{-(3\text{-}(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				391
I (109)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(4\text{-cloro-2\text{-fluorofenil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				376
I (110)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(2\text{-fluoro-5\text{-methylfenil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				355
I (111)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(4\text{-cloro-3\text{-methylfenil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				372
I (112)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(5\text{-fenil-2\text{-pyridinil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				401
I (113)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(3\text{-fluoro-4\text{-methylfenil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				355
I (114)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(2\text{-metil-4\text{-pyridinil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				338
I (115)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(4\text{-fluoro-3\text{-methylfenil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				355
I (116)	$N^{\delta}\text{-(}trans\text{-}4\text{-aminociclohexil)\text{-}N^{\beta}\text{-(2\text{-fluoro-4\text{-methylfenil})imidazo[1,2\text{-}b]piridazina\text{-}6,8\text{-diamina}}$	H	H				355

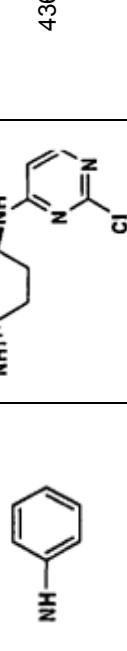
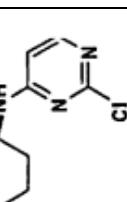
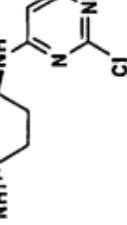
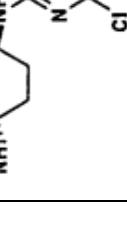
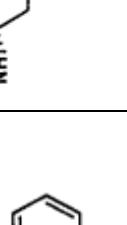
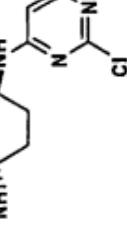
(Continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (117)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-(trifluorometil)oxo)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	OCF ₃	NH ₂ 	407
I (118)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	405
I (119)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-ethyl-2-piridinil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	353
I (120)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1- <i>i</i> l)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	390
I (121)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -pirrol-1- <i>i</i> l)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	389
I (122)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(4,5-dicloro-1 <i>H</i> -imidazol-1- <i>i</i> l)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	458
I (123)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>i</i> l)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	390
I (124)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>i</i> l)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	418
I (125)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3- <i>i</i> l)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H		NH ₂ 	405

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (126)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(<i>4-(1<i>H</i>-imidazol-1-<i>il</i>)fenil)imidazo[1,2-<i>b</i>]piridazina-6,8-diamina</i>	H	H	H			390
I (127)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(<i>4-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-<i>il</i>)fenil)imidazo[1,2-<i>b</i>]piridazina-6,8-diamina</i>	H	H	H			404
I (128)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(<i>4-(2-metil-1,3-tiazol-4-<i>il</i>)fenil)imidazo[1,2-<i>b</i>]piridazina-6,8-diamina</i>	H	H	H			421
I (129)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(<i>4-(5-metil-2-furanol-4-<i>il</i>)fenil)imidazo[1,2-<i>b</i>]piridazina-6,8-diamina</i>	H	H	H			404
I (130)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(<i>4-(2-ethyl-2<i>H</i>-tetrazol-5-<i>il</i>)fenil)imidazo[1,2-<i>b</i>]piridazina-6,8-diamina</i>	H	H	H			420
I (131)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8- <i>il</i>)amino)-3-hidroxi- <i>N,N</i> -dimetilbencenenosulfonamida	H	H	H			447
I (132)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5- <i>il</i>)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			364
I (133)	3-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8- <i>il</i>)amino)- <i>N,N</i> -dimetilbencenenosulfonamida	H	H	H			431
I (134)	4-((6-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	H	H	H			395

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (135)	<i>N</i> ⁶ -((trans-4-((2-cloro-4-pirimidinil)amino)ciclohexil)- <i>N</i> ⁸ -fenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			436
I (136)	<i>N</i> ⁶ -(3-aminociclopentil)- <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			309
I (137)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁶ -(3-(4-morfolinisulfonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			423
I (138)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)- <i>N,N</i> -dietilbenzamida	H	H	H			493
I (139)	3-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenilbencenosulfonamida	H	H	H			447
I (140)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-2-hidroxi- <i>N,N</i> -dimetilbencenosulfonamida	H	H	H			349
I (141)	<i>N</i> ⁶ -(4-aminobiciclo[2.2.2]oct-1-il)- <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			349

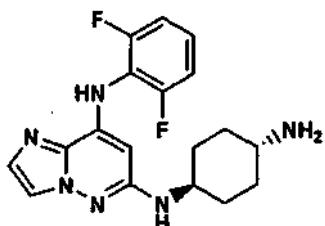
(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I (142)	N-(4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-yl)amino)fenil)metanosulfonamida	H	H	H			417
I (143)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(3-dimethylamino)-1-pirolidinil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			436
I (144)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(3-pirrolidinilsulfoni)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			457
I (145)	Ácido 4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-yl)amino)bencenosulfónico	H	H	H			403
I (146)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-yl)amino)-N,N-dietilbencenosulfonamida	H	H	H			459
I (147)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-yl)amino)-N-propilbencenosulfonamida	H	H	H			445
I (148)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-yl)amino)-N-etylbenzenosulfonamida	H	H	H			431
I (149)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-yl)amino)-N-metilbenzenosulfonamida	H	H	H			417
I (150)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-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-yl)amino)bencenosulfonamida	H	H	H			402

(continuación)

Ej.	Nombre	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)bencenosulfonamida	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			352
I (156)	6-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona	H	H	H			379
I (157)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁶ -(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula 1a) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

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

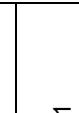
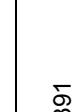
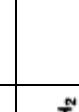
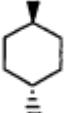
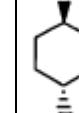
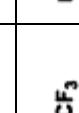
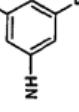
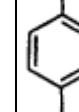
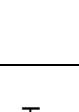
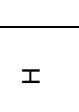
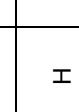
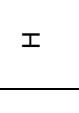
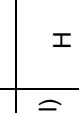
- 5 (1a) A NaH al 60% (22,5 mg, 0,563 mmol) en DMF (400 µl) se añadió 2,6-difluoroanilina (24 mg, 0,186 mmol). Después de agitar a TA durante 5 minutos se añadió THF (1000 µl) seguido de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (50 mg, 0,186 mmol, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa 10 (1b)). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con unas pocas gotas de agua y metanol. La solución después se concentró al vacío para dar 6-cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto.
- 10 (1b) A la 6-cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (0,186 mmol) en bruto de 1a se añadió trans-1,4-diaminociclohexano (1000 mg, 8,77 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 24 h. El fundido después enfrió, se añadió agua seguido de la extracción con diclorometano. La 15 fase orgánica después se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 50,6 mg (46%) del compuesto del título en forma de una sal de TFA. LC/MS, m/e 359 (M+1). Tr por HPLC, 1,7 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, mantenido a un 100% de B 20 durante 1 min, caudal de 4 ml/min. Los ejemplos preparados de una manera similar se indican en la Tabla 2.

Los compuestos que tienen la fórmula (1a) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo II (1), en la que en R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 2, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

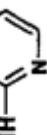
Tabla 2

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II (2)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-cloro- <i>N</i> ⁸ -(4-(etiloxy)(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	Cl NH F	NH ₂ NH ₁	375
II (3)	<i>N</i> ⁶ -(3-aminopropil)- <i>N</i> ⁸ -[4-(etiloxy)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	F NH OEt	NH ₂ NH ₁	385
II (4)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	F NH F	NH ₂ NH ₁	341
II (5)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	F NH F	NH ₂ NH ₁	359
II (6)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	F NH F	NH ₂ NH ₁	359
II (7)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	F NH F	NH ₂ NH ₁	341
II (8)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH F	NH ₂ NH ₁	341
II (9)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	F NH F	NH ₂ NH ₁	359

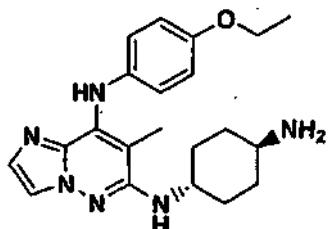
(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II (10)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2,5-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II (11)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(2,3-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II (12)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			359
II (13)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(3-yodofenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			449
II (14)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			391
II (15)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -[4-(methyl)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			324
II (16)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -[4-(methylpiridin-2-yl)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
II (17)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(5-methylpiridin-2-yl)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			338
II (18)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4,6-dimethylpiridin-2-yl)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			352

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II (19)	<i>N⁶-trans-4-aminociclohexil)-N⁸-primidin-2-ilimidazo[1,2-b]piridazina- 6,8-diamina</i>	H	H	H			325

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula Ia) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

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

5

(1a) 3,6-Dicloro-4-metil piridazina (4,2 g, 26 mmol, Alfa) se suspendió en NH₄OH acuoso al 28% (14 ml) en un tubo para microondas cerrado herméticamente y se calentó a 155 °C durante 1,5 h. El tubo para microondas se destapó y se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 30 min y en un baño de hielo durante 30 min. El sólido que se fragmentó se filtró, se lavó con agua helada, y se secó para dar una mezcla de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina y 3-cloro-5-metilpiridazin-6-amina (3,4 g, 91%).

10 (1b) La mezcla de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina y 3-cloro-5-metilpiridazin-6-amina (1,45 g, 10 mmol) de 1a y NaHCO₃ (2,1 g, 25 mmol) se suspendió en MeOH (20 ml) y se trató con Br₂ (0,57 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h, después se filtró. El filtrado se condensó al vacío. El residuo resultante se volvió a suspender en EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 X 20 ml) y con una solución acuosa de NaCl (1 X 20 ml). La solución se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar 4-bromo-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina en bruto (1 g).

15 (1c) Cloroacetaldehído (1,6 ml, 10 mmol, al 50% en H₂O) se añadió a una solución de la 4-bromo-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina en bruto (0,5 g, 2 mmol) de 1b en EtOH (5 ml). La mezcla se calentó en un vial cerrado herméticamente a 110 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se suspendió en acetona/Et₂O (1/1, 5 ml), se filtró, y después se lavó con Et₂O para dar la sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,5 g, > 90% pura).

20 (1d) Una mezcla de la 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) y K₂CO₃ (75 mg) se suspendió en NMP (600 µl) y se calentó en un microondas a 225 °C durante 15 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con H₂O (5 ml). El sólido que se retiró por precipitación se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (21 mg, > 90% pura por HPLC).

25 (1e) La 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (20 mg, 0,067 mmol) de 1d y trans-1,4-diaminociclohexano (150 mg) se combinaron y se calentó a 165 °C durante 70 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 X 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto anterior del título en forma de una sal de TFA (4,5 mg, 11%). RMN ¹H (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 (c, 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 Hz, 3H). LC/MS, m/e 381 (M+1). Tr por HPLC, 2,1 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

30 40 Los compuestos que tienen la fórmula (1a) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo III (1), en la que R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 3, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

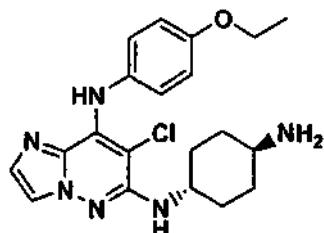
Tabla 3

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III (2)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-etil- <i>N</i> ⁸ -[4-(etiloxy)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Et	NH- 	NH1- 	395
III (3)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil- <i>N</i> ⁸ -fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	337
III (4)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	365
III (5)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil- <i>N</i> ⁸ -[4-(metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	351
III (6)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil- <i>N</i> ⁸ -[3-(metiloxi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	367
III (7)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil- <i>N</i> ⁸ -[3-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	413
III (8)	<i>N</i> ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-7-metil- <i>N</i> ⁸ -[4-(propiloxi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	395
III (9)	Ácido 4-((6-((trans-4-aminociclohexil) amino)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)benzoico	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	381
III (10)	4-((6-((4-aminociclohexil) amino)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)dimetilbencenosulfonamida	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	444
III (11) 1	<i>N</i> -(4-((6-((trans-4-aminociclohexil) amino)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)fenil)-N-metilacetamida	H	H	CH ₃	NH- 	NH1- 	408

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III (12)	N ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-ethyl-N ⁸ -fenylimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Et			351

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula Ia) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

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

- 5 (1a) Se añadió 3-hidroxi-4,5-dicloropiridazina (5,34 g, 32,5 mmol) a una solución agitada de H₂SO₄ fumante (14,0 ml, 273 mmol) y H₂SO₄ conc. (7,3 ml, 137 mmol). Posteriormente se añadió lentamente KNO₃ (9,0 g, 88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y la temperatura se mantuvo a 90 °C durante 18 h. La solución se enfrió y se vertió en agua helada. Despues de agitar durante una hora, la suspensión sólida se filtró para dar 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-nitropiridazina en forma de un sólido de color blanco (4,2 g, 62%).
- 10 (1b) Se añadió Na₂S₂O₄ (0,65 g, 3,6 mmol) a una solución agitada de la 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-nitropiridazina (0,26 g, 1,2 mmol) de 1a en THF (4,0 ml, 0,3 M) y H₂O (4,0 ml, 0,3 M). La mezcla de reacción se calentó a refluxo, después de 1 h se añadió acetato de etilo. Se permitió la separación de las fases y la fase orgánica se lavó con H₂O (10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró *al vacío*. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para dar 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-aminopiridazina en forma de un sólido de color blanco (0,165 g, 67%).
- 15 (1c) Se añadió cloroacetaldehído (0,57 ml, 4,6 mmol, 50% en H₂O) a una solución de la 3-hidroxi-4,5-dicloro-6-aminopiridazina (0,165 g, 0,92 mmol) de 1b en EtOH (1,3 ml, 0,7 M). La reacción se calentó en un vial cerrado herméticamente a 150 °C durante 15 minutos en el microondas. El disolvente se retiró al vacío y el sólido se volvió a suspender en éter dietílico (10 ml), se filtró y se aclaró con éter dietílico para dar 6-hidroxi-7,8-dicloroimidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de una sal de HCl (0,3 g, 60%).
- 20 (1d) Se añadió la 6-hidroxi-7,8-dicloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,1 g, 0,5 mmol) de 1c a POCl₃ (0,4 ml, 1,4 M) en un vial de 4 ml. La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 días. Despues de refrigeración se añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O (5 ml), seguido de salmuera (5 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para dar 6,7,8-tricloroimidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de un sólido de color castaño (0,04 g, 37%).
- 25 (1e) Una mezcla de 6,7,8-tricloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,04 g, 0,18 mmol) a partir de 1d, *p*-etoxianilina (0,025 g, 0,18 mmol) y trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol) se suspendió en EtOH (1,0 ml) y se calentó a 90 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró *al vacío* para proporcionar 6,7-dicloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto (0,05 g, 86%).
- 30 (1f) La 6,7-dicloro-*N*-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto (0,03 g, 0,09 mmol) de 1e se mezcló con *trans*-1,4-diaminociclohexano (0,07 g, 0,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 1,5 días. Despues de refrigeración, se añadieron CH₂Cl₂ (10 ml) y H₂O (10 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título anterior en forma de una sal de TFA (0,010 g, 29%). RMN ¹H (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 (c, 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). Tr por HPLC, 1,95 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 100 mm). 20%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 20, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 10 min, manteniendo B a un 100%, 2 min, caudal de 4 ml/min.

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

5 A una mezcla de una sal de TFA de *N*⁶-(1-bencilpiperidin-3-il)-*N*⁸-(4-etoxyfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina (14 mg, 0,021 mmol), preparada mediante el procedimiento del ejemplo I (1) usando 1-bencilpiperidin-3-amina en lugar de trans-1,4-diaminociclohexano en la etapa (1d), y MeOH (5 ml) en una botella PARR de 500 ml se añadió Pd al 10%/C (20 mg) y 3 gotas de ácido acético glacial. La botella PARR se cargó después con H₂ a 379 kPa y se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró después y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa seguido de neutralización con resina de intercambio iónico para proporcionar 0,5 mg (7%) del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, MeOH) 8 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, c, 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). Tr por HPLC, 2,04 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

10

15

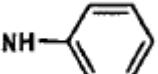
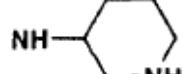
Los compuestos que tienen la fórmula (la) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo V (1), en la que en R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 4, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

20

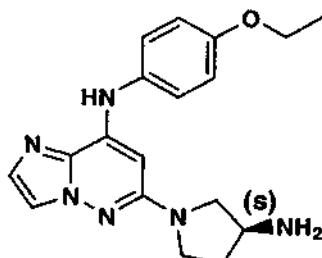
Tabla 4

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
V(2)	<i>N</i> ⁸ -[4-(etiloxi)fenil]- <i>N</i> ⁶ -piperidin-3-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			339
V(3)	<i>N</i> ⁸ -[4-(etiloxi)fenil]- <i>N</i> ⁶ -piperidin-4-ilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			353
V(4)	6-(3-amino-1-piperidinil)- <i>N</i> -(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-amina	H	H	H			323
V(5)	<i>N</i> ⁸ -(4-(etiloxi)fenil)-7-metil- <i>N</i> ⁶ -3-piperidinilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			367

(continuación)

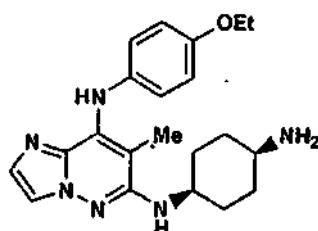
Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
V(6)	N ⁸ -fenil-N ⁶ -3-piperidinilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH- 	NH- 	309

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula Ia) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

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

5

A la 6-cloro-*N*-(4-etoxyfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (26 mg, 0,090 mmol), preparada como se ha descrito en el ejemplo 1, etapa (1c) se añadió (S)-3-amino-1-*N*-Boc-pirrolidina (180 mg, 0,96 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 225 °C durante una hora. El fundido se enfrió después, se añadió agua seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se concentró después al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar 0,9 mg (2%) del compuesto del título en forma de una sal de TFA, (Véase que durante la reacción, el Boc se escinde se añade el nitrógeno 1 de la pirrolidina). RMN ¹H (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, c, 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). Tr por HPLC, 1,83 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

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

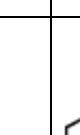
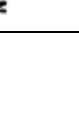
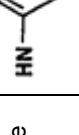
20 A la 6-cloro-*N*-(4-etoxyfenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (40 mg, 0,14 mmol) del Ejemplo III (1), etapa 1d se añadió cis-1,4-diaminociclohexano (250 mg, 2,19 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara a 165 °C durante 48 h. La mezcla de reacción después se enfrió, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa. El eluyente después se concentró al vacío, se diluyó con metanol (2 ml), se purificó y se neutralizó al hacerlo pasar a través de una SCX de 500 mg (Columna de intercambio catiónico). El eluyente se concentró para dar 6,0 mg (11,3%) del

compuesto del título. RMN ^1H (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), 3,05 (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 de 4,6 x 50, 0%-100% de B. B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. A: MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

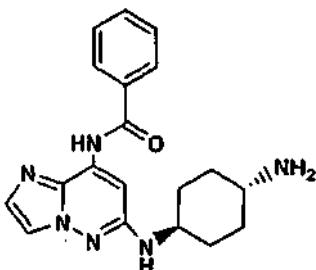
Los compuestos que tienen la fórmula (Ia) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo IX (1), en la que en R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 5 usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

Tabla 5

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
X (2)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(5\text{-metil-2-piridinil})imidazo[1,2-b]piridazina-6,8\text{-diamina}$	H	H	H			338
X (3)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8\text{-diamina}$	H	H	H			323
IX (4)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(4\text{-fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina}$	H	H	Me			337
IX (5)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(4\text{-etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8\text{-diamina}$	H	H	H			367
IX (6)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(3,4\text{-dimetifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina}$	H	H	H			351
IX (7)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(5\text{-fenil-2-piridinil})imidazo[1,2-b]piridazina-6,8\text{-diamina}$	H	H	H			400
IX (8)	4-((6-((<i>cis</i> -4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)- <i>N,N</i> -dimetilbenzenenosulfonamida	H	H	H			430
IX (9)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(4\text{-metilfenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina}$	H	H	H			336
IX (10)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(4,6\text{-dimetil-2-piridinil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8-diamina}$	H	H	H			352
IX (11)	$N^{\delta}-(cis-4\text{-aminociclohexil})-N^{\delta}-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)imidazo [1,2-b]piridazina-6,8\text{-diamina}$	H	H	H			389

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
IX (12)	N^6 -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			436
IX (13)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			351
IX (14)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			355
IX (15)	N^6 -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-metil- N^8 -(2-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			351
IX (16)	N^6 -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)- N^8 -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	Me			355

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula Ia) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

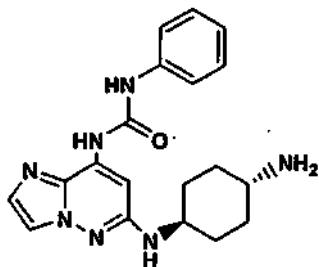
Ejemplo X (1)

- (*1a*) Se añadieron p-metoxibencilamina (1,0 equiv., 1,49 mmol) y trietilamina (330 mg, 3,27 mmol) a una mezcla del hidrocloruro de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (40 mg, 1,49 mmol) del Ejemplo 1, etapa *1b* en EtOH (15 ml). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 horas. La solución después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 6-cloro-N-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina en forma de una sal de TFA. LC/MS, *m/e* 288,97 (*M*+1). Tr por HPLC, 2,84 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.
- (*1b*) Se añadió trans-1,4-diaminociclohexano (1000 mg, 8,77 mmol) a la 6-cloro-N-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (426 mg, 1,475 mmol) de *1a*. La mezcla se calentó a 160 °C y se permitió que fundiera. Después de agitar a 160 °C durante 7 días, la mezcla líquida se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina en forma de una sal de TFA con aproximadamente un rendimiento de un 44% (0,315 g). LC/MS, *m/e* 367,27 (*M*+1). Tr por HPLC, 1,81 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.
- (*1c*) A la N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina de *1b* en diclorometano (5 ml) se añadió TFA (2 ml). Despues de agitar a TA durante 2 horas, la solución de reacción se concentró al vacío para proporcionar N⁶-(trans-4-aminociclohexil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina en bruto que se usó sin purificación adicional. LC/MS, *m/e* 247,16 (*M*+1). Tr por HPLC, 0,73 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.
- (*1d*) A la N⁶-(trans-4-aminociclohexil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina (70 mg, 0,284 m mol, 1,0 equiv.) de *1c* en THF (3 ml) se añadió trietilamina (31,6 mg, 0,313 mmol, 1,1 equiv.) y anhídrido de boc (68,2 mg, 0,313 mmol, 1,1 equiv.). La solución de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La solución después se concentró al vacío para dar (trans)-4-(8-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto que se usó como tal en la siguiente reacción. LC/MS, *m/e* 347,23 (*M*+1). Tr por HPLC, 2,50 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.
- (*1e*) A NaH al 60% (2,9 mg, 0,072 mmol) en THF (2 ml) se añadió el (trans)-4-(8-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,072 mmol) de *1d*. Despues de agitar a TA durante 1 hora, se añadió cloruro de benzoilo (20,3 mg, 0,144 mg, 2,0 equiv.) y la solución de reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. La reacción se interrumpió con unas gotas de agua y metanol. La solución después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (trans)-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en forma de una sal de TFA con un rendimiento de aproximadamente un 10% (9,1 mg). LC/MS, *m/e* 451,26 (*M*+1). Tr por HPLC, 2,99 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.
- (*1f*) Al (trans)-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo de *1e* en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (1 ml). Despues de agitar a TA durante 2 horas, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna SCX (300 mg, eluyendo con amoniaco 2 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA con un rendimiento de aproximadamente un 50%. RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 1,70 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

5 **Ejemplo XI (1)**

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



(1a) A NaH al 60% (2,9 mg, 0,072 mmol) en THF (2 ml) se añadió el (*trans*-4-(8-benzamidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,072 mmol, preparado en el Ejemplo X, etapa 1d). Después de agitar a TA durante 1 hora, se añadió isocianato de fenilo (17 mg, 0,144 mmol, 2,0 equiv.) y la solución de reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. La reacción se interrumpió con unas gotas de agua y metanol. La solución después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*trans*-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en forma de una sal de TFA con un rendimiento aproximadamente inferior a un 10% (6,5 mg). LC/MS, *m/e* 466,29 (M+1). Tr por HPLC, 3,39 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

10

(1b) Al (*trans*-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (6,3 mg, 0,135 mmol) de 1a en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna SCX (300 mg, eluyendo con amoniaco 2 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de 3,2 mg de un TFA (64%). RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 2,18 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

15

(1b) Al (*trans*-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (6,3 mg, 0,135 mmol) de 1a en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna SCX (300 mg, eluyendo con amoniaco 2 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de 3,2 mg de un TFA (64%). RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 2,18 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

20

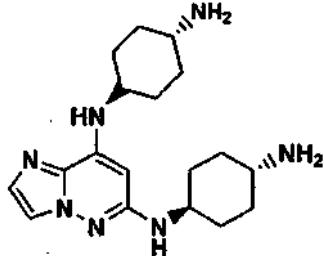
(1b) Al (*trans*-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (6,3 mg, 0,135 mmol) de 1a en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna SCX (300 mg, eluyendo con amoniaco 2 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de 3,2 mg de un TFA (64%). RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 2,18 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

25

(1b) Al (*trans*-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (6,3 mg, 0,135 mmol) de 1a en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna SCX (300 mg, eluyendo con amoniaco 2 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de 3,2 mg de un TFA (64%). RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 2,18 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

30 **Ejemplo XII (1)**

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



A la 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (50 mg, 0,19 mmol) del Ejemplo 1, etapa 1b se añadió trans-1,4-diaminociclohexano (430 mg, 3,8 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C durante 48 h. El recipiente de reacción se enfrió a ta. y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se concentraron al vacío y se purificaron usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 30%) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, MeOH) δ ppm 7,90 (1H, d, J = 2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2 Hz), 6,06 (1 H, 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). Tr por HPLC, 1,01 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%).

35

(1b) Al (*trans*-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,072 mmol, preparado en el Ejemplo X, etapa 1d). Después de agitar a TA durante 1 hora, se añadió isocianato de fenilo (17 mg, 0,144 mmol, 2,0 equiv.) y la solución de reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. La reacción se interrumpió con unas gotas de agua y metanol. La solución después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*trans*-4-(8-(3-fenilureido)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en forma de una sal de TFA con un rendimiento aproximadamente inferior a un 10% (6,5 mg). LC/MS, *m/e* 466,29 (M+1). Tr por HPLC, 3,39 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

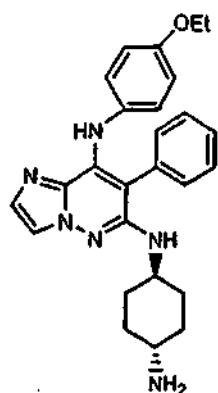
40

Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

EJEMPLO XIII (1)

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

5



(1a) La 3,6-dicloro-4-fenilpiridazina (J. Med. Chem. 2005, 48, 7089; 5,93 g, 26,3 mmol) se dividió en 6 tubos para microondas, y se añadió a cada uno NH₄OH concentrado (7 ml). Después de cerrarlos herméticamente, cada uno se calentó a 140 °C durante 1 h. Los tubos para microondas se destaparon, y el precipitado se filtró y se lavó con agua fría. Los precipitados de todas las reacciones se combinaron, y se añadió a ello Et₂O (150 ml). Después de agitar durante una noche, el sólido restante se filtró, se aclaró con Et₂O y se secó para dar 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina (3,06 g, 56%).

(1b) A una suspensión de la 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina (1,01 g, 4,9 mmol) de *1a* en metanol (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió NaHCO₃ (1,09 g, 13,0 mmol). A 0 °C, se añadió bromo (0,55 M en metanol, 10 ml, 5,5 mmol) durante 5 min. Después de 1 h, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de concentrar al vacío, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y Na₂S₂O₅ acuoso saturado, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar 4-bromo-6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina en bruto (1,28 g).

(1c) Cloroacetaldehído (2,0 ml, 31,5 mmol) se añadió a una solución de la 4-bromo-6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina en bruto (0,193 g, 0,676 mmol) de *1b* en EtOH (5,0 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 118 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se suspendió en acetona/Et₂O (1:1, 3 ml), se filtró, se lavó con Et₂O para dar la sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-fenylimidazo[1,2-b]piridazina (0,147 g, pureza > 94%).

(1d) A una solución de la sal de HCl de 8-bromo-6-cloro-7-fenylimidazo[1,2-b]piridazina (0,0431 g, 0,125 mmol) de *1c* y 4-etoxianilina (0,31 M en THF, 0,40 ml) en nitrógeno a 0 °C se añadió KOtBu (1 N en THF, 0,32 ml, 0,32 mmol). Después de 1 min, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar al vacío, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y agua, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. La trituración con hexanos proporcionó 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-fenylimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,0334 g).

(1e) La 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-7-fenylimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,0201 g, 0,058 mmol) de *1d* y (trans)-ciclohexano-1,4-diamina (0,1702 g, 1,49 mmol) se calentaron a 165 °C durante 6 d. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se recogió en CH₂Cl₂ y agua, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa. La fracción apropiada se recogió, y se le añadió NaHCO₃ (sólido). Se concentró al vacío, no a sequedad, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título anterior (1,5 mg, rendimiento de un 4,0%). LC/MS, m/e 443,40 (M+1). TR por HPLC, 2,29 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiante, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

Los compuestos que tienen la fórmula (Ia) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XIII (1), en la que en R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 6 usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

Tabla 6

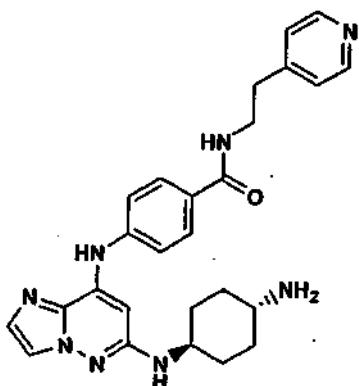
Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIII (2)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(fenil)-7-fenylimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph			399
XIII (3)	<i>N</i> ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(fenil)-7-fenylimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph			399
XII (4)	<i>N</i> ⁶ -(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)- <i>N</i> ⁸ -(4-etoxyfenil)-7-fenylimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	Ph			443

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula Ia) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

5

Ejemplo XIV (1)

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



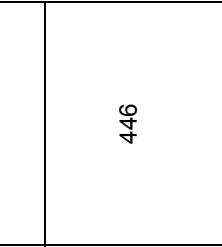
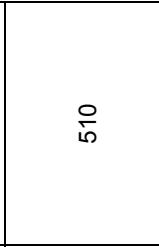
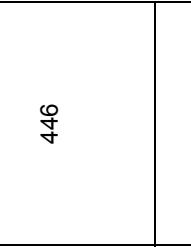
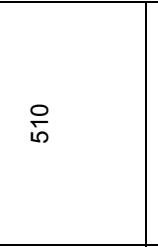
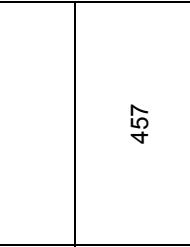
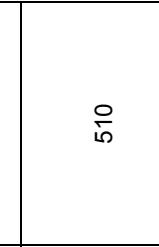
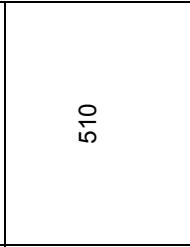
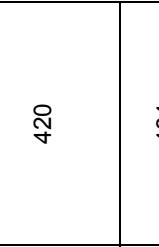
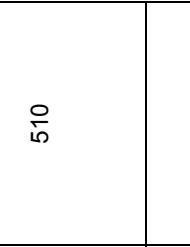
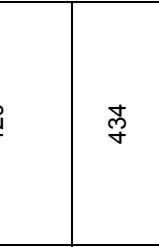
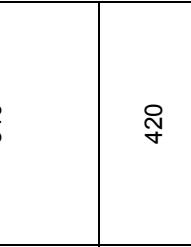
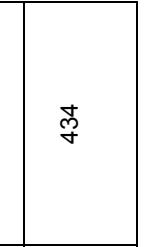
- 10 (1a) En un matraz de fondo redondo de 250 ml, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió la 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (5,0 g, 18,6 mmol) del Ejemplo I (1), etapa 1*b*, 4-aminobenzoato de terc-butilo (3,95 g, 20,5 mmol) y DMF (30 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota *terc*-butóxido potásico 1,0 M en THF (46 ml) mediante una jeringa durante 30 minutos. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 50 °C durante 2 horas y se concentró al vacío para retirar el THF. La solución resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con H₂O (3 x 300 ml) y después con salmuera (1 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Siguiendo a la evaporación del disolvente, se obtuvieron 6,0 g del producto en bruto. La
- 15

purificación adicional se hizo por trituración con éter dietílico/heptano a 3:1 para dar 2,2 g de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)benzoato de terc-butilo en forma de un sólido de color marrón después de la filtración.

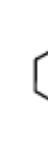
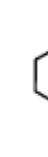
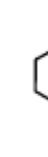
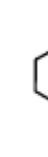
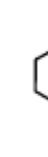
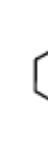
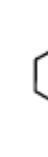
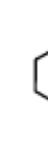
- 5 (1b) En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)benzoato de terc-butilo (1,07 g, 3,1 mmol) de 1a y HCl 4 M en 1,4 Dioxano (8,0 ml, 31,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró al vacío. La sal de HCl del ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)benzoico resultante (1,05 g) se usó en bruto.
- 10 (1c) En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron la sal de HCl del ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)benzoico (0,53 g, 1,6 mmol) de 1b, diclorometano (10 ml) y DMF (20 ul). A esta solución, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo puro (0,71 ml, 8,2 mmol). La solución se dejó en agitación durante 1 h, después se concentró al vacío. Esto dio 0,5 g de cloruro de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)benzoilo en forma de un sólido de color amarillento.
- 15 (1d) En un vial cóncavo de cuatro ml se añadieron el cloruro de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)benzoilo (0,024 g, 0,070 mmol) de 1c, diclorometano (0,7 ml, 0,1 M), 2-(piridin-4-il)etanamina (0,017 ml, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,012 ml, 0,18 mmol). La reacción se tapó y se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y se añadió trans-1,4-ciclohexildiamina. La reacción se cerró herméticamente y se permitió la agitación a 165 °C durante 18 h. Despues de la refrigeración, la muestra se disolvió en una mezcla de metanol (25%)/agua (75%) con 4 gotas de ácido trifluoroacético. La solución se purificó por HPLC (gradiente de metanol al 5-60%), que proporcionó la sal de TFA del compuesto del título en forma de 0,0128 g de un sólido de color marrón (21%). RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 1,39 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

30 Los compuestos que tienen la fórmula (1a) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XIV(1), en la que en R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 7 usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

Tabla 7

Ej.	Nombre	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- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)-N-(2-furanilmethyl)benzamida	H	H	H			446
XIV (3)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)-N-(1 <i>H</i> -imidazo[4- <i>i</i>]methyl)benzamida	H	H	H			446
XIV (4)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)-N-(3-piridinilmethyl)benzamida	H	H	H			457
XIV (5)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-((4-fenil-1-piperidinil)carbonil)fenil) imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			510
XIV (6)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4(1-pirrolidinilcarbonil)fenil) imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			420
XIV (7)	N ⁶ -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4(1-piperidinilcarbonil) fenil) imidazo [1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	H			434

(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIV (8)	4-((6-(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-N-(fenilmethyl)benzamida	H	H	H	NH- 	NH1- 	456
XIV (9)	4-((6-(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-N-(3-(metilloxi)fenil)benzamida	H	H	H	NH- 	NH1- 	472
XIV (10)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-((3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil)fenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH- 	NH1- 	496
XIV (11)	3-((6-(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-N-(1,2-bipiridazin-8-il)amino)-N-fenilbenzamida	H	H	H	NH- 	NH1- 	442
XIV (12)	4-((6-(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-N-(2-hidroxietil)benzamida	H	H	H	NH- 	NH1- 	410
XIV (13)	4-((6-(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-N-(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)benzamida	H	H	H	NH- 	NH1- 	491
XIV (14)	<i>N</i> ⁶ -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-N ⁸ -(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil) imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina	H	H	H	NH- 	NH1- 	436
XIV (15)	4-((6-(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-N-metil-N-(2-(2-piridinil)etil)benzamida	H	H	H	NH- 	NH1- 	485

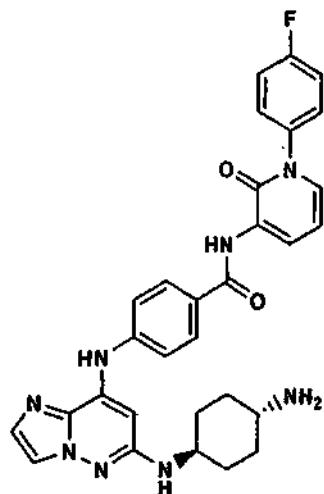
(continuación)

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIV (16)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N,N'-diethylbenzamida	H	H	H			423
XIV (17)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-cyclopropylbenzamida	H	H	H			406
XIV (18)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(cyclohexylmethyl)benzamida	H	H	H			462
XIV (19)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-3-pyridinylbenzamida	H	H	H			443
XIV (20)	4-((6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)-N-(1-metil-1H-Pirazol-5-il)benzamida	H	H	H			446

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula la) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

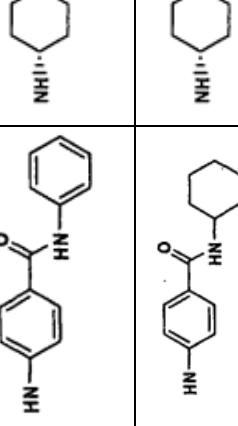
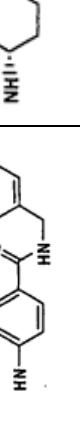
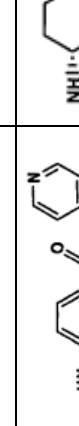
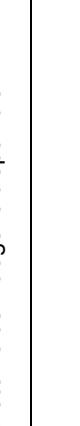
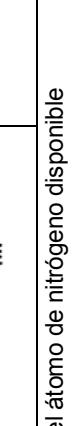
Ejemplo XV (1)

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

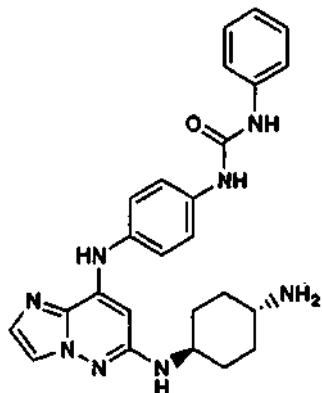


- 5 (1a) A un vial de 7 ml se añadió ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)benzoico (0,050 g, 0,17 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo XIV, etapa 1b), la 3-amino-1-(4-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona (0,053 g, 0,26) de *1a-1* y *1a-2* que se describen a continuación, EDCI (0,050 g, 0,26 mmol), HOBr (0,035 g, 0,26 mmol), TEA (0,07 ml, 0,51 mmol), DMF (0,8 ml) y CH₃CN (0,8 ml) y la reacción se dejó en agitación a 50 °C durante 12 h. Después de la refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y se diluyó con metanol (2 ml). La solución se purificó por HPLC (gradiente de metanol de un 20-100%), que produjo 0,0,12 g de 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)benzamida.
- 10 (1a-1) A una solución de 2-hidroxi-3-nitropiridina (Aldrich, 3,0 mmol, 420 mg) en 1,4-dioxano (20 ml), se añadieron ácido 4-fluorofenil borónico (Combi-block, 6,0 mmol, 840 mg), acetato de cobre (II) (Aldrich, 4,5 mmol, 815 mg) y piridina (2 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 30 ml de agua fría. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con hidróxido de amonio y agua, y se secó al vacío para dar 1-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2(1*H*)-ona (610 mg, rendimiento de un 87%) en forma de un sólido.
- 15 (1a-2) A una solución de la 1-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2(1*H*)-ona (610 mg, 2,6 mmol) de *1a-1* en THF (50 ml) y MeOH (50 ml), se añadieron cloruro de amonio (695 mg, 13,0 mmol, EMD) y Zn en polvo (850 mg, 13,0 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con 200 ml de EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar 3-Amino-1-(4-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona (530 mg, rendimiento de un 100%) en forma de un sólido de color marrón.
- 20 (1b) A 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)benzamida (0,011 g, 0,023 mmol) de *1a* se añadió *trans*-1,4-diaminociclohexano (0,5 g, 57,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 12 horas. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica después se concentró al vacío para dar 0,020 g del producto en bruto. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa proporcionando 0,006 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (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 = 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), 3,03 - 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). Tr por HPLC, 2,14 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.
- 25 (35) Los compuestos que tienen la fórmula (la) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XV (1), en la que R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 8 usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

Tabla 8

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

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula Ia) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

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

(1a) *p*-Aminoanilina (0,48 g, 4,4 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,2 mmol) se añadieron a la sal del HCl de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,0 g, 4,2 mmol) del Ejemplo I (1), etapa *1b* en EtOH (20 ml). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 1 h. La solución después se concentró al vacío para dar N¹-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina en bruto. Después se añadió etanol frío y el sólido en bruto se aclaró 3x. Después de la filtración, se recogieron 0,45 g del material deseado.

(1b) A la N¹-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina (0,2 g, 0,77 mmol) de *1a* se añadió *trans*-1,4-diaminociclohexano (1,7 g, 15,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 3 días. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica después se concentró al vacío para dar 0,4 g de N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6,8-diamina.

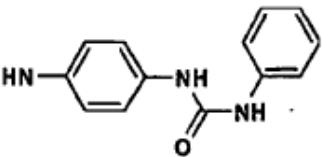
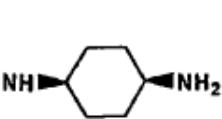
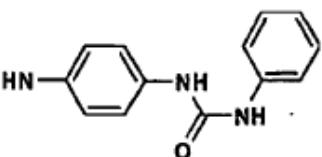
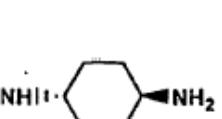
(1c) En un matraz de fondo redondo de 200 ml cargado con la N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6,8-diamina (0,39 g, 1,1 mmol) de *1b* y diclorometano (10 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,25 g, 1,1 mmol) en diclorometano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano, gradiente de 20 min: acetato de etilo al 15-100%). Se obtuvo (*trans*-4-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,050 g) en forma de un sólido de color blanco.

(1d) En un vial de 7 ml se añadió el (*trans*-4-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,04 g, 0,09 mmol) a partir de *1c*, dicloroetano (1,0 ml) e isocianato de fenilo (0,05 ml, 0,5 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas y después se concentró a sequedad. Se añadió éter dietílico y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. Después de la filtración, se recogió (*trans*-4-(4-(3-fenilureido)fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,035 g) y se usó sin purificación adicional.

(1e) En un vial de 7 ml se añadió el (*trans*-4-(4-(3-fenilureido)fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,035 g, 0,06 mmol) de *1d* y HCl 4,0 M en 1,4 Dioxano (2,0 ml). La reacción se agitó durante 1 h a 25 °C, se concentró y se trituró con éter dietílico. El compuesto del título se retiró por filtración en forma de una sal de HCl (0,018 g). RMN ¹H (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), 3,02 (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). Tr por HPLC, 1,93 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

Los compuestos que tienen la fórmula (Ia) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XVI (1), en la que en R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 9, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

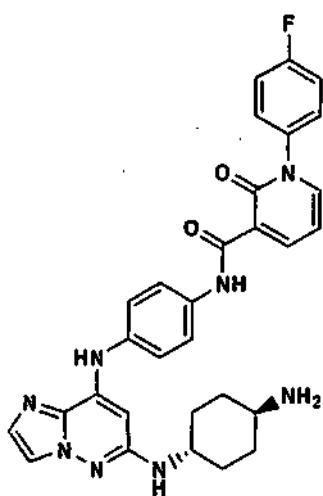
Tabla 9

Ej.	Nombre	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-fenilurea	H	H	Me			471
XVI (3)	1-(4-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilurea	H	H	Me			471

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula 1a) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

Ejemplo XVII (1)

5 **N-(4-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacboxamida**



- 10 (1a) En un vial de reacción de 7 ml se añadió la sal del ácido clorhídrico de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,5 g, 1,9 mmol) del Ejemplo I (1), etapa 1b, 4-nitroanilina (0,27 g, 1,9 mmol), *terc*-butóxido potásico 1,0 M en THF (7,6 ml, 7,6 mmol) y DMF (1,4 ml). En N₂, la reacción se agitó durante 16 h a 50 °C y después se concentró al vacío. El material resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con H₂O (2 x 50 ml) y después con salmuera (1 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Siguiendo a la evaporación del disolvente, se obtuvieron 0,42 g de 6-cloro-N-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto.
- 15 (1b) En un vial de reacción de 7 ml se añadió la 6-cloro-N-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (0,42 g, 1,4 mmol) en bruto de 1a y *trans*-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). Se permitió que la mezcla se

fundiera a 160 °C durante 8 h. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró para proporcionar N⁶-((trans)-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina en bruto que se usó sin purificación adicional.

(1c) En un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con la N⁶-((trans)-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina (0,31 g, 0,85 mmol) de 1b, se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) y diclorometano (10 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,3 ml, 1,3 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, después se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano, gradiente de 20 min con acetato de etilo al 25-100%) para dar (trans)-4-(8-(4-nitrofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,090 g) en forma de un sólido de color blanco.

(1d) En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el (trans)-4-(8-(4-nitrofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,090 g, 0,19 mmol) de 1c, cloroformo (2,0 ml), metanol (2,0 ml), cloruro de amonio (0,12 g, 0,19 mmol) y cinc en polvo (013 g, 0,19 mmol). Se permitió la agitación de la reacción durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción después se filtró a través de un lecho de celite y se aclaró con diclorometano para producir 0,1 g de (trans)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo.

(1e) A un vial de 7 ml se añadió el (trans)-4-(8-(4-aminofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (0,064 g, 0,15 mmol) de 1d, ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (0,051 g, 0,22 mmol) preparado como se describe en las etapas 1e-1, 1e-2 a continuación, EDCI (0,043 g, 0,22 mmol), HOEt (0,030 g, 0,22 mmol), TEA (0,06 ml, 0,45 mmol), y CH₃CN (1 ml). Se permitió la agitación de la reacción a alrededor de 25 °C durante 16 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y la muestra se diluyó con MeOH (4 ml). La solución se purificó por HPLC (gradiente de metanol al 20-100%), que produjo 0,025 g de (trans)-4-(8-(4-(5-(4-fluorofenil)-6-oxociclohexa-1,3-dienocarboxamido)fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en forma de una sal de TFA.

(1e-1) En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió 2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (5,45 g, 35,0 mmol), 4-fluoroanilina (3,35 ml, 35,0 mmol) y DMF (63 ml). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron después EDCI (9,4 g, 50,0 mmol) y DMAP (0,3 g, 2,0 mmol) y se permitió la agitación de la reacción a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 50 ml de HCl 1 N y se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa resultante se extrajo 2x con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2x con una solución de cloruro de litio al 10% y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración de los sólidos y de concentración al vacío, se obtuvo el producto en forma de un sólido de color amarillo.

(1e-2) En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió 5-(4-fluorofenil)-6-oxociclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo (1,1 g, 4,3 mmol), THF (8 ml), MeOH (8 ml) y una solución de NaOH 1 N (13 ml). Se permitió la agitación de la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de la concentración de los compuestos volátiles, la solución básica se extrajo 2x con éter dietílico. La fase acuosa después se acidificó hasta un pH 3 con HCl 1 N y posteriormente se extrajo 2x con diclorometano. Los extractos orgánicos se recogieron y se lavaron con NaCl saturado y las fases se separaron. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,7 g del producto, ácido 5-(4-fluorofenil)-6-oxociclohexa-1,3-dienocarboxílico.

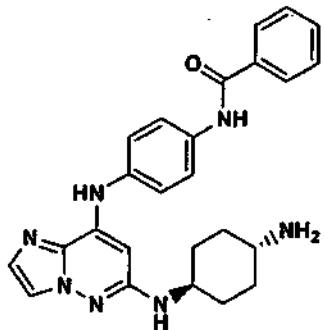
(1f) En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron el (trans)-4-(8-(4-(5-(4-fluorofenil)-6-oxociclohexa-1,3-dienocarboxamido)fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,025 g, 0,04 mmol) de 1e y ácido trifluoroacético al 20% en cloruro de metileno (4 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Después, la reacción se concentró al vacío y se diluyó con metanol y se purificó por HPLC (gradiente de metanol al 20-100%), que proporcionó el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,007 g). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 12,11 (1 H, s), 3,68 (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), 1,441,68 (2 H, m), 1,17-1,43 (2H, m). LC/MS, m/e 553 (M+1). Tr por HPLC, 2,14 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

Los compuestos que tienen la fórmula (la) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XVII (1), en la que R₁, R₂, R₃, X y Y tienen los valores indicados en la Tabla 10, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

Tabla 10

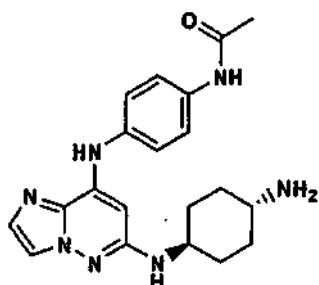
Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z M+1)
XVII (2)	N-(4-((<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-8-il)amino)-2-etilfenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida	H	H	H			581

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula Ia) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

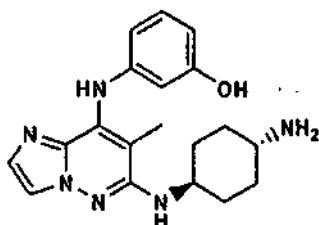
Ejemplo XVIII (1)***N*-(4-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)benzamida**

5

En un vial de reacción de 7 ml se añadió N-1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina (0,050 g, 0,19 mmol, preparada en el Ejemplo XVI, etapa 1a), diclorometano (1,0 ml) y trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol). A esta solución se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,025 ml, 0,21 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 25 °C y después se concentró al vacío. A ésto se añadió *trans*-1,4-diaminociclohexano (0,5 g, 23,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 24 h. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica después se concentró al vacío para dar 0,036 g del producto en bruto. El material en bruto después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 0,018 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (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), 3,01 - 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). Tr por HPLC, 1,80 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

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

En un vial de reacción de 7 ml se añadió *N*-1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina (0,050 g, 0,19 mmol, preparada como se ha descrito en el Ejemplo XVI, etapa 1a), diclorometano (1,0 ml) y trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol). A esta solución se añadió gota a gota anhídrido acético (0,022 ml, 0,23 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 25 °C y después se concentró al vacío. A ésto se añadió *trans*-1,4-diaminociclohexano (0,5 g, 4,3 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 24 h. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica después se concentró al vacío para dar 0,030 g del producto en bruto. El material en bruto después se purificó por HPLC preparativa. Esto dio 0,008 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (1 H, d, J = 2,03 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 2,03 Hz), 7,65 (2 H, d, J = 8,65 Hz), 7,29 (2 H, d, J = 9,16 Hz), 6,40 (1 H, s), 3,60 - 3,81 (1 H, m), 3,02 - 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). Tr por HPLC, 1,62 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

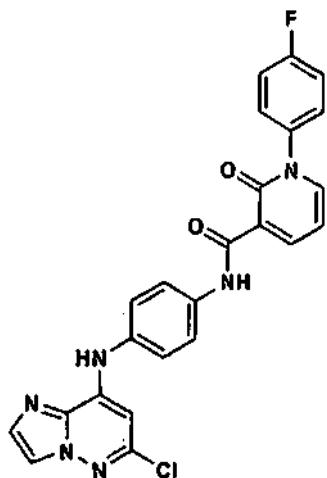
Ejemplo XX (1)**3-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol**

(1a) En un vial para microondas se añadió 8-bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,070 g, 0,24 mmol, preparada como se ha descrito en el Ejemplo III, etapa 1c), NMP (1,4 ml), K₂CO₃ (0,17 g, 1,2 mmol) y 3-(benciloxi)anilina (0,050 g, 0,24 mmol). La reacción se calentó mediante microondas a 225 °C durante 15 min. Después de la refrigeración, la solución se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Esto dio 0,011 g de 3-(6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenol. *m/z* = 275, (Véase: el éter de bencilo se escindió durante la reacción).

(1b) En un vial de reacción de 7 ml se añadió el 3-(6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenol (0,011 g, 0,028 mmol) de 1a y *trans*-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 24 h. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y MeOH, y después se purificó por HPLC preparativa para dar 0,005 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (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), 3,05 - 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). Tr por HPLC, 1,20 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

Ejemplo XM (1)

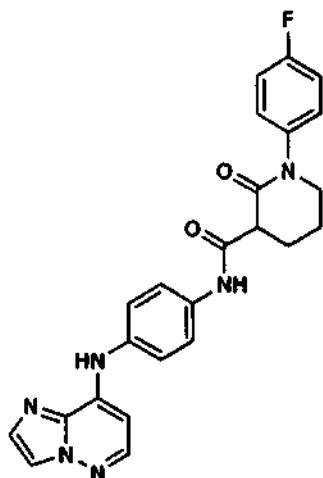
N-(4-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacboxamida



- 5 A un vial de 7 ml se añadió N1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina (0,078 g, 0,3 mmol, preparada como se ha descrito en el Ejemplo XV 1, etapa 1a), ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (0,10 g, 0,45 mmol, preparada como se ha descrito en el Ejemplo XVII, etapa 1e 2), 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) y CH₃CN (1,5 ml). La reacción se dejó en agitación alrededor de 50 °C durante 12 h. Despues de la refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y se diluyó con metanol (2 ml). La solución se purificó por HPLC (gradiente de metanol al 20-100%), que produjo 0,014 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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). Tr por HPLC, 2,82 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

Ejemplo XXII (1)

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

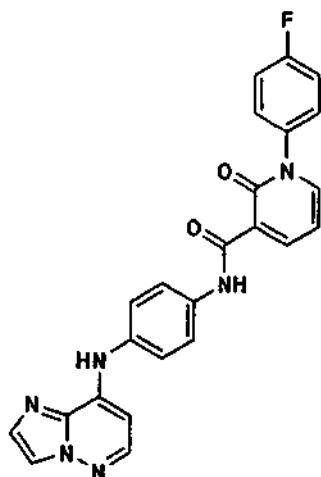


- 20 A una suspensión de la sal de TFA de N-(4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacboxamida (0,013 g, 0,027 mmol) del Ejemplo XXI y EtOH (4 ml) en una botella PARR de 500 ml se añadió Pd al 10%/C (20 mg) y 2 gotas de trietilamina. La botella PARR se cargó después con H₂ a 379 kPa y se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción después se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para formar 0,008 g del compuesto del título en

forma de una sal de TFA. LC/MS, *m/e* 445 (M+1). Tr por HPLC, 1,81 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

5 **Ejemplo XXIII (1)**

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



(1a) En un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con N¹-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina (0,5 g, 1,9 mmol, preparada como se ha descrito en el Ejemplo XVI, etapa 1a) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,44 g, 1,9 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas, después se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano, gradiente de 20 min: acetato de etilo al 5-50%) para dar 4-(6-cloroimidazo[1,2-b] piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (0,050 g) en forma de un sólido de color blanco.

10

15

20

25

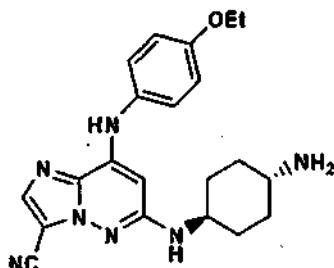
30

35

(1b) A una mezcla del 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,28 mmol) de *1a* y EtOH (4 ml) en una botella PARR de 500 ml se añadió Pd al 10%/C (0,02 g) y 2 gotas de trietilamina. La botella PARR después se cargó con H₂ a 379 kPa y se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción después se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 0,085 g de 4-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo en bruto.

(1c) En un vial de 7 ml se añadió el 4-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (0,085 g, 0,26 mmol) de *1b* y HCl 4,0 M en 1,4 dioxano (5,0 ml). La reacción se agitó durante 2 h a 25 °C, y se concentró y como resultado se produjo la sal de di-HCl de N¹-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina (0,085 g). El producto se usó sin purificación adicional.

(1d) A un vial de 7 mm se añadió la sal de di-HCl de N¹-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benceno-1,4-diamina (0,080 g, 0,3 mmol) de *1c*, ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (0,13 g, 0,57 mmol), EDCI (0,11 g, 0,57 mmol), HOEt (0,077 g, 0,57 mmol), TEA (0,16 ml, 1,1 mmol), y CH₃CN (4 ml). Se permitió la agitación de la reacción a alrededor de 25 °C durante 12 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y la muestra se diluyó con MeOH (4 ml). La solución se purificó por HPLC (gradiente de metanol al 20-100%), que produjo 0,015 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 2,64 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

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

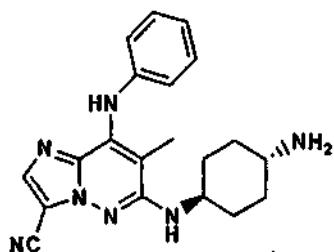
- 5 (1a) En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió el hidrocloruro de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (3,0 g, 11,2 mmol) del Ejemplo I (1), etapa 1b, cloroformo (55 ml) y NBS (3,0 g, 16,8 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con Na₂CO₃ (2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml) y después con salmuera (1 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. Esto dio 1,8 g de 3,8-dibromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina en bruto.
- 10 (1b) Se añadieron *p*-fenetidina (0,38 ml, 2,9 mmol) y trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmol) a una mezcla de la 3,8-dibromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,83 g, 2,67 mmol) de 1a en EtOH (10 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La solución después se concentró al vacío para dar 3-bromo-6-cloro-N-(4-etoxyfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina en bruto.
- 15 (1c) En un vial para microondas de 5 ml se añadió la 3-bromo-6-cloro-N-(4-etoxyfenil)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) y DMF (3 ml). La reacción se calentó mediante microondas durante 25 min a 200 °C. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se retiró al vacío y el material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano, gradiente de 25 min: acetato de etilo al 5-50%) para dar 0,11 g de 6-cloro-8-(4-etoxyfenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo.
- 20 (1d) En un vial de reacción de 7 ml se añadió el 6-cloro-8-(4-etoxyfenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo (0,055 g, 0,017 mmol) de 1c y *trans*-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 1,5 h. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y después se diluyó con MeOH, y después se purificó por HPLC preparativa para dar 0,039 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (500 MHz, Disolvente) 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, c, J = 6,78 Hz), 3,61-3,80(1H, m), 2,99-3,19(1H, m), 2,16-2,35(2H, 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 = 7,1 Hz), 1,24 - 1,36 (2H, m). LC/MS, m/e 392 (M+1). Tr por HPLC, 2,69 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

35 Los compuestos que tienen la fórmula (la) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XXIV (1), en la que R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 11, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

Tabla 11

Ej.	Nombre	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	NH-	NH-	348

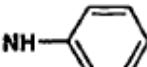
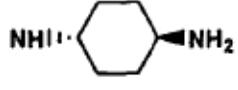
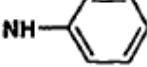
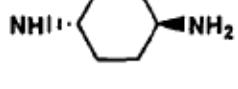
*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula la) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

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

- (1a) En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió el hidrocloruro de 8-bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,52 g, 1,8 mmol) del Ejemplo III, etapa 1c, cloroformo (10 ml) y NBS (0,5 g, 2:7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con Na₂CO₃ (2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml) y después con salmuera (1 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. Esto dio 1,8 g del producto en bruto que después se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30% como fase móvil. Esto dio como resultado 0,14 g de 3,8-dibromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina en bruto.
- (1b) En un vial de reacción de 7 ml se añadió la 3,8-dibromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,14 g, 0,43 mmol) de 1a, terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (1,0 ml) y THF (1,4 ml). En N₂, la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con H₂O (2 x 50 ml) y después con salmuera (1 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Siguiendo a la evaporación del disolvente, se obtuvieron 0,14 g del producto en bruto. La purificación adicional se hizo por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano, gradiente de 25 min: acetato de etilo al 5-50%) para dar 0,053 g de 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.
- (1c) En un vial para microondas de 5 ml se añadió la 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) y DMF (3 ml). La reacción se calentó mediante microondas durante 30 min a 180 °C. Despues de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se retiró al vacío y el material resultante se purificó por HPLC preparativa para dar 0,013 g de 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.
- (1d) En un vial para reacción de 7 ml se añadió la 3-bromo-6-cloro-7-metil-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,013 g, 0,045 mmol) de 1b y trans-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 45 min. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y después se diluyó con MeOH y después se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (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), 3,07 - 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). Tr por HPLC, 2,58 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

Los compuestos que tienen la fórmula (la) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XXV (1), en la que R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 12 usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

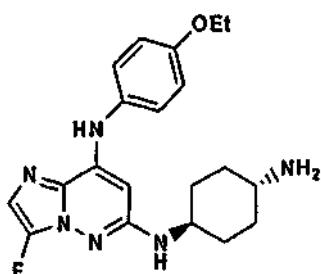
Tabla 12

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXV (2)	6-((trans)-4-aminociclohexilamino)-7-ethyl-8-(fenilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	H	CN	Et			376
XXV (3)	6-((trans-4-aminociclohexil)amino)-8-anilino-7-isopropylimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo	H	CN	i-Pr			390

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula 1a) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

Ejemplo XXVI (1)**N⁶-((trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-3-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina**

5



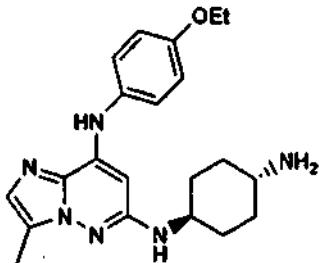
- 10 (1a) En un vial de reacción de 20 ml se añadió la sal de hidrocloruro de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,33 g, 1,4 mmol) del Ejemplo I (1), etapa 1b, CH₃CN (7,0 ml) y selectflor (0,5 g, 1,4 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas, después se concentró a sequedad. La purificación se hizo por chromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano, gradiente de 25 min: acetato de etilo al 5-50%) para dar 0,085 g de 8-bromo-6-cloro-3-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina.
- 15 (1b) Se añadieron *p*-fenetidina (0,044 ml, 0,34 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,75 mmol) a una mezcla de la 8-bromo-6-cloro-3-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina (0,085 g, 0,34 mmol) de 1a en EtOH (1,7 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La solución después se concentró al vacío para dar 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina en bruto.
- 20 (1c) En un vial de reacción de 7 ml se añadió la 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (0,080 g, 0,26 mmol) de 1b y trans-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 5 h. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y después se diluyó con MeOH, y después se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (500 MHz, Disolvente) 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, c, *J* = 7,15 Hz), 3,66 - 3,79 (1 H, m), 3,04 - 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). Tr por HPLC, 2,25 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al

0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

EJEMPLO XXVII (1)

N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina

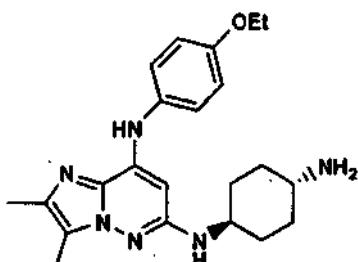
5



- (1a) A una mezcla de la 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-amina en bruto (0,5 g, 2,3 mmol) del Ejemplo I (1), etapa 1a, 2-cloro-1,1-dimetoxipropano (1,6 ml), EtOH (5 ml) y H₂O (2 ml) se añadieron 4 gotas de HBr al 35% en ácido acético. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Despues, la reacción se concentró a sequedad y se trituró en éter dietílico. Despues de la filtración se obtuvo una mezcla de 8-bromo-6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina y 6,8-dicloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina en forma de sales de HCl.
- (1b) Se añadieron *p*-fenetidina (0,068 g, 0,5 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) a una mezcla de 8-bromo-6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina y 6,8-dicloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,011 g, 0,5 mmol) ambas a partir de 1a en EtOH (10 ml). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 30 h. La solución despues se concentró al vacío para dar 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina en bruto.
- (1c) En un vial de reacción de 7 ml se añadió la 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina en bruto (0,15 g, 0,5 mmol) de 1b y trans-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 48 horas. El fundido despues se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y despues se diluyó con MeOH y despues se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TEA. RMN ¹H (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, c, *J* = 7,12 Hz), 3,64 - 3,89 (1 H, m), 3,00 - 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). Tr por HPLC, 1,91 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

30 **Ejemplo XXVIII (1)**

N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-b] piridazina-6,8-diamina



- (1a) Una mezcla de la 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-amina (0,1 g, 0,48 mmol) del Ejemplo (1), etapa 1a, 3-clorobutan-2-ona (0,42 g, 3,3 mmol) y EtOH (1 ml) se agitó a 90 °C durante 48 h. Despues, la reacción se concentró a sequedad y se trituró en éter dietílico. Despues de la filtración, se obtuvo un material oleoso. La

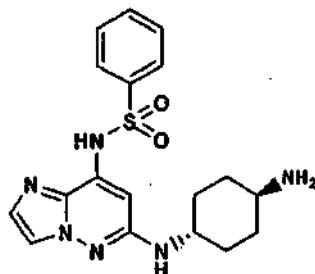
frita que contenía el sólido oleoso se aclaró con metanol y el material se recogió en forma de una mezcla de 8-bromo-6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina y 6,8-dicloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (sal de HCl).

(1b) Se añadieron *p*-fenetidina (0,04 g, 0,29 mmol) y carbonato potásico (0,12 g, 0,87 mmol) a una mezcla de 8-bromo-6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina y 6,8-dicloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (sal de HCl) (0,063 g, 0,29 mmol) ambas a partir de *1a*, en EtOH (1,0 ml). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 48 h. La solución después se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Metanol al 20-100%/Gradiente de agua). Esto dio 0,013 g de 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

(1c) En un vial de rección de 7 ml se añadió la 6-cloro-N-(4-etoxifenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina en bruto (0,013 g, 0,04 mmol) de *1b* y trans-1,4-diaminociclohexano (1,0 g, 8,0 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 160 °C durante 4 días. El fundido después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y después se diluyó con MeOH y después se purificó por HPLC preparativa. Esto dio 0,005 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (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, c, *J* = 6,96 Hz), 3,62 - 3,83 (1 H, m), 3,02 - 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). Tr por HPLC, 2,49 min. Columna YMC ODSC 18 (4,6 x 50 mm). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

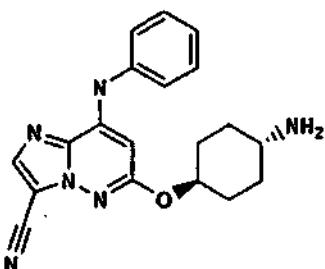
Ejemplo XXIX (1)

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



(1a) A un tubo de 16 X 100 mm se añadió bencenosulfonamida (58 mg, 0,37 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (2 mg, 0,0022 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (4 mg, 0,0077 mmol) y carbonato de cesio (240 mg, 1,25 mmol). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno. Después se añadió la 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (120 mg, 0,4466 mmol) del Ejemplo I (1), etapa *1b* y 1,4-dioxano (1,0 ml). Se permitió que la mezcla se calentara a 100 °C durante 16 horas. La solución después se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró al vacío para producir 100 mg de N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)bencenosulfonamida en bruto (73%).

(1b) A la N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,325 mmol) de *1a* se añadió trans-1,4-diaminociclohexano (1000 mg, 8,77 mmol). Se permitió que la mezcla se fundiera a 165 °C durante 3 días. El fundido después se enfrió, se añadió agua seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica después se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa. Esto dio 4,5 mg (2%) del compuesto del título en forma de una sal de di-TFA. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-D₃) δ ppm 7,97 (2 H, d, *J* = 5 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,71 (1 H, s), 7,63 (1 H, m), 7,56 (2 H, m), 6,63 (1 H, 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 de 4,6 x 50, 0%-100% de B. B: MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%. A: MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%.

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

5 (1a) N-(4-Metoxibencil)anilina (215 mg, 1 mmol) se disolvió en DMF seca (4 ml), se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió t-butóxido potásico (1 ml, 1 mmol, solución de THF 1 M) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió la 3,8-dibromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina sólida (310 mg, 1 mmol) del Ejemplo XXIV, etapa 1a. Se permitió la agitación de la mezcla durante 30 min a 0 °C y durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó secuencialmente con LiCl al 10%, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío y el material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano, gradiente de 25 min: acetato de etilo al 5-50%) para proporcionar 0,27 g de 3-bromo-6-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina.

10 (1b) Un vial para microondas se cargó con la 3-bromo-6-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (220 mg, 0,49 mmol) de la etapa 1a, cianuro de cinc (34,8 mg, 0,3 mmol), Tris(dibencilidenacetón) dipaladio (0) (22,7 mg, 0,025 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (19,8 mg, 0,036 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla resultante se calentó en un microondas durante 15 min a 150 °C. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de LiCl, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%/heptano) para proporcionar 91 mg de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibencil)-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina.

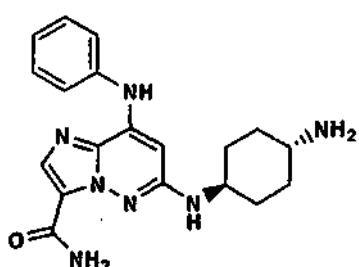
15 (1c) Una mezcla de la 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibencil)-N-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (20 mg, 0,05 mmol) de 1b, (*trans*)-4-hidroxyciclohexilcarbamato de terc-butilo (22 mg, 0,1 mmol), acetato de paladio (II) (1,1 mg, 0,005 mmol), 1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (7,5, 0,01 mmol) y carbonato de cesio (100 mg) se suspendió en dioxano anhidro (1 ml) en un vial tapado con un tabique forrado con Teflon. El recipiente se purgó con argón y se calentó a 105 °C durante 48 h. LCMS muestra que el producto (m/z, M+1, 569,4) está presente (~ 25% de conversión) junto con los materiales de partida. La reacción se enfrió y se filtra a través de un lecho de celite y el lecho de celite se aclara con ~ 5 ml de acetato de etilo. Los disolventes se retiran al vacío y el aceite resultante se suspende en 1 ml de TFA y se calienta a 50 °C durante 2 h. La reacción mostró la retirada total del grupo protector de P-metoxibencilo. TFA se retira en una corriente de aire y la mezcla resultante se absorbe en MeOH (2 ml) y se purifica por HPLC preparativa para producir 2,2 mg del compuesto del título en forma de una sal de TFA. MS m/e 349 (M+1); RMN ¹H (MeOH, δ) 8,1 (1H, s), 7,48 (2H, t, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8 Hz), 6,21 (1H, s), 5,00 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,38 (2H, m), 2,15, 2H, m), 1,62 (4H, m).

20

25

30

35

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

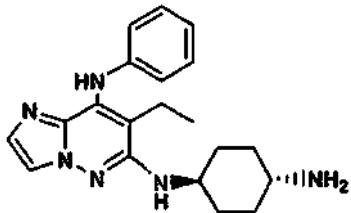
(1a) Una mezcla de 6-cloro-3-ciano-N-(4-metoxibencil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (25 mg, mmol) del Ejemplo XXXI (1) etapa 1b, NaOH 6 N (0,1 ml), MeOH (0,1 ml) y dioxano (1 ml) en un vial se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Despues de la adición de HCl 1 M se forma un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar 35 mg de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida en bruto.

(1b) A un vial que contenía 35 mg de la 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida en bruto de 1a se añadió trans-1,4-ciclohexidiamina (250 mg, mmol). La mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua provocando la formación de un precipitado. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar 6-((trans)-4-aminociclohexilamino)-8-((4-metoxibencil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida en bruto.

(1c) La 6-((trans)-4-aminociclohexilamino)-8-((4-metoxibencil)(fenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida en bruto de 1b se suspendió en ácido trifluoracético (1 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el ácido trifluoracético se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se suspendió en metanol, se filtró para retirar sólidos y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2,1 mg del compuesto del título en forma de una sal de TFA. MS *m/e* 366 (M+1); RMN ¹H (MeOH, δ) 8,1 (1H, s), 7,46 (2H, t, J = 8 Hz), 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).

EJEMPLO XXXIII (1)

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



(1a) A una suspensión de 3,6-dicloropiridazina (11,25 g, 0,076 mol, 1,0 equiv.), nitrato de plata (6,41 g, 0,038 mol, 0,5 equiv.), ácido propiónico (8,39 g, 0,113 mol, 1,5 equiv.) en agua (125 ml) a 50 °C se añadió una solución de ácido sulfúrico (11,54 ml, 0,227 ml, 3,0 equiv.) en agua (125 ml). La solución se calentó a 60 °C y después se añadió lentamente una solución de persulfato de amonio (51,7 g, 0,227 mol, 3,0 equiv.) en 20 minutos. La solución después se calentó a 75 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se ajustó a pH 7 con una solución de hidróxido de amonio al 30%. El producto 1 se extrajo con diclorometano (3 x), y los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando un sistema de cromatografía ISCO (cartucho de sílice de 120 g, acetato de etilo al 5% en heptano) para proporcionar el compuesto 3,6-dicloro-4-etylpiridazina (7,3 g, rendimiento de un 54%). LC/MS, *m/e* 177,15 (M+1). Tr por HPLC, 2,03 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm), 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

(1b) La 3,6-dicloro-4-etylpiridazina (3,5 g, 0,020 mol) de 1a se suspendió en NH₄OH acuoso al 28% (12 ml) en un tubo para microondas cerrado herméticamente y se calentó a 145 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió y después se calentó una vez más a 145 °C durante 1 h. El tubo para microondas se abrió y se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 30 min y en un baño de hielo durante 30 min. El sólido que se fragmentó se filtró y después se lavó con agua enfriada con hielo y se secó para dar 3,5 g de una mezcla de la 6-cloro-5-etylpiridazin-3-amina deseada y el regioisómero 6-cloro-4-etylpiridazin-3-amina. LC/MS, *m/e* 158,19 (M+1). Tr por HPLC, 0,78 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm), 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

(1c) La mezcla de 6-Cloro-5-etylpiridazin-3-amina y cloro-4-etylpiridazin-3-amina (3,50 g, 0,022 mol) de 1b y NaHCO₃ (3,73 g, 0,044 mol, 2equiv.) se suspendió en MeOH (20 ml) y se trató con Br₂ (1,25 ml, 0,024 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24h, después se filtró. El filtrado se condensó *al vacío*. El residuo resultante se volvió a suspender en EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (2 X 20 ml) y una solución acuosa de NaCl (1 X 20 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró *al vacío* para dar 4-bromo-6-cloro-5-etylpiridazin-3-amina en bruto.

LC/MS, *m/e* 236 (M+1). Tr por HPLC, 2,15 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm), 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, m manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

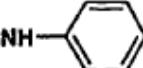
(5) (1d) Se añadió cloroacetaldehído (17,26 ml, 0,111 mol, al 50% en H₂O) a una solución de la 4-bromo-6-cloro-5-etilpiridazin-3-amina en bruto (5,23 g, 0,022 mol) de 1c en EtOH (30 ml). La mezcla se calentó en un vial cerrado herméticamente a 50 °C durante 24 h. El disolvente se retiró al vacío y el sólido se volvió a suspender en acetona/Et₂O (1/1, 5 ml), se filtró, y después se lavó con Et₂O para dar 8-bromo-6-cloro-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de una sal de HCl (3,02 g, > 80% puro). LC/MS, *m/e* 260 (M+1). Tr por HPLC, 2,68 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm), 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

(10) (1e) Una mezcla del 8-bromo-6-cloro-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazina (60 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) de 1d, anilina (20,3 µl, 0,22 mmol, 1,1 equiv.) y *terc*-butóxido potásico (0,51 ml, 0,51 mmol, 2,5 equiv.) se suspendieron en DMF (3 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se inactivó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de litio, se secó con sulfato sódico y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó usando un sistema de cromatografía ISCO (cartucho de sílice de 4 g, acetato de etilo al 5% en heptano) para proporcionar 6-cloro-N-fenil-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (22 mg). LC/MS, *m/e* 273,14 (M+1). Tr por HPLC, 2,24 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 mm), 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

(15) (1f) La 6-cloro-N-fenil-7-etilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina (22 mg, 0,08 mmol) de 1e y *trans*-1,4-diaminohexano (230 mg) se combinaron y se calentó a 165 °C durante 4 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con metanol. El residuo resultante se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título anterior en forma de una sal de TFA (18,9 mg, 66%). RMN ¹H (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). Tr por HPLC, 1,67 min. Columna Waters Sunfire C18 (4,6 x 50 nun). 0%-100% de B. Disolvente B: (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%). Disolvente A: (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%). Gradiente, % inicial de B = 0, % final de B = 100, tiempo de gradiente de 4 min, manteniendo B a un 100% durante 1 min, caudal de 4 ml/min.

(20) Los compuestos que tienen la fórmula (**Ia**) se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo XXXIII (1), en la que en R₁, R₂, R₃, X e Y tienen los valores indicados en la Tabla 13, usando los materiales de partida apropiados y básicamente los mismos procedimientos que se han indicado.

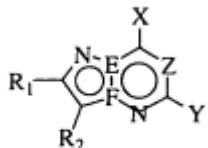
Tabla 13

Ej.	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS <i>m/z</i> (M+1)
XXXIII (2)	<i>N</i> ^º -(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-7-ethyl- <i>N</i> ^β -[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazina-6,8-diamina	H	H	i-Pr			365

*Para los sustituyentes X e Y, la sustitución en el núcleo (fórmula **Ia**) se produce en el átomo de nitrógeno disponible

REIVINDICACIONES

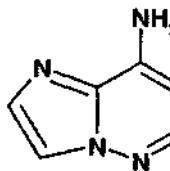
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I),



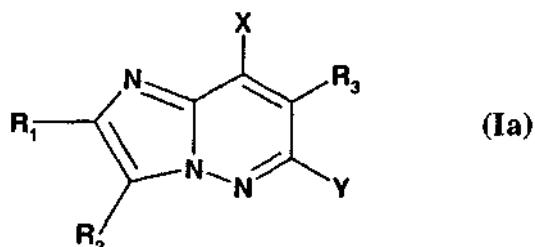
(I)

o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 E es C; F es N;
 X es NR₄R₅;
 Z es CR₃;
 Y está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, SR₈, S(O)_pR₈, OR₈, NR₆R₇, CO₂R₈, C(=O)R₈, O-C(=O)R₈, C(=O)NR₈R₉, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo, con la condición de que si Y es hidrógeno, entonces R₄ es fenilo sustituido con un grupo carboxamido;
- 10 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, SR₁₀, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(=O)R₁₁, CO₂R₁₀, C(=O)R₁₀, -O-C(=O)R₁₀, C(=O)NR₁₀R₁₁;
- 15 R₃ está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SR₁₃, OR₁₃, NR₁₃R₁₄, NR₁₃C(=O)R₁₄, CO₂R₁₃, C(=O)R₁₃, -O-C(=O)R₁₃, -C(=O)NR₁₃R₁₄, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo;
- 20 R₄, R₅, R₆, y R₇ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, OR₁₅, SR₁₅, C(=O)R₁₅, CO₂R₁₅, C(=O)NR₁₅R₁₆, C(W)OR₁₆, S(O)_pR₁₇, SO₂NR₁₅R₁₆, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo; o (ii) R₄ se toma junto con R₅ y el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos y/o R₆ se toma junto con R₇ y el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un heteroarilo o un heterociclo;
- 25 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₅, y R₁₆ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R₈ se toma junto con R₉, y/o R₁₀ se toma junto con R₁₁, y/o R₁₃ se toma junto con R₁₄, y/o R₁₅ se toma junto con R₁₆ para formar un heteroarilo o un heterociclo;
- 30 R₁₇ está seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo;
 W en cada aparición es O, S, N, CN, o NH; y
 p es 1 o 2,
- con las siguientes condiciones:
- (1) si X es NH(Me), N(Me)₂, NH(fenilo sin sustituir), o NHNH₂, entonces Y es distinto de hidrógeno o de halógeno; y
 - (2) los siguientes compuestos están excluidos:



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ia)



o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

R₄ es -AM;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de heterocírculo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo de heteroarilo o de heterocírculo bicíclico de 7 a 11 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂; y/o T₃;

A es un enlace, alquíleno C₁₋₃, alquenileno C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄, -C(O)- o -SO₂-;

M es (i) hidrógeno, alquilo, alcoxi, o alquenilo; o (ii) cicloalquilo, heterocírculo, arilo, o heteroarilo, cada grupo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃; T₁, T₂, y T₃ están seleccionados independientemente entre (i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SO₃HSR₁₉, S(O)_pR₂₁, S(O)_pNR₁₉R₂₀, NR₁₉S(O)_pR₂₁, OR₁₉, NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)R₂₀, NR₁₉C(=O)NR₁₉R₂₀, CO₂R₁₉, C(=O)R₁₉, -O-C(=O)R₁₉, -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquilo, heterocírculo, arilo, y heteroarilo, en los que p es uno o 2; y/o

(ii) dos grupos, T₁ y T₂, situados en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocírculo condensado;

R₁₉, R₂₀, y R₂₁ en cada aparición, están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocírculo; o (ii) R₁₉ y R₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heteroarilo o un heterocírculo; y R₂₁ en cada aparición, está seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocírculo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

Y es hidrógeno, halógeno, OR₈, o NR₆R₇;

R₆ está seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alcoxi C₁₋₄, y OH;

R₇ y R₈ están seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterocírculo, arilo, y heteroarilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆;

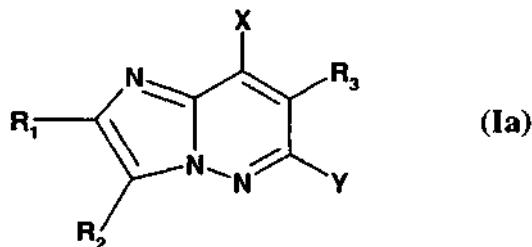
o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de heterocírculo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆;

T₄, T₅ y T₆ están seleccionados independientemente entre

(i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SR₁₉, OR₁₉, NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)R₂₀, CO₂R₁₉, C(=O)R₁₉, -O-C(=O)R₁₉, -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquilo, heterocírculo, arilo, y heteroarilo; y/o (ii) dos grupos, T₄ y T₅, sustituidos en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo, heterocírculo, arilo, o heteroarilo condensado; y R₁₉ y R₂₀, en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocírculo; o

(ii) R₁₉ con R₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos son combinados para formar un heteroarilo o un heterocírculo.

5. Un compuesto de fórmula (Ia):



o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

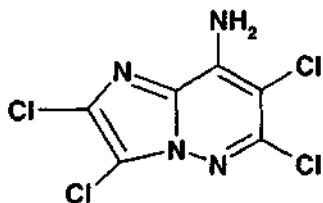
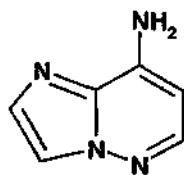
- 5 X es NR₄R₅;
 Y es hidrógeno, halógeno, OR₈, o NR₆R₇;
 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, SR₁₀, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(=O)R₁₁, CO₂R₁₀, C(=O)R₁₀, -O-C(=O)R₁₀, C(=O)NR₁₀R₁₁;
- 10 R₃ está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SR₁₃, OR₁₃, NR₁₃R₁₄, NR₁₃C(=O)R₁₄, CO₂R₁₃, C(=O)R₁₃, -O-C(=O)R₁₃, -C(=O)NR₁₃R₁₄, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo;
- 15 R₄ es -AM;
 R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de heterociclo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo de heteroarilo o de heterociclo bicíclico de 7 a 11 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂; y/o T₃;
- 20 A es un enlace, alquíleno C₁₋₃, alquenileno C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄, -C(O)- o -SO₂-; M es (i) hidrógeno, NR₁₅R₁₆, alquilo, alcoxi, o alquenilo; o (ii) cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃;
- 25 R₆ está seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alcoxi C₁₋₄, y OH;
 R₇ está seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆;
 o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o de heterociclo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆;
- 30 **R₈ está seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆.**
 R₁₀, R₁₁, R₁₃, y R₁₄ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido; o (ii) R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, y/o R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos son combinados para formar un heteroarilo o un heterociclo opcionalmente sustituido de 5, 6, o 7 miembros;
- 35 R₁₅ y R₁₆ están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R₁₅ se toma junto con R₁₆ para formar un heteroarilo o un heterociclo;
- 40 T₁, T₂, y T₃ están seleccionados independientemente entre (i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, 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, y heteroarilo, en los que p es uno o 2; y/o (ii) dos grupos, T₁ y T₂, situados en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo condensado;
- 45 T₄, T₅ y T₆ están seleccionados independientemente entre (i) halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, nitro, ciano, SR₁₉, OR₁₉, NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(=O)R₂₀, CO₂R₁₉, C(=O)R₁₉, -O-C(=O)R₁₉, -C(=O)NR₁₉R₂₀, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo; y/o (ii) dos grupos, T₄ y T₅, sustituidos en átomos adyacentes en el anillo son tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo condensado; y
- 50 R₁₉ y R₂₀ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) R₁₉ y R₂₀ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo de heteroarilo o de heterociclo; y
 R₂₁ en cada aparición, está seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo;

con las siguientes condiciones:

- (1) si X es NH(Me), N(Me)₂, NH(fenilo sin sustituir), o NHNH₂, entonces Y es distinto de hidrógeno o de

halógeno; y

(2) los siguientes compuestos están excluidos:



- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

R₄ es -AM;

A es un enlace, -C(O)- o -S(O)₂-, o alquíleno C₁₋₃;

M es (i) hidrógeno, -NH(arilo), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, o -Oalquilo C₁₋₄ o (ii) cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, fluorenilo, 1-naftilo, o 2-naftilo, cada grupo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃; o (iii) un anillo de heteroarilo o de heterociclo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₁, T₂, y/o T₃; y

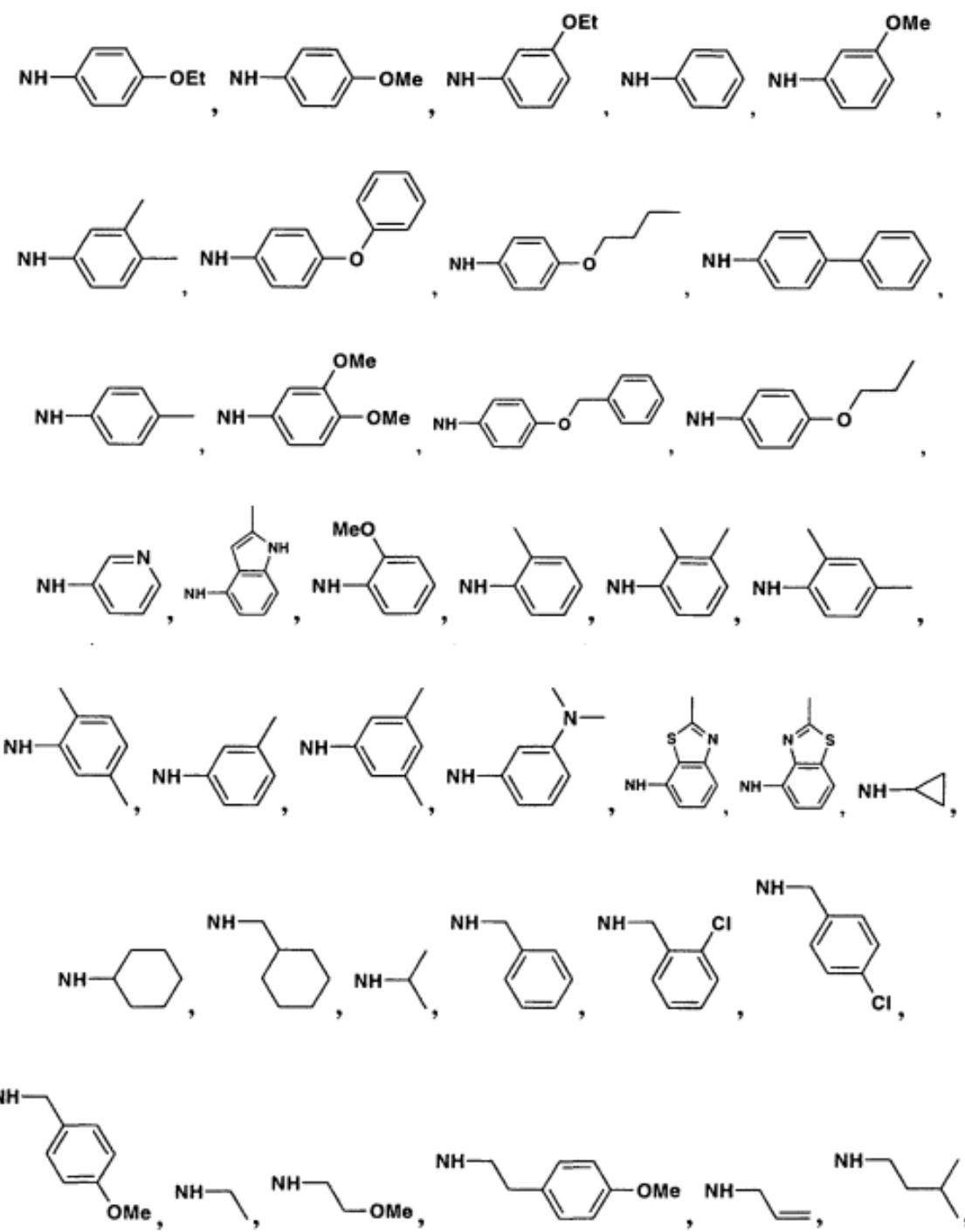
T₁, T₂, y T₃ están seleccionados independientemente entre (i) alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ sustituido, alquilitio C₁₋₄, fenoxi, -NR₁₉R₂₀, halógeno, hidroxi, ciano, SO₃H, COOH, -C(O)(R₁₉), C(O)NR₁₉R₂₀, NR₁₉C(O)R₂₀, S(O)₂R₂₁, S(O)₂NR₁₉R₂₀ y NR₁₉(C(O))NR₁₉R₂₀; y/o (ii) fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, furilo, y morfolinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄;

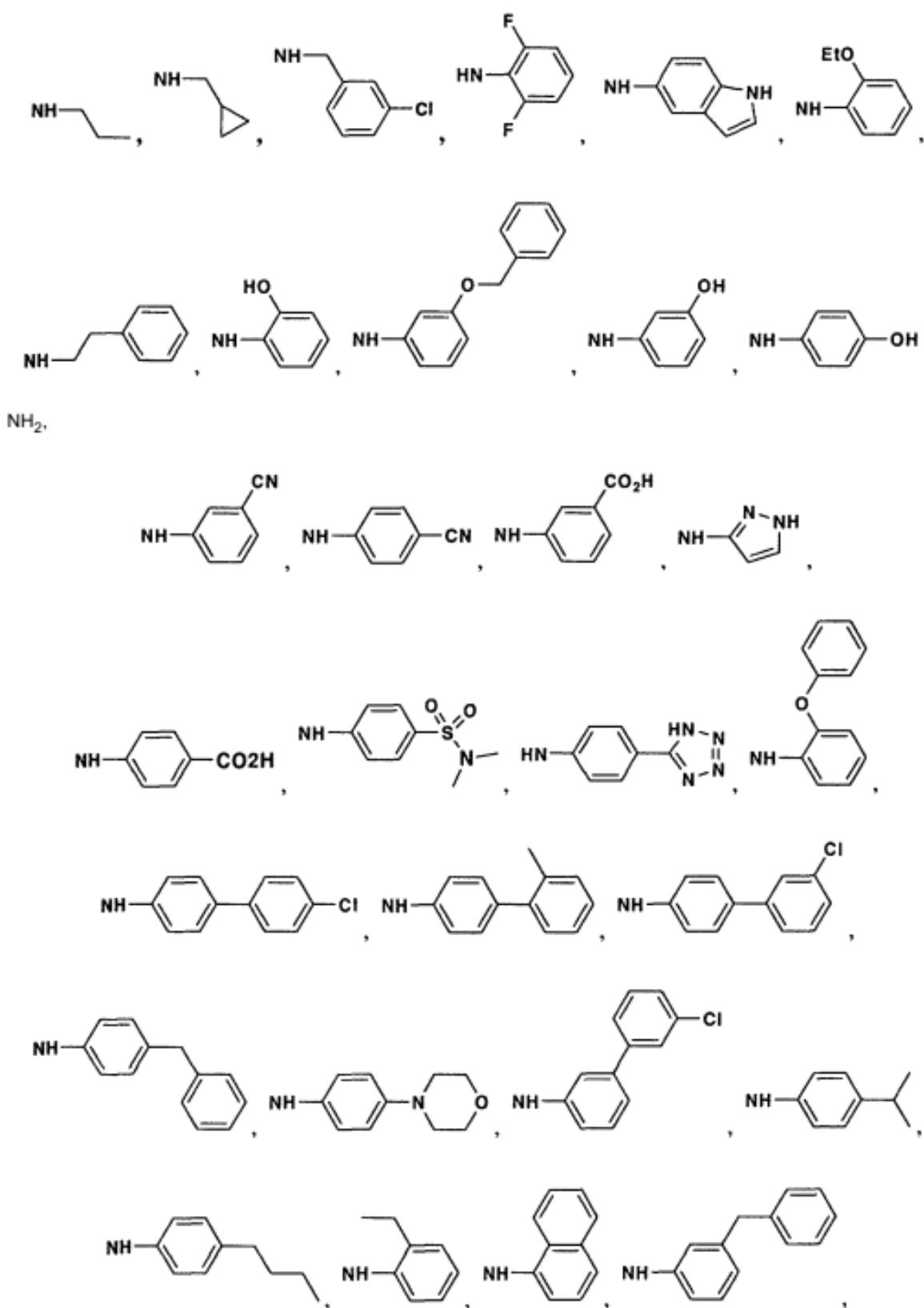
15 y/o (iii) dos grupos, T₁ y T₂, sustituidos en átomos adyacentes del anillo son tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos para formar un cicloalquilo condensado de cinco a siete miembros, un fenilo condensado o un heterociclo o un heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄; y

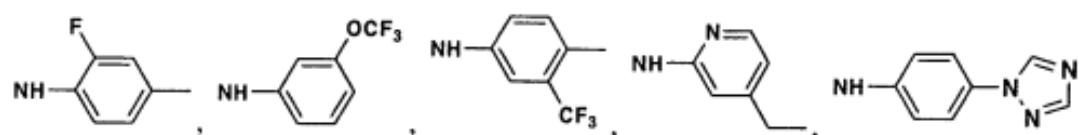
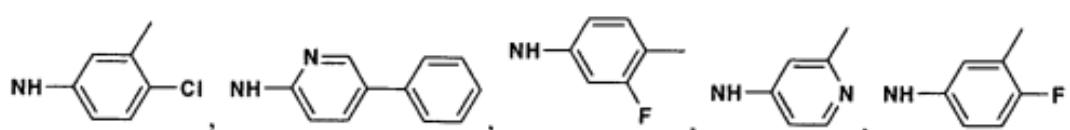
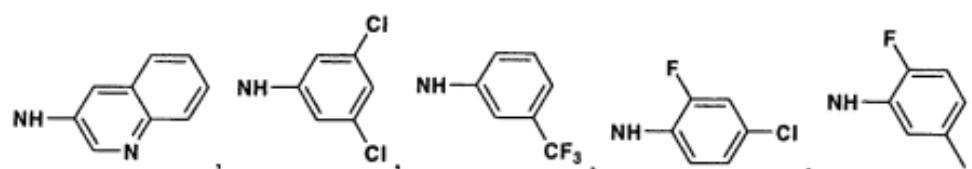
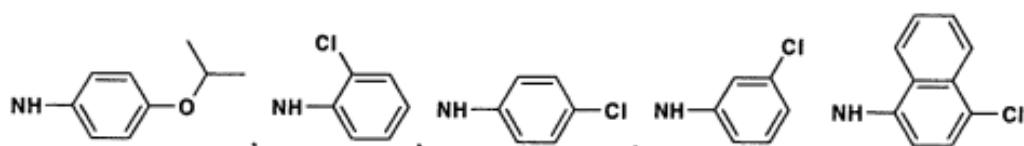
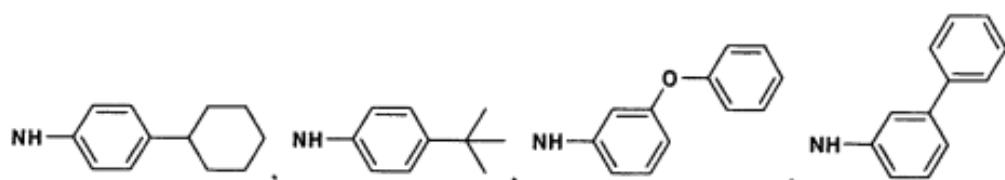
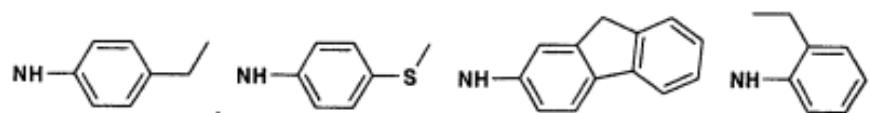
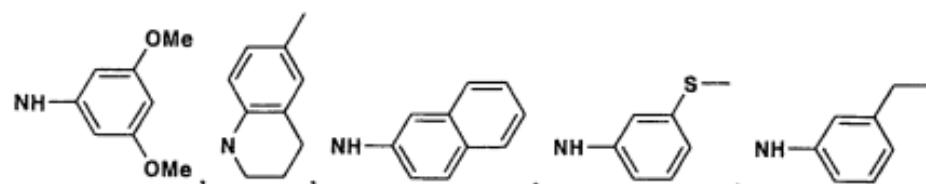
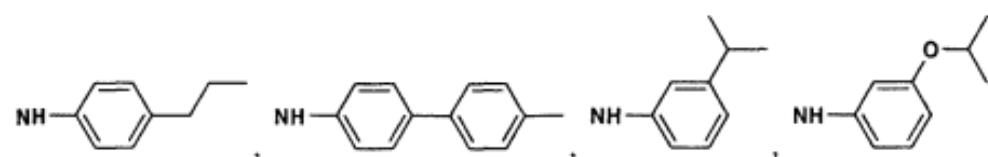
20 R₁₉ y R₂₀ en cada aparición están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, -(CH₂)OH, y alquilo C₁₋₄; o (ii) -(CH₂)ciclohexilo, -(CH₂)fenilo, -(CH₂)morpholinilo, -(CH₂)piridilo, -(CH₂)pirazolilo, -(CH₂)ciclopropilo, -(CH₂)pirrolidinilo, -(CH₂)piperidinilo, -(CH₂)furilo, -(CH₂)imidazolilo, -(CH₂)pirimidinilo, -(CH₂)piperazinilo, y -(CH₂)piradizinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄; o R₁₉ y R₂₀ son tomados junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un pirrolinidilo, morpholinilo, piperidinilo, piradazinilo, o piperazinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄;

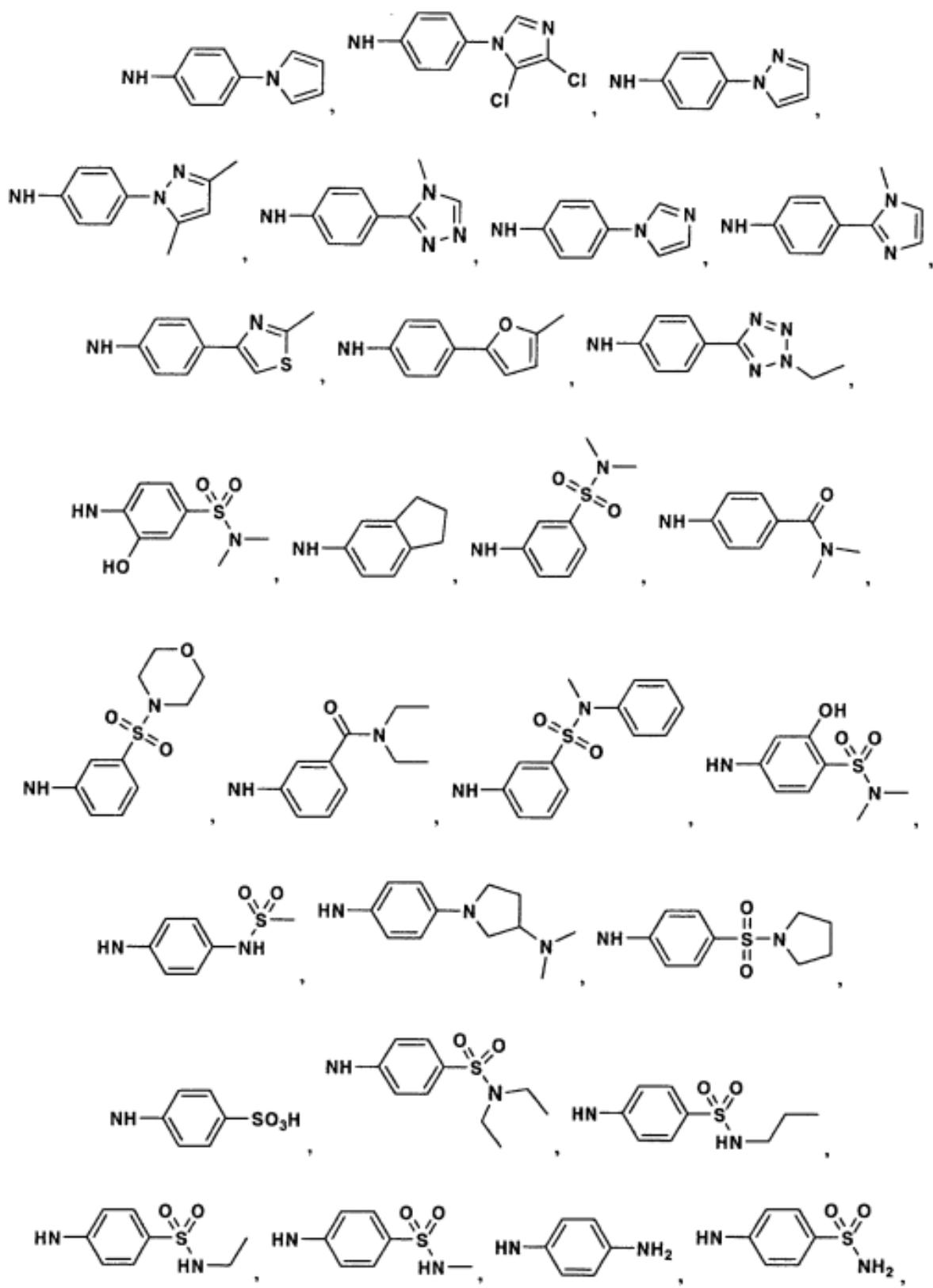
25 30 R₂₁ en cada aparición está seleccionado entre (i) -(CH₂)OH, y alquilo C₁₋₄; o (ii) -(CH₂)ciclohexilo, -(CH₂)fenilo, -(CH₂)morpholinilo, -(CH₂)piridilo, -(CH₂)pirazolilo, -(CH₂)ciclopropilo, -(CH₂)pirrolidinilo, -(CH₂)piperidinilo, -(CH₂)furilo, -(CH₂)imidazolilo, -(CH₂)pirimidinilo, -(CH₂)piperazinilo, y -(CH₂)piradizinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido si la valencia lo permite con uno a tres grupos, R₂₂, R₂₃ y/o R₂₄; R₂₂, R₂₃, y R₂₄ en cada aparición, están seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, nitro, CF₃, =O, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S (alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquenilo C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquenilo C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquenilo C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, y fenilo opcionalmente sustituido; y v es 0, 1, 2 o 3.

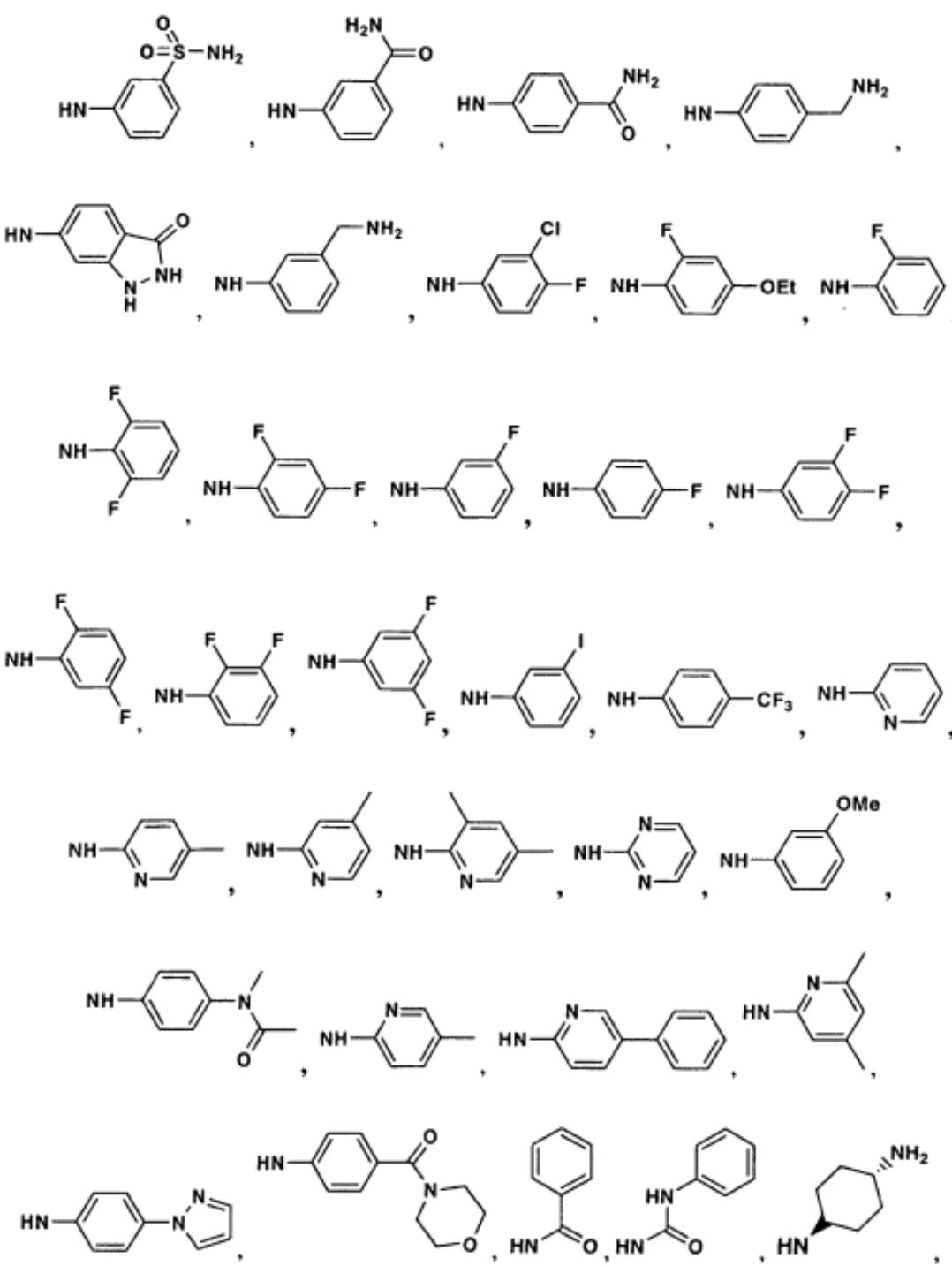
- 35 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que NR₄R₅ está seleccionado entre los siguientes

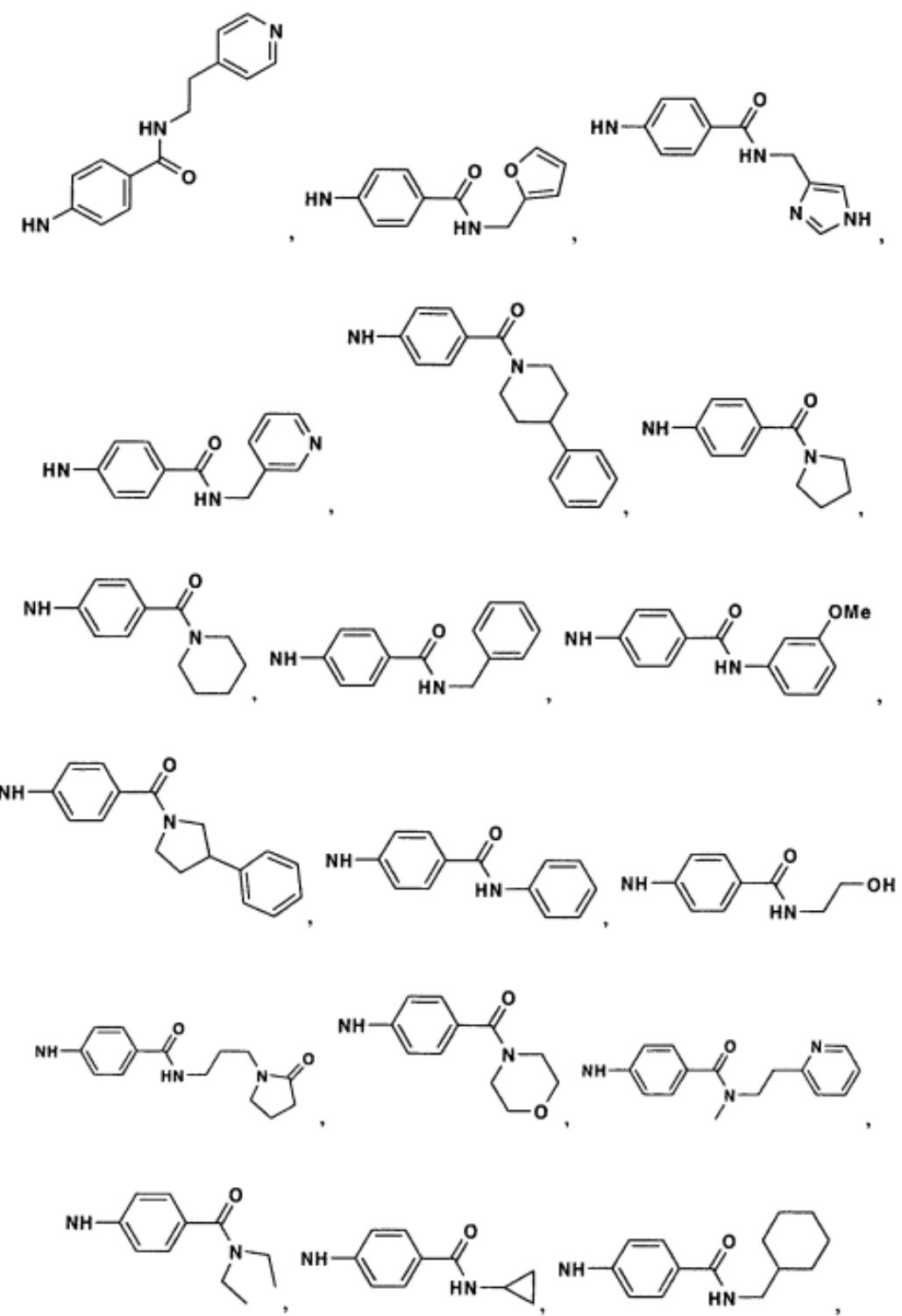


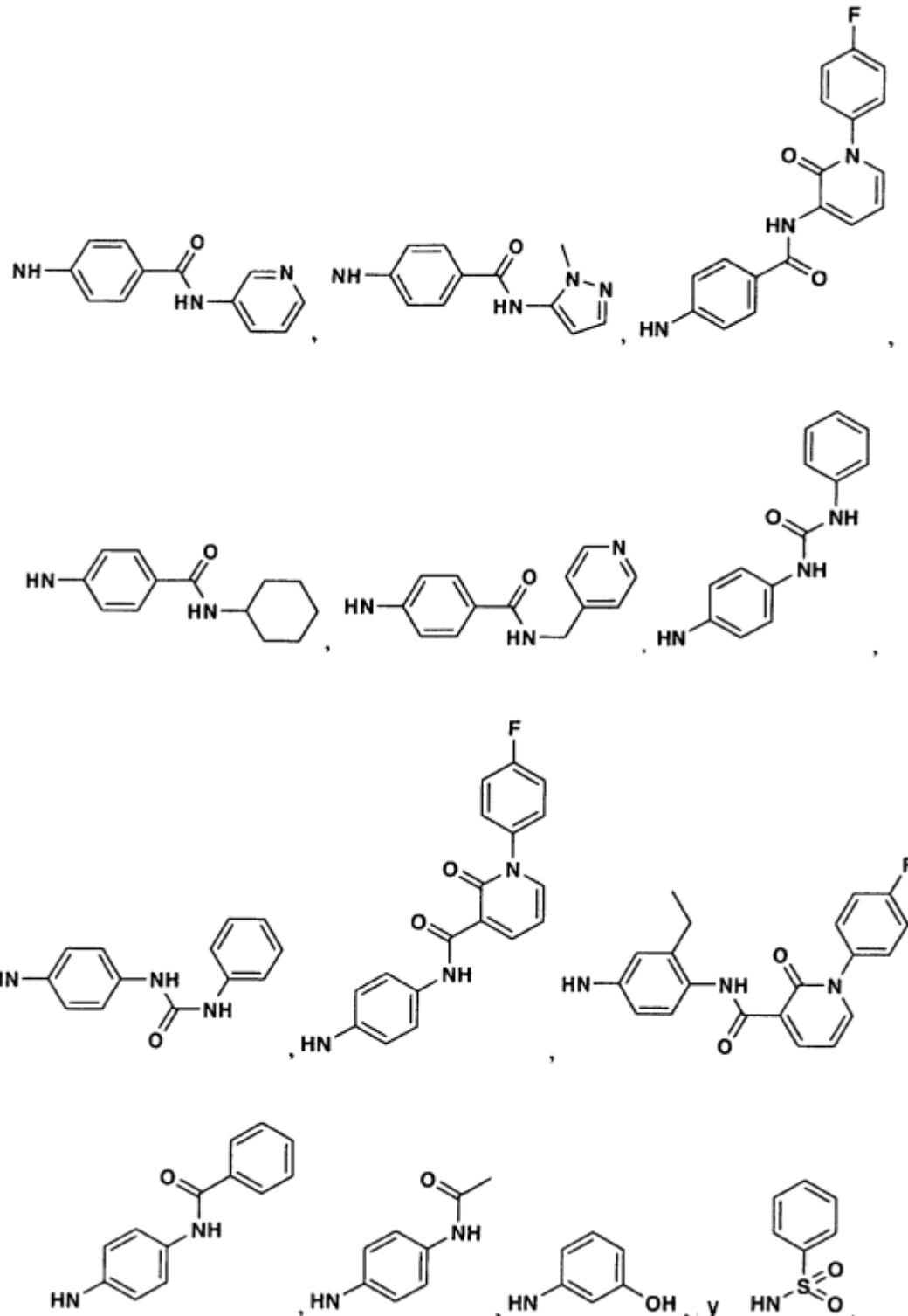












8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

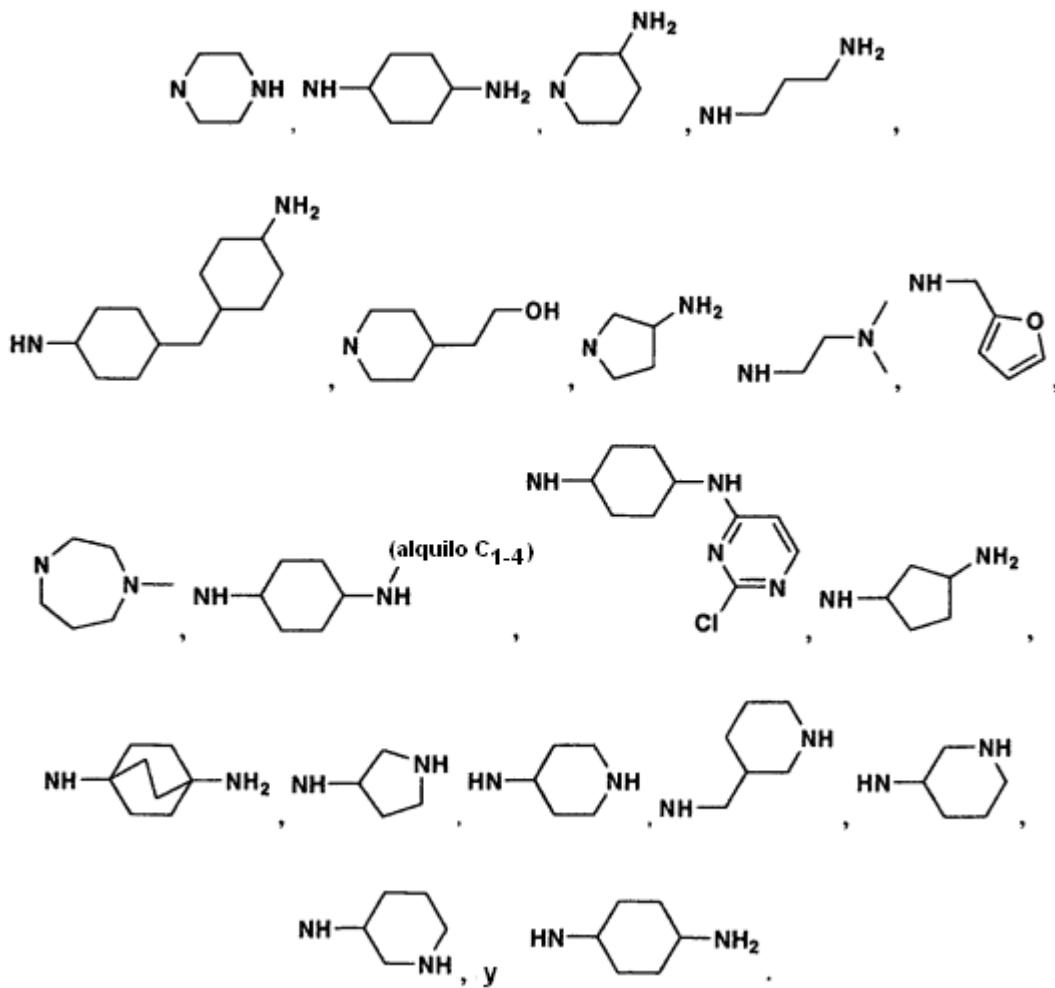
Yes NR₆R₇;

R_6 está seleccionado entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

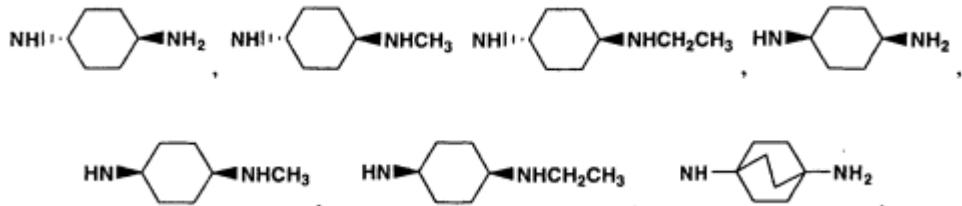
R_7 está seleccionado entre alquilo C_{1-4} , ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, pirrolidinilo, y piperidinilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T_4 , T_5 , y/o T_6 ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o

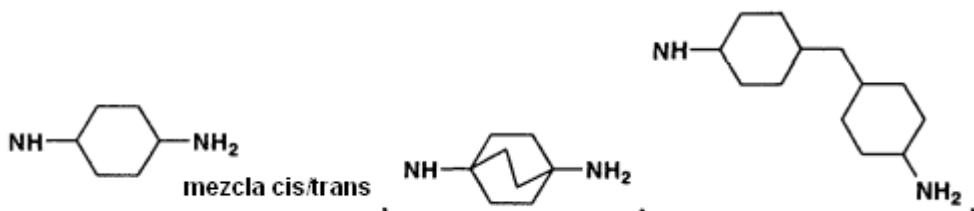
diazepanilo, cada grupo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, T₄, T₅, y/o T₆; y T₄, T₅, y T₆ están seleccionados independientemente entre (i) alquilo C₁₋₄, OH, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), furilo, y N(alquilo C₁₋₄)₂, y NH(pirimidinilo) en el que el pirimidinilo está sustituido con halógeno; o (ii) alquilo C₁₋₄ sustituido con ciclohexilo o OH, en el que el ciclohexilo está sustituido con NH₂.

- 5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que NR_6R_7 está seleccionado entre los siguientes: $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$,

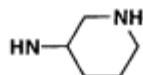


10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que NR_6R_7 está seleccionado entre:





y

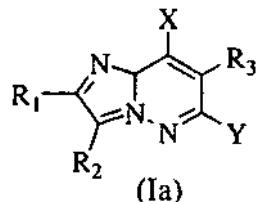


5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R₅ es hidrógeno y R₄ está seleccionado entre anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo, y piperidinilo, cada anillo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos, T₁, y/o T₂.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

10 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno, OR₁₀, ciano, alquilo C₁₋₄, CO₂R₁₀, y C(O)NR₁₀R₁₁; R₃ está seleccionado entre (i) hidrógeno, halógeno, nitrógeno, ciano, OR₁₀, NR₁₀R₁₁, CO₂R₁₀, y C(=O)R₁₀, (ii) alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo; y R₁₀ y R₁₁ están seleccionados independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido; o (ii) R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos son combinados para formar un heteroarilo o un heterociclo opcionalmente sustituido de 5, 6, o 7 miembros.

15 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 5 en el que el compuesto tiene la fórmula (Ia),



o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto seleccionado entre los siguientes:

- 20 (i)
- N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina,
N⁶-(2-aminoetil)-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(4-aminobutil)-N⁸-(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;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(3-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(3-(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(3,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(feniloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(butiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-4-bifenillimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(3,4-bis(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-((fenilmethyl)oxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(propiloxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-piridin-3-ilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-(2-metil-1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;
N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-metil-N⁸-fenilimidazo[1,2-b]piridazina-6,8-diamina;

5 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -[2-(metiloxi)fenillimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2,3-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -[(dimetilamino)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 10 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 15 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -ciclohexilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(ciclohexilmetyl)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 20 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(1-metiletil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(fenilmetyl)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -[(2-clorofenil)metyl]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -[(4-clorofenil)metyl]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 25 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -[(4-(metiloxi)fenil)metyl]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -etilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-(metiloxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-(4-(metiloxi)fenil)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 30 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -2-propen-1-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3-metilbutil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 35 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -propilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(ciclopropilmetyl)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -[(3-clorofenil)metyl]imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 40 6-(3-amino-1-piperidinil)-*N*-(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^{δ} -(3-aminopropil)- N^{δ} -(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 45 N^{δ} -(4-((4-aminociclohexil)metyl)ciclohexil)- N^{δ} -(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 50 2-(1-(8-((4-(etiloxy)fenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-4-piperidinil)etanol;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -1*H*-indol-5-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 55 6-(3-amino-1-pirrolidinil)-*N*-(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-feniletil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(4-(etiloxy)fenil)-6-(1-piperazinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina
 N^{δ} -(2-(dimetilamino)etil)- N^{δ} -(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 60 N^{δ} -(4-(etiloxy)fenil)- N^{δ} -(2-furanilmetyl)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(4-(etiloxy)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
 65 2-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenol;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3-((fenilmetyl)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^{δ} -(*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)benzoico;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} 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)benzoico;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-(etilamino)ciclohexil)- N^{δ} -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-(metilamino)ciclohexil)- N^{δ} -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-(feniloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4'-cloro-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2'-metil-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3'-cloro-4-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(fenilmetyl)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(4-morfolinil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3'-cloro-3-bifenilil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(1-metiletil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-butilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -1-naftalenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 65 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3-(fenilmetyl)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

5 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-etyl-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;
 40 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;
 45 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;
 50 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-etyl-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 55 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-3-hidroxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida ;
 N^6 -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^8 -(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 60 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida;
 65 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;
 70 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dietilbenzamida
 75 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida
 80 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-2-hidroxi-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida
 85 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;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 5 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(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)bencenosulfónico;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N,N-dietilbencenosulfonamida;
 10 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N-propilbencenosulfonamida;
 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N-etilbencenosulfonamida;
 15 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N-metilbencenosulfonamida;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 20 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)bencenosulfonamida;
 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)bencenosulfonamida;
 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;
 25 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(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;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 30 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-cloro-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(3-aminopropil)-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 35 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(2,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(2,3-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 40 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(3-yodofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-piridin-2-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(5-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4,6-dimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-pirimidin-2-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-etyl-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 45 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil-N⁸-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-(3,4-dimetilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil-N⁸-(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil-N⁸-(3-(metiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-N⁸-bifenil-4-il-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 50 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil-N⁸-(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)benzoico;
 4-((6-((4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 N-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-N-metilacetamida;
 55 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-etyl-N⁸-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-cloro-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-N⁶-piperidin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-N⁶-pirrolidin-3-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-N⁶-piperidin-4-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 60 6-(3-amino-1-piperidinil)-N-(4-(etiloxi)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
 N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-7-metil-N⁶-3-piperidinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁸-fenil-N⁶-3-piperidinilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 65 6-[3(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[4-(etiloxi)fenil]imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina;
 N⁶-(*cis*-4-aminociclohexil)-N⁸-(4-(etiloxi)fenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*cis*-4-aminociclohexil)-N⁸-(5-metil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(*cis*-4-aminociclohexil)-N⁸-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

5 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^{δ} -fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*] piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(3,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(5-fenil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 10 4-((6-((*cis*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4,6-dimetil-2-piridinil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 15 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^{δ} -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)-7-metil- N^{δ} -(2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 20 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 25 N -(6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzamida;
 30 1-(6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-3-fenilurea;
 N,N' -bis(4-*trans*-aminociclohexil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-etiloxyfenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(fenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*cis*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-etoxifenil)-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 35 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(2-(4-piridinil)etil)benzamida
 40 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(2-furanilmetil)benzamida;
 45 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetilbenzamida;
 50 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(3-piridinilmetil)benzamida;
 55 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(4-fenil-1-piperidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 60 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(fenilmetil)benzamida;
 65 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(3-metiloxi)fenil)benzamida;
 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-((3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 70 3-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-fenilbenzamida;
 75 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida;
 80 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)benzamida;
 85 N^{δ} -(*trans*-4-aminociclohexil)- N^{δ} -(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 90 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-metil-*N*-(2-(2-piridinil)etil)benzamida;
 95 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N,N*-dietylbenzamida;
 100 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-ciclopropilbenzamida;
 105 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(ciclohexilmetyl)benzamida;
 110 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-3-piridinilbenzamida;
 115 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzamida;
 120 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;
 125 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-fenilbenzamida;
 130 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-ciclohexilbenzamida;
 135 4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)-*N*-(4-piridinilmetil)benzamida;
 140 1-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilurea;
 145 1-(4-((6-((*cis*-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilurea;
 150 1-(4-((6-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)amino)fenil)-3-fenilurea;
 155 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;
 160 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;

5 *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-(etiloxy)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-etyl-8-(fenilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo;
 6-((trans-4-aminociclohexil)amino)-8-anilino-7-isopropylimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonitrilo;
 N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-((4-(etiloxy)fenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-((4-(etiloxy)fenil)-3-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-N⁸-((4-(etiloxy)fenil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;
 N-(6-((trans-4-aminociclohexil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)bencenosulfonamida;
 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;
 N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-7-etyl-N⁸-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina; y
 N⁶-(trans-4-aminociclohexil)-7-etyl-N⁸-[(4-(etiloxy)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6,8-diamina;

ii) o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de (i), del mismo.

- 25 15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 14 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 14 para su uso en el tratamiento, en un mamífero, de pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoimmune, diabetes, anemia hemolítica autoimmune, neutropenia autoimmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto frente a huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, atherosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de células β ; enfermedades **caracterizadas por** la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos a aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a la infección, formación mieloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, píresis, gripe, osteoporosis, osteoarthritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad de neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia maligna, y herpes; apoplejía, isquemia del miocardio, isquemia en ataques cardíacos por apoplejía, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, edema, analgesia, dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental, dolor por artritis, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina, virus de la inmunodeficiencia canina, y pénfigo vulgaris.
- 35 17. Un compuesto para su uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la afección está seleccionada entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo por aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, y pénfigo vulgaris.
- 40 18. Un compuesto para su uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la afección está seleccionada entre lesión por reperfusión con isquemia, incluyendo lesión por reperfusión con isquemia cerebral proveniente de la apoplejía y de la lesión por reperfusión con isquemia cardíaca proveniente del infarto de miocardio.
- 45 19. Un compuesto para su uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la afección es el mieloma múltiple.