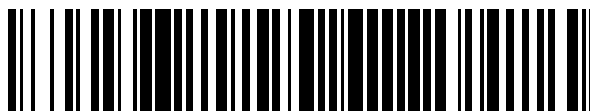


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 917**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2010 E 10703945 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2396333**

54 Título: **Derivados de triazolo [4,3-b] piridazina y sus usos para el cáncer de próstata**

30 Prioridad:

**10.02.2009 US 151221 P**

**17.06.2009 US 187766 P**

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

**04.11.2013**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)**

**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BRADBURY, ROBERT, HUGH;**

**CARR, GREGORY, RICHARD;**

**RABOW, ALFRED, ARTHUR;**

**RAO KORUPOJU, SRINIVASA y**

**TUMMA, HARIKRISHNA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 427 917 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

Derivados de triazolo [4,3-b] piridazina y sus usos para el cáncer de próstata

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados bicíclicos y, más particularmente, a derivados bicíclicos que actúan como ligandos del receptor de andrógenos (AR). La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de dichos derivados bicíclicos y a intermediarios novedosos en la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados bicíclicos, al uso de dichos derivados bicíclicos en la preparación de medicamentos y al uso de dichos derivados bicíclicos en el tratamiento de afecciones asociadas con el receptor de andrógenos, tal como el cáncer de próstata.

10 El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte más común entre hombres de países desarrollados y se prevé que represente el 25% de los casos incidentes diagnosticados y el 9% de las muertes por cáncer, lo que representa más de 27.000 muertes en los Estados Unidos en 2009 (A. Jemal et al., CA Cancer J Clin, publicado en línea en mayo de 2009).

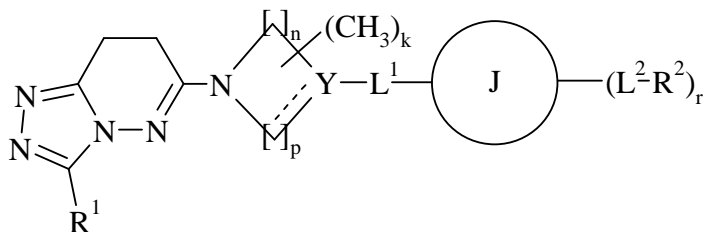
15 Las etapas iniciales del crecimiento tumoral en el cáncer de próstata dependen de los andrógenos y, por lo tanto, responden bien a las terapias hormonales que apuntan a una reducción de andrógenos mediante la castración quirúrgica (orquiectomía) o médica (por ejemplo, agonistas de LHRH (Zoladex™, busirelina), antagonistas de LHRH (cetorelix), o inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa (finasterida)). Estos tratamientos se utilizan actualmente a menudo en combinación con antagonistas de andrógenos (por ejemplo, Casodex™, acetato de ciproterona, flutamida) para lograr un bloqueo total de andrógenos. La introducción de la terapia de privación de andrógenos constituyó un avance muy importante en el tratamiento de cáncer de próstata. Sin embargo, si bien fue muy eficaz inicialmente en la mayoría de los pacientes, el cáncer volvía a aparecer a los 2 o 3 años. Esta reaparición marca la transición del cáncer a un estado denominado resistente a la castración, en el que el tumor continúa creciendo en presencia de testosterona de baja circulación. En este momento, un antagonista de andrógenos clásico puede ser inicialmente eficaz, pero finalmente el cáncer comienza a crecer nuevamente a pesar del bloqueo total de andrógenos. El cáncer de próstata resistente a la castración constituye una necesidad médica en buena medida sin satisfacer con una tasa de supervivencia a 5 años menor al 15%. Actualmente, el docetaxal es el único tratamiento que parece mejorar la supervivencia, ofreciendo un beneficio de 2 meses (O. Smaletz y H.I Scher, Semin. Urol. Oncol., 2002, 20:155-163; D.A. Loblaw et al., J.Clin. Oncol., 2007, 25: 1596-1605).

30 Existen actualmente un conjunto de pruebas de estudios tanto clínicos como preclínicos que refuerzan la idea de que la señalización del receptor de andrógenos es importante en la mayoría de los cánceres de próstata resistentes a la castración. El receptor de andrógenos pertenece a la familia de receptores de hormonas esteroides, que funcionan como factores de transcripción. La unión de un andrógeno al receptor de andrógenos resulta en la estabilización del receptor y lo protege de una rápida degradación proteolítica. El complejo de andrógeno y receptor de andrógeno se transporta al núcleo, donde regula la expresión de genes sensibles a los andrógenos mediante la unión a sus elementos de ADN de respuesta a andrógenos en la región promotora de dichos genes sensibles a los andrógenos (D.J. Lamb et al. Vitam. Horm. 2001, 62, 199-230). US20040102360 divulga derivados de triazolo [3,4-a] ftalazina para el tratamiento del cáncer de próstata.

40 Actualmente es consabido que la mayoría de los tumores resistentes a la castración poseen un receptor de andrógenos funcional, que con frecuencia muta o se amplifica. Las mutaciones del receptor surgen en aproximadamente 25-30% de los pacientes tratados con antagonistas y pueden conducir a un receptor promiscuo que reconoce los antagonistas de andrógenos como agonistas o que es estimulado por otros esteroides tales como glucocorticoides. La amplificación y sobreexpresión génica del receptor de andrógenos es un hallazgo común en cánceres resistentes a la castración y conduce a la hipersensibilidad a los bajos niveles de andrógenos. A nivel preclínico, el receptor se sobreexpresa a menudo en modelos in vitro e in vivo de cáncer de próstata resistente a la castración. La sobreexpresión del receptor puede convertir líneas sensibles a hormonas en refractarias de hormonas, y la remoción del receptor de andrógenos utilizando ARNsi evita el crecimiento de un modelo de xenoinjerto independiente de andrógenos, datos que confirman el papel fundamental que este receptor tiene en el paso de la enfermedad dependiente de andrógenos a resistente a andrógenos (B.J. Feldman; D. Feldman., Nat Rev Cancer, 2001, 1, 34-45; Chen et al, Curr Opin Pharmacol., 2008, 8, 440-8).

50 La identificación de antiandrógenos que inhiban no solamente la forma natural del receptor de andrógenos, sino también sus formas mutadas y, por lo tanto, alteren la molécula receptora para que se vuelva inestable, sería muy útil en el tratamiento de tumores de próstata en varias etapas de crecimiento. Dichos compuestos podrían inhibir la recurrencia del crecimiento tumoral o al menos prolongar el intervalo libre de la enfermedad. En el caso de los receptores de estrógenos, se han identificado ligandos que desestabilizan el receptor y conducen a una reducción del contenido de receptor tanto in vitro como in vivo (S. Dauvois et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 4037-41; R.A. McClelland et al. Eur. J. Cancer, 1996, 32A, 413-416). En el caso del receptor de andrógenos, en el documento WO 2009/081197 se han descrito distintos derivados bicíclicos capaces de inducir la regulación celular hacia abajo del receptor de andrógenos in vitro.

En la presente se describen otros derivados bicíclicos adicionales capaces de inducir la regulación celular hacia abajo del receptor de andrógenos. De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 (I)

en donde

R<sup>1</sup> representa haloalquiloC<sub>1-4</sub>;

k representa 0, 1 o 2;

n y p independientemente representan 1 o 2;

10 Y representa N, C, CH o COH;

— representa un enlace simple cuando Y es N, CH o COH;

— representa un enlace doble cuando Y es C, L<sup>1</sup> es un enlace directo y J es indolilo o pirrolopiridinilo;

L<sup>1</sup> representa un enlace directo, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>v</sub>-O-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>v</sub>-, -N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

-S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representan hidrógeno o metilo;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo;

q, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representa 0, 1, 2, 3 o 4;

t representa 1, 2 o 3;

v, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representa 0, 1 o 2;

20 J representa:

- arilo;

- cicloalquiloC<sub>3-6</sub>;

- un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S;

25 - un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S; o

- un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S;

L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-S(O)<sub>2</sub>-,



## ES 2 427 917 T3

L<sup>1</sup> representa un enlace directo,  $-(CR^3R^4)_t-$ ,  $-(CR^3R^4)_v-O-(CR^3R^4)_v-$ ,  $-N(R^5)-(CH_2)_q-$ ,

$-S-$ ,  $-S(O)-$  o  $-S(O)_2-$ ;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representan hidrógeno o metilo;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo;

5 q, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representa 0, 1, 2 o 3;

t representa 1, 2 o 3;

v, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representa 0, 1 o 2;

J representa:

- arilo;

10 - cicloalquiloC<sub>3-6</sub>;

- un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S;

- un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S; o

15 - un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S;

L<sup>2</sup> representa un enlace directo,  $-(CR^3R^4)_t-$ ,  $-C(O)N(R^5)-(CH_2)_q-$ ,  $-C(O)N(R^5)-(CH_2)_q-S(O)_2-$ ,  $-NR^5C(O)-(CH_2)_q-$ ,  $-C(O)-(CH_2)_q-$ ,  $-O-(CH_2)_q-$ ,  $-O-(CR^3R^4)_q-NR^5-(CH_2)_q-$ ,

$-O-(CR^3R^4)_q-C(O)NR^5-(CH_2)_q-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  o  $-S(O)_2-$ ;

20 R<sup>2</sup> representa:

- halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>, carboxi, alcoxiC<sub>1-6</sub>, ciano, oxo, fluoroalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, N-alquilC<sub>1-4</sub>amino o N,N-di-alquilC<sub>1-4</sub>amino;

- arilo, en donde el anillo arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>;

25 - un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>;

- un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclico que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>; o

30 - un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>;

35 R<sup>6</sup> representa amino, halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>, alcaniloC<sub>2-6</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, carboxi, ciano, oxo, fluoroalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, alquilC<sub>1-6</sub>sulfanilo, alquilC<sub>1-6</sub>sulfino, alquilC<sub>1-6</sub>sulfonilo, N-alquilC<sub>1-4</sub>amino, N,N-di-alquilC<sub>1-4</sub>amino o  $-C(O)NR^7R^8$  en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> independientemente representan hidrógeno o metilo; y

r representa 0, 1, 2 o 3.

Se comprenderá que cualquier grupo  $-L^2-R^2$  adecuado de Fórmula (I) puede enlazarse a cualquier átomo disponible del grupo J y que R<sup>2</sup> puede unirse al grupo J mediante cualquier enlazante adecuado que se seleccione de L<sup>2</sup>.

Se comprenderá que, en la medida en que algunos de los compuestos de Fórmula I definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que presente la actividad mencionada anteriormente. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. De forma similar, la actividad mencionada anteriormente puede evaluarse utilizando las técnicas de laboratorio convencionales.

Se comprenderá que ciertos compuestos de Fórmula I definidos anteriormente pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. En particular, el tautomerismo puede afectar cualquier grupo heterocíclico que tenga 1 o 2 sustituyentes oxo. Se comprenderá que la presente invención incluye en su definición cualquier forma tautomérica, o una mezcla de las mismas, que presente actividad de ligando del receptor de andrógenos y no se limita a ninguna de las formas tautoméricas utilizadas en las figuras de las fórmulas o designadas en los Ejemplos.

Se comprenderá que ciertos compuestos de Fórmula (I) mencionados anteriormente pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, tal como, por ejemplo, formas hidratadas. Se comprenderá que la presente invención abarca todas las formas solvatadas que posean actividad de ligando del receptor de andrógenos. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en una forma solvatada. En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en una forma hidratada.

También se comprenderá que ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en forma cristalina y exhibir polimorfismo. La presente invención abarca todas las formas polimórficas que presenten actividad de ligando del receptor de andrógenos. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma cristalina.

El término "halo" se usa en la presente para denotar fluoro, cloro, bromo y yodo.

Un grupo oxo, cuando está enlazado a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema base. De esta forma, si un grupo  $\text{CH}_2$  está sustituido por oxo, es decir mediante un átomo de oxígeno doblemente enlazado, se convierte en un grupo CO.

El término "alquilo $\text{C}_{1-6}$ " significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud que puede ser de cadena recta o ramificada. Sin embargo referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente y referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como terc-butilo son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_{1-6}$ " incluye, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo, hexilo y isohexilo. El término "alquil $\text{C}_{1-4}$ " debe interpretarse del mismo modo.

El término "alqueno $\text{C}_{2-4}$ " significa una cadena insaturada de carbonos de 2 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, con al menos un enlace doble carbono a carbono. Sin embargo referencias a grupos alqueno individuales tales como "propeno" son específicas para la versión de cadena recta solamente y referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como isopropeno son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "alqueno $\text{C}_{2-4}$ " incluye, a modo no taxativo, etenilo, propeno, isopropeno y buteno.

El término "alquino $\text{C}_{2-4}$ " significa una cadena insaturada de carbonos de 2 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, con al menos un enlace triple carbono a carbono. Por ejemplo, "alquino $\text{C}_{2-4}$ " incluye, a modo no taxativo, etinilo, propinilo y butinilo.

El término "cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$ " significa un anillo de carbono monocíclico de 3 a 6 miembros saturado. Por ejemplo "cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$ " incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "fluoroalquilo $\text{C}_{1-6}$ " significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud que puede ser de cadena recta o ramificada en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo $\text{C}_{1-6}$ " incluye, a modo no taxativo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluoroisopropilo, fluorobutilo, fluoroisobutilo, fluoro-terc-butilo, fluoropentilo, fluoroisopentilo, fluoroheptilo, fluoroisohexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluoroheptilo. El término "fluoroalquilo $\text{C}_{1-4}$ " debe interpretarse de la misma manera.

El término " $\text{C}_{1-6}$  alcoxi" significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, unida a oxígeno. Por ejemplo, " $\text{C}_{1-6}$  alcoxi" incluye, a modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

- El término “alcanoiloC<sub>2-6</sub>” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 5 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta, ramificado o cíclico, unido a carbonilo. Por ejemplo, “alcanoiloC<sub>2-6</sub>” incluye, a modo no taxativo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, ciclopropilcarbonilo y ciclobutilcarbonilo.
- 5 El término “alcoxiC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, unido mediante oxígeno a otra cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada. Por ejemplo, “alcoxiC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>” incluye, a modo no taxativo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, propoxietilo y butoxipropilo.
- 10 El término “hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, en donde uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo. Por ejemplo “hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>” incluye, a modo no taxativo, hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo, 4-hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo e hidroxioisohexilo.
- 15 El término “alquilC<sub>1-6</sub>sulfanilo” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, unido a azufre. Por ejemplo, “alquilC<sub>1-6</sub>sulfanilo” incluye, a modo no taxativo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, terc-butilsulfanilo, pentilsulfanilo y hexilsulfanilo.
- El término “C<sub>1-6</sub>alquilsulfinito” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, unido a sulfóxido. Por ejemplo, “C<sub>1-6</sub>alquilsulfinito” incluye, a modo no taxativo, metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito, isopropilsulfinito, butilsulfinito, isobutilsulfinito, terc-butilsulfinito, pentilsulfinito y hexilsulfinito.
- 20 El término “C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, unida a dióxido de azufre. Por ejemplo, “C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo” incluye, a modo no taxativo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.
- 25 El término “N-alquilC<sub>1-4</sub>amino” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, unido a un grupo amino secundario. Por ejemplo, “N-alquilC<sub>1-4</sub>amino” incluye, a modo no taxativo, metilamino, etilamino, propilamino y butilamino.
- 30 El término “N,N-di-alquilC<sub>1-4</sub>amino” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena recta o ramificada, unida a un grupo amino terciario, que a su vez está unido a una cadena de carbonos saturada adicional de la misma longitud. Por ejemplo, “N,N-di-alquilC<sub>1-4</sub>amino” incluye, a modo no taxativo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino y N,N-dibutilamino.
- El término “haloalquiloC<sub>1-4</sub>” significa una cadena de carbonos saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud que puede ser de cadena recta o ramificada en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de halo. Por ejemplo, “haloalquiloC<sub>1-4</sub>” incluye, a modo no taxativo, difluorometilo, trifluorometilo, cloro(difluoro)metilo, difluoroetilo y difluoropropilo.
- 35 El término “arilo” significa fenilo o naftilo.
- A menos que se indique de otra forma, la expresión “anillo heteroarilo monocíclico” significa un anillo monocíclico totalmente insaturado y/o aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, unidos mediante átomos de carbono del anillo o átomos de nitrógeno del anillo en donde un enlace desde un nitrógeno es posible, por ejemplo no es posible un enlace al nitrógeno de un anillo de piridina, pero un enlace es posible a través del 1-nitrógeno de un anillo de pirazol. Ejemplos de anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen, a modo no taxativo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo y tiofenilo.
- 40 A menos que se indique de otra forma, la expresión “sistema de anillos heteroarilo bicíclico” significa un sistema de anillos bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros, totalmente insaturado y/o aromático que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, unido mediante átomos de carbono del anillo o átomos de nitrógeno del anillo en donde se permite un enlace desde un nitrógeno, o un sistema de anillos bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros en donde solamente un anillo está totalmente saturado y/o es aromático y que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 45 Ejemplos de sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos 5/6 y 6/6 incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, benziofenilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo y
- 50

naftiridinilo. Esta definición comprende además anillos que contienen azufre en donde el átomo de azufre se ha oxidado para formar un grupo S(O) o S(O<sub>2</sub>).

5 A menos que se indique de otra forma, la expresión "anillo heterocíclico" significa un anillo monocíclico totalmente saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno o azufre unidos a través de átomos de carbono del anillo o átomos de nitrógeno del anillo. Ejemplos de anillos heterocíclicos de 4, 5, 6 o 7 miembros incluyen, a modo no taxativo, azetidínico, tetrahidrofuranilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tiazolidínico, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo y azepanilo. Esta definición comprende, además, anillos que contienen azufre en donde el átomo de azufre se ha oxidado para formar un grupo S(O) o S(O<sub>2</sub>).

10 En realizaciones adicionales del primer aspecto de la presente invención, cada una de las siguientes definiciones de J, Y, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, n, p, k y r en los párrafos (1) a (73) más adelante en la presente puede utilizarse individualmente o en combinación con una o más de las otras definiciones siguientes para limitar la definición más amplia de la fórmula (I). Por ejemplo, el experto entenderá que los párrafos (4), (11), (21), (24) y (35) pueden combinarse para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> representa trifluorometilo, Y representa CH, L<sup>1</sup> representa un enlace directo, J representa fenilo y L<sup>2</sup> representa -O-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>-. De forma similar, los párrafos (4), (11), (21) (31), (35) y (55) pueden combinarse para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> representa trifluorometilo, Y representa CH, L<sup>1</sup> representa un enlace directo, J representa fenilo y L<sup>2</sup> está enlazado en la posición para del anillo fenilo con relación al enlace L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> representa -O-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>- y R<sup>2</sup> representa piperidinilo o piperazinilo  
15  
20 opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>.

(1) R<sup>1</sup> representa difluorometilo, trifluorometilo, cloro(difluoro)metilo, difluoroetilo o difluoropropilo;

1. (2) R<sup>1</sup> representa difluorometilo, trifluorometilo o cloro(difluoro)metilo;

2. (3) R<sup>1</sup> representa difluorometilo

3. (4) R<sup>1</sup> representa trifluorometilo;

25 4. (5) R<sup>1</sup> representa cloro(difluoro)metilo;

5. (6) Y representa N, CH o COH;

6. (7) Y representa C, CH o COH;

7. (8) Y representa CH o COH;

8. (9) Y representa C;

30 9. (10) Y representa N;

10. (11) Y representa CH;

11. (12) Y representa COH;

12. (13) k representa 0;

13. (14) k representa 1;

35 14. (15) k representa 2;

15. (16) n y p representan 2;

16. (17) n representa 1 y p representa 2;

17. (18) n y p representan 1;

18. (19) L<sup>1</sup> representa un enlace directo o -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-;

40 19. (20) L<sup>1</sup> representa un enlace directo, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-;



20. (21) L<sup>1</sup> representa un enlace directo;
21. (22) L<sup>1</sup> representa -CH<sub>2</sub>-;
22. (23) J representa fenilo, piridinilo, indolilo o pirrolopiridinilo;
23. (24) J representa fenilo;
- 5 24. (25) J representa indolilo;
25. (26) J representa indol-3-ilo;
26. (27) J representa piridinilo;
27. (28) J representa piridin-3-ilo;
28. (29) J representa pirrolopiridinilo;
- 10 29. (30) J representa pirrolopiridin-3-ilo;
30. (31) J representa fenilo y L<sup>2</sup> está enlazado en la posición para del anillo fenilo con respecto al enlace L<sup>1</sup>;
31. (32) L<sup>2</sup> representa un enlace directo;
32. (33) L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>- u -O-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>q</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;
33. (34) L<sup>2</sup> representa un enlace directo;
- 15 34. (35) L<sup>2</sup> representa -O-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>-;
35. (36) L<sup>2</sup> representa -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;
36. (37) L<sup>2</sup> representa -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;
37. (38) L<sup>2</sup> representa -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;
38. (39) L<sup>2</sup> representa -O-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>q</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;
- 20 39. (40) q representa 0, 1, 2 o 3;
40. (41) q representa 3;
41. (42) q representa 2;
42. (43) q representa 1;
43. (44) q representa 0;
- 25 44. (45) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno;
45. (46) R<sup>5</sup> representa hidrógeno;
46. (47) R<sup>5</sup> representa metilo;
47. (48) R<sup>2</sup> representa halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>, carboxi, alcoxiC<sub>1-6</sub>, ciano, oxo, fluoroalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxi, amino, N-alquilC<sub>1-4</sub>amino o N,N-di-alquilC<sub>1-4</sub>amino;
- 30 48. (49) R<sup>2</sup> representa halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>, ciano, fluoroalquiloC<sub>1-6</sub> o hidroxi;
49. (50) R<sup>2</sup> representa fluoro, cloro, metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, ciano o hidroxi;

50. (51)  $R^2$  representa fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometil o ciano;
51. (52)  $R^2$  representa metilo, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo;
52. (53)  $R^2$  representa un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
53. (54)  $R^2$  representa un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico que comprende 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
54. (55)  $R^2$  representa piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
55. (56)  $R^2$  representa piperidinilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
56. (57)  $R^2$  representa piperazinilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
57. (58)  $R^2$  representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclico que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
58. (59)  $R^2$  representa un anillo heteroarilo de 5 miembros monocíclico que comprende 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
59. (60)  $R^2$  representa pirazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;
60. (61) r representa 0, 1 o 2;
61. (62) r representa 0 o 1;
62. (63) r representa 0;
63. (64) r representa 1;
64. (65) r representa 2;
65. (66) r representa 3;
66. (67)  $R^6$  representa alquilo $C_{1-6}$ , cicloalquilo $C_{3-6}$ , alcanilo $C_{2-6}$ , fluoroalquilo $C_{1-6}$ , alquil $C_{1-6}$ sulfonilo u oxo;
67. (68)  $R^6$  representa metilo, etilo, ciclopropilo, acetilo, pentanoilo, ciclopropilcarbonilo, metilsulfonilo, trifluorometilo u oxo;
68. (69)  $R^6$  representa metilo;
69. (70)  $R^6$  representa acetilo;
70. (71)  $R^6$  representa oxetan-3-ilcarbonilo;
71. (72)  $R^9$  y  $R^{10}$ , de forma idéntica o diferente en cada aparición, representan hidrógeno o metilo;
72. (73)  $R^9$  y  $R^{10}$  representan hidrógeno.
- Los nuevos compuestos particulares de Fórmula (I) incluyen, a modo no taxativo, los siguientes compuestos:
- 6-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

- 6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 5 6-[4-(3-clorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 3-(trifluorometil)-6-{4-[3-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-[2-(difluorometil)-5-fluorobencil]piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(1H-indol-3-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 10 6-[4-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 3-({4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il}metil)-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 4-(4-fluorofenil)-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol;
- 6-(4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 15 6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;
- N,N*-dimetil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;
- 20 N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;
- N-butil-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;
- N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)butanamida;
- 25 N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)butanamida;
- 6-(4-{4-[2-(4-pentanoilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(4-{2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 30 6-(4-{4-[3-(4-pentanoilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(4-{3-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[3-(4-pentanoilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

- 6-[4-(4-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}fenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(4-pentanoilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 5 6-[4-(4-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol;
- 1-metil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;
- 10 6-(4-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 3-(trifluorometil)-6-[4-(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etoxi}fenil)piperazin-1-il]-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 15 6-(4-{4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 3-(trifluorometil)-6-[4-(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol;
- 20 1-etil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;
- 1-ciclopropil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;
- 6-(4-{4-[2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- (3R)-1,3-dimetil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;
- 25 (3S)-1,3-dimetil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;
- 6-[4-(4-{2-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 30 6-[4-(4-{2-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- (R)-6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- (S)-6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;
- 35 (R) 1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico, maleico, naftaleno-1,5-disulfónico, tolueno-4-sulfónico o fumárico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula (I) que es suficientemente ácida, por ejemplo o sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina.

En una realización de la invención, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), en donde la sal es una sal de adición de ácido con un ácido orgánico que se selecciona de ácido maleico, naftaleno-1,5-disulfónico, tolueno-4-sulfónico y fumárico.

En una realización de la invención, se proporciona una forma amorfa de 6-[4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil-1-piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

Tal como se indica anteriormente en la presente, ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en forma cristalina y exhibir polimorfismo. De acuerdo con la presente invención se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $4,9^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $18,4^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $4,9^\circ$  y  $18,4^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $4,9$ ,  $6,1$ ,  $7,5$ ,  $12,2$ ,  $13,5$ ,  $16,6$ ,  $18,4$ ,  $19,8$ ,  $20,0$  y  $24,6^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura A cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .

Tal como se indica anteriormente en la presente, ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en una forma solvatada. De acuerdo con la presente invención se proporciona una forma solvatada de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $4,1^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $20,5^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .

- 5 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $4,1^\circ$  y  $20,5^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 10 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $4,1, 8,2, 12,1, 16,7, 17,8, 18,2, 18,7, 19,0, 20,5$  y  $24,6^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura B cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .
- 15 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.
- En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $4,7^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 20 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $9,5^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 25 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $4,7$  y  $9,5^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 30 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $4,7, 9,5, 12,0, 14,3, 17,4, 18,8, 19,0, 21,7, 22,5$  y  $22,7^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 35 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura C cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .
- Tal como se indica anteriormente en la presente, ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en una forma solvatada, por ejemplo una forma hidratada. De acuerdo con la presente invención se proporciona una Forma hidratada de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.
- 40 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $17,8^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 45 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $8,9^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 50 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $17,8^\circ$  y

8,9° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos 0,5° 2θ.

5 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores 2θ de aproximadamente 4,8, 8,9, 15,5, 17,8, 19,0, 19,7, 21,6, 22,0, 22,3 y 23,9° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos 0,5° 2θ.

10 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura D cuando se midió utilizando radiación CuKa.

15 Tal como se indica anteriormente en la presente, ciertos compuestos de Fórmula (I) may Forma sal de adición de ácidos. En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor 2θ de aproximadamente 19,8° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos 0,5° 2θ.

20 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor 2θ de aproximadamente 19,4° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos 0,5° 2θ.

25 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores 2θ de aproximadamente 19,8° y 19,4° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos 0,5° 2θ.

30 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores 2θ de aproximadamente 8,7, 9,4, 11,9, 13,8, 18,9, 19,4, 19,8, 20,3, 21,3 y 22,4° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos 0,5° 2θ.

En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura K cuando se midió utilizando radiación CuKa.

35 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor 2θ de aproximadamente 23,1° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos 0,5° 2θ.

40 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor 2θ de aproximadamente 17,5° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos 0,5° 2θ.

45 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores 2θ de aproximadamente 23,1° y 17,5° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos 0,5° 2θ.

50 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores 2θ de aproximadamente 6,5, 12,8, 13,6, 14,9, 17,5, 20,1, 21,9, 22,1, 23,1 y 23,5° cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos 0,5° 2θ.

- En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura M cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- 5 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $20,3^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 10 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $22,0^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 15 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $20,3^\circ$  y  $22,0^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 20 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $11,9, 13,5, 16,8, 19,4, 19,6, 20,3, 22, 24,9, 26,5$  y  $27,2^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 25 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura O cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- 30 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor  $2\theta$  de aproximadamente  $20,4^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dicho valor puede ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 35 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $20,4^\circ$  y  $21,1^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 40 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en valores  $2\theta$  de aproximadamente  $9,4, 15,2, 17,9, 18,5, 19,9, 20,4, 21,1, 21,9, 23,7$  y  $24,3^\circ$  cuando se midió utilizando radiación CuKa, más particularmente en donde dichos valores pueden ser más menos  $0,5^\circ 2\theta$ .
- 45 En una realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura Q cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- 50 Cuando se establece que la presente invención se refiere a una forma cristalina el grado de cristalinidad es convenientemente mayor que aproximadamente 60%, más convenientemente mayor que aproximadamente 80%, preferiblemente mayor que aproximadamente 90% y más preferiblemente mayor que aproximadamente 95%. Más preferiblemente el grado de cristalinidad es mayor que aproximadamente 98%.



Se comprenderá que los valores de 2-theta del patrón de difracción de polvo de rayos X pueden variar levemente de una máquina a otra o de una muestra a otra y, por lo tanto, los valores citados no deben considerarse como absolutos.

Se reconoce en la materia que un patrón de difracción de polvo de rayos X puede obtenerse con uno o más errores de medición, dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de la muestra o la máquina utilizados).

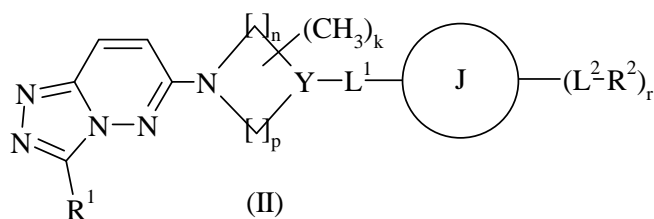
En particular, se sabe que en general las intensidades en un patrón de difracción de polvo de rayos X pueden fluctuar, dependiendo de las condiciones de medición y la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de la difracción de polvo de rayos X entenderán que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra que se somete al ensayo y con el tipo y las propiedades del instrumento utilizado. El experto también entenderá que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura exacta a la cual se coloca la muestra en el difractómetro y por la calibración a cero del difractómetro. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, un experto en la técnica entenderá que los datos de los patrones de difracción presentados en la presente no se deben interpretar como absolutos y cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de polvo sustancialmente idéntico a los descritos en la presente estará dentro del alcance de la presente descripción (para más información, remítase a 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' de Jenkins, R & Snyder, R.L., John Wiley & Sons, 1996).

En general, un error de medición en un ángulo de difracción en un difractograma de polvo de rayos X es de aproximadamente más menos  $0,5^\circ$  2-theta y dicho grado de error de medición debería tomarse en cuenta al considerarse los patrones de difracción de polvo de rayos X en las Figuras A, B, C, D, I, K, M, o y Q y al leerse las Tablas A, B, C, D, E, F, G, H y I. Más aun, debe entenderse que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferida). La orientación preferida se produce cuando hay una tendencia de la morfología (forma) del cristal a exhibir una orientación particular tal como acicular (con forma de aguja), lo que resulta en una orientación no aleatoria de los cristales cuando se toman como muestras para el análisis de XRPD. Esto puede resultar en diferencias en la intensidad relativa de los picos.

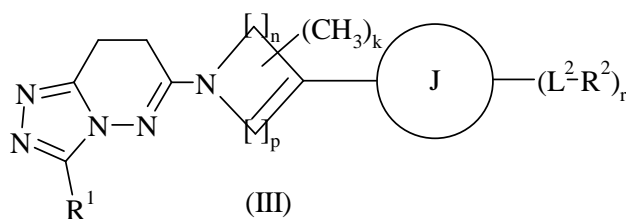
#### 25 **Preparación de los compuestos de Fórmula (I)**

Ciertos procesos para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) se proporcionan como una característica adicional de la invención. De esta forma, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un proceso (a), (b), (c), (d), (e) o (f) en donde, a menos que se defina de otra forma, las variables son tal como se definen anteriormente en la presente para compuestos de Fórmula (I):

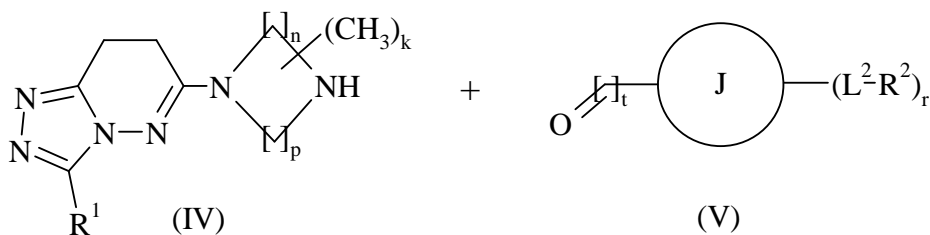
(a) cuando Y en la Fórmula (I) es N, CH o COH, reducción de un compuesto de Fórmula (II):



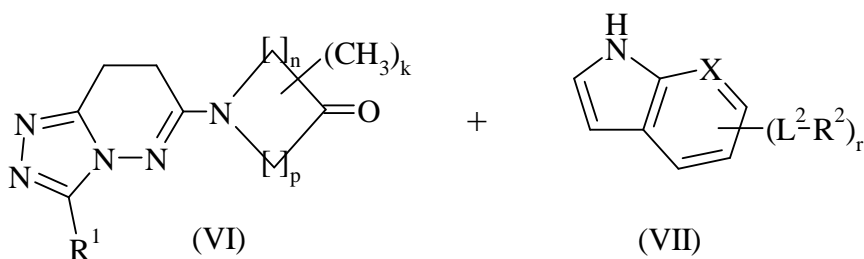
(b) cuando Y en la Fórmula (I) es CH y  $L^1$  es un enlace directo, reducción de un compuesto de Fórmula (III):



35 (c) cuando Y en la Fórmula (I) es N y  $L^1$  es  $-(CH_2)_t-$ , reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (V): o



(d) cuando Y en la Fórmula (I) es C,  $\overset{\text{-----}}{\parallel}$  representa un enlace doble, L<sup>1</sup> es un enlace directo y J es indolilo o pirrolopiridinilo, reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de Fórmula (VII) en donde X representa CH o N:

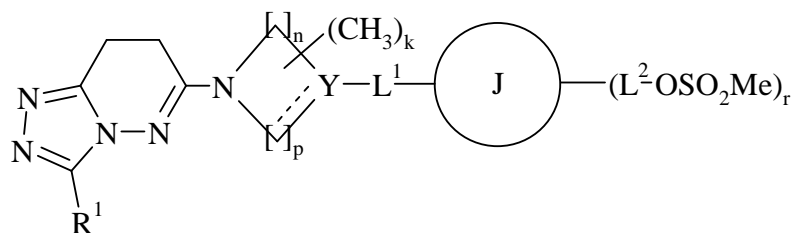


5

(e) cuando R<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>, L<sup>2</sup> es un enlace directo, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>r</sub>-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

10 -NR<sup>5</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -O-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>-, -O-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, o

-O-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>q</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- y q es 2, 3 o 4, reacción de un compuesto de Fórmula (XVIII) con un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>:



15

(f) cuando R<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>;

20 L<sup>2</sup> es -O-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>-; y

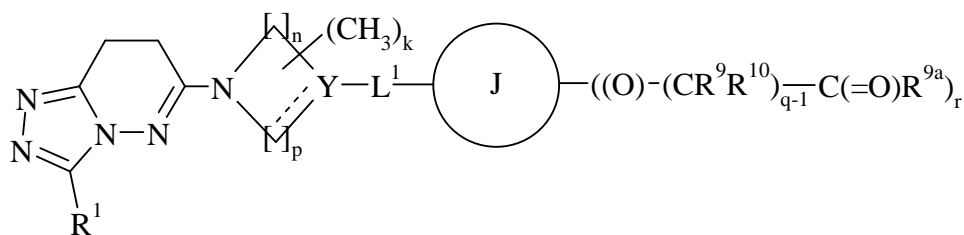
q es 2, 3, o 4;

en donde la aparición final de -CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>- representa -CHR<sup>9a</sup>-; y

en donde R<sup>9a</sup> representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o metoximetilo;

25 reacción de un compuesto de un compuesto de Fórmula (XIX) con un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan

independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup>:



(XIX)

5 y luego, si es necesario:

(i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

(ii) eliminar todo grupo protector;

(iii) separar una mezcla racémica en enantiómeros separados;

(iv) preparar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

10 (v) preparar una forma cristalina del mismo.

Las condiciones de reacción específicas para los procesos (a) a (f) anteriores son como se describen a continuación:

15 Procesos (a) y (b) – los compuestos de Fórmula (II) y (III) pueden reducirse en presencia de un catalizador de metal adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono, formiato de amonio y un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, mediante calentamiento a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 a 100°C, más adecuadamente aproximadamente 78°C.

Proceso (c) – los compuestos de Fórmula (IV) pueden hacerse reaccionar con compuestos de Fórmula (V) en presencia de un agente de reducción adecuado, por ejemplo (Polistirilmetil)trimetilamonio cianoborohidruro, un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, un ácido adecuado, por ejemplo ácido acético y a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 a 50°C, más adecuadamente a aproximadamente temperatura ambiente.

20 Proceso (d) – los compuestos de Fórmula (VI) pueden hacerse reaccionar con compuestos de Fórmula (VII) en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de potasio, un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 a 100°C, más adecuadamente aproximadamente 65°C.

25 Proceso (e) – los compuestos de Fórmula (XVIII) pueden hacerse reaccionar con un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup> en presencia de una base, por ejemplo DIPEA, un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 a 100°C, más adecuadamente aproximadamente 20°C.

30 Proceso (f) – los compuestos de Fórmula (XIX) pueden hacerse reaccionar con un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R<sup>6</sup> en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo ácido acético, un agente de reducción adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador adecuado, por ejemplo MgSO<sub>4</sub>, un disolvente adecuado, por ejemplo THF, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 a 50°C, más adecuadamente a aproximadamente temperatura ambiente.

35 Un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I) puede comprender convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I) utilizando reacciones químicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar otro compuesto de la invención. De forma similar, un proceso para la preparación de compuestos precursores de Fórmula (II) puede comprender convertir un compuesto de Fórmula (II) en otro compuesto de Fórmula (II). Las conversiones químicas de este tipo son bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden

40 incluir interconversiones de grupos funcionales tales como hidrólisis, hidrogenación, hidrogenólisis, oxidación o

reducción y/o funcionalización adicional mediante reacciones convencionales tales como acoplamiento catalizado por metal o amida, o reacciones de desplazamiento nucleofílico. Ejemplos de dichas conversiones se describen, por ejemplo, en *Comprehensive Organic Chemistry*, Volumen 2, p3, D. Barton y D. Ollis Eds, Pergamon, 1979, *Comprehensive Functional Group Transformations*, A. R. Katritzky, O. Met-Cohn y C.W. Rees Eds., Pergamon, 1995 y por varios autores en *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*, Verlag Chemie, distintos años y sus referencias.

Un proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (I) en forma de un solo enantiómero puede comprender separar un compuesto racémico de la invención en enantiómeros separados.

Ejemplos de métodos adecuados para separar los enantiómeros de un compuesto racémico son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral adecuada; o conversión de una mezcla racémica en derivados diastereoméricos, separación de la mezcla de derivados diastereoméricos en dos diastereómeros simples y regeneración de un solo enantiómero separado de cada diastereómero simple separado; o reacción química selectiva de uno de los enantiómeros de un compuesto racémico (resolución cinética) utilizando una reacción diastereoselectiva catalizada mediante una enzima o agente microbiológico.

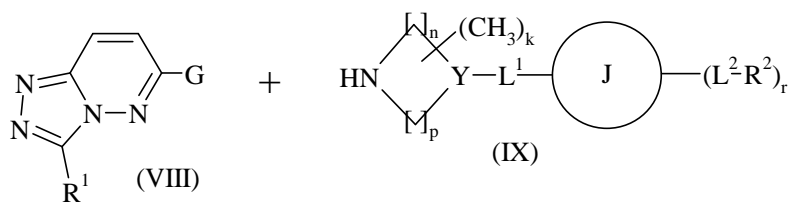
De forma alternativa, los compuestos de la invención en forma de un solo enantiómero pueden prepararse mediante la utilización de materiales de partida quirales para llevar a cabo uno de los procesos descritos en las secciones precedentes.

El experto en la técnica apreciará que puede ser necesario / deseable proteger a los grupos sensibles en los compuestos en algunos de los procesos/reacciones mencionados en la presente. Los expertos en la técnica saben las instancias en donde la protección se vuelve necesaria / deseable y los métodos adecuados para proporcionar dicha protección. Los grupos protectores convencionales pueden utilizarse de acuerdo con la práctica estándar (ver P.G.M. Wuts y T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley and Sons, 2002). De esta forma, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo será deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

Cualquier grupo protector utilizado en los procesos descritos en la presente en general pueden seleccionarse de cualquier grupo descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como apropiado para la protección del grupo en cuestión y puede introducirse mediante métodos convencionales. Los grupos protectores pueden retirarse mediante cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, siendo dichos métodos seleccionados de forma tal de eliminar el grupo protector afectando lo menos posible los grupos del resto de la molécula.

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

Los compuestos precursores de Fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII), en donde G es un grupo adecuado saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro, con un compuesto de Fórmula (IX), en donde todas las otras variables son tal como se definen anteriormente en la presente para compuestos de Fórmula (I) a menos que se defina de otra forma:

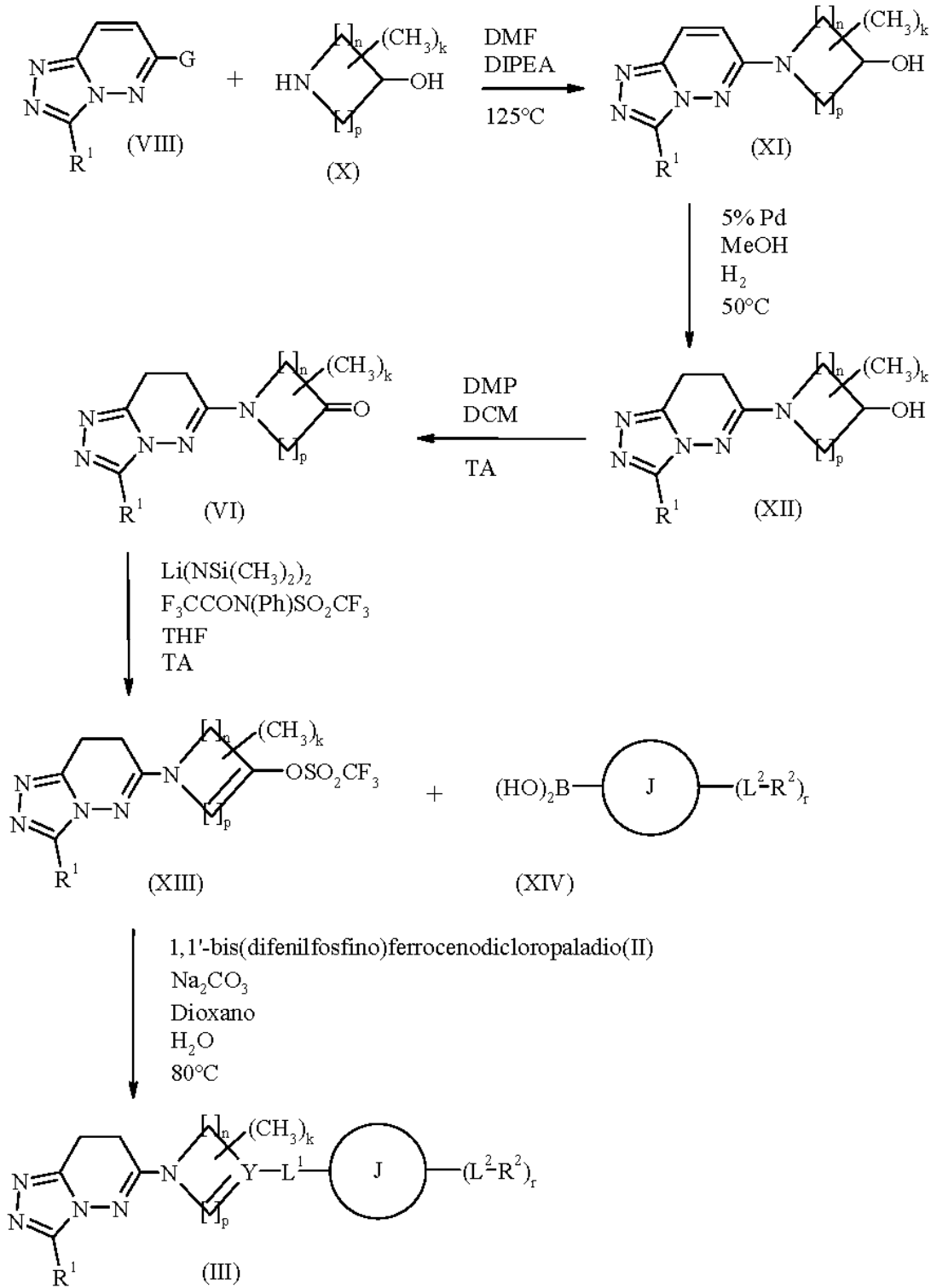


y luego, si es necesario:

- (i) convertir un compuesto de Fórmula (II) en otro compuesto de Fórmula (II);
- (ii) eliminar todo grupo protector; y/o
- (iii) separar una mezcla racémica en enantiómeros separados.

La reacción precedente puede llevarse a cabo mediante combinación de compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 25°C y 250°C, más particularmente entre 50°C y 150°C, en presencia de una base adecuada, por ejemplo diisopropiletilamina.

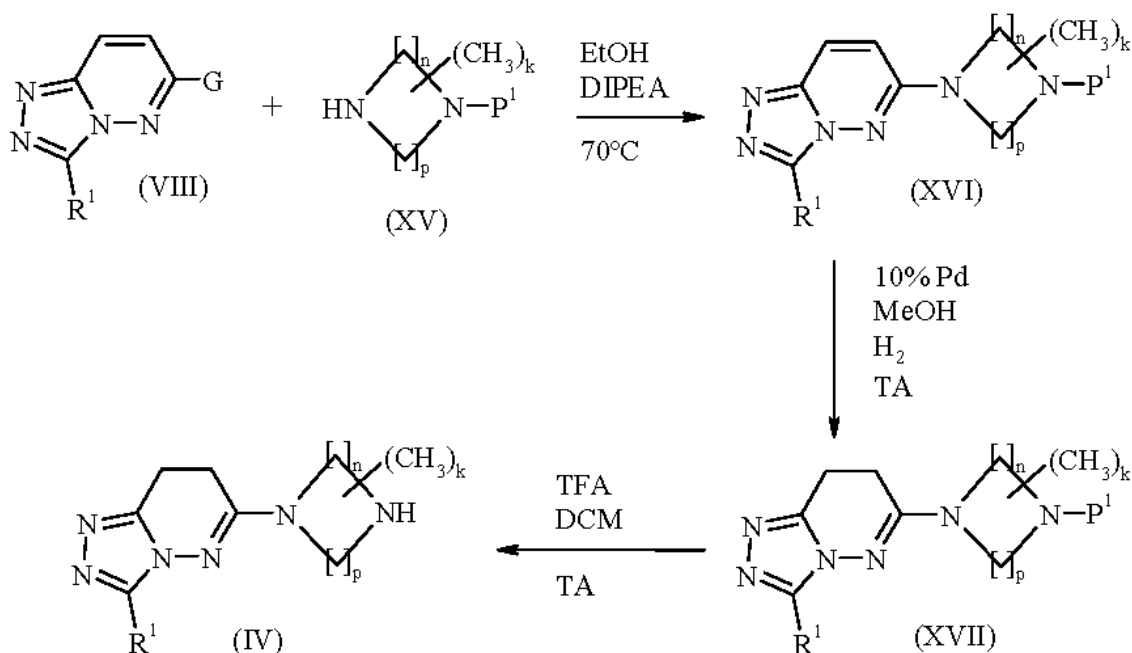
Los compuestos precusores de Fórmula (III) y (VI) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 que figura a continuación, en donde G es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo cloro, y todas las otras variables son tal como se definen anteriormente en la presente para compuestos de Fórmula (I):



5 Esquema 1

Los compuestos precusores de Fórmula (IV) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2 que figura a continuación, en donde G es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo cloro, P<sup>1</sup> representa un grupo

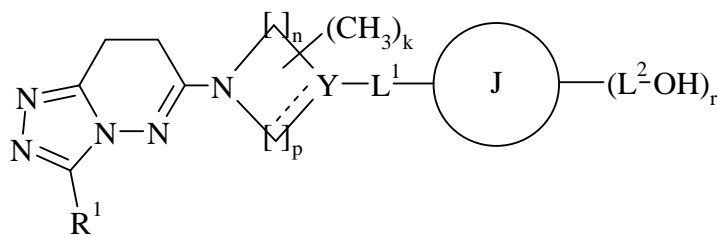
protector adecuado, por ejemplo *N*-*tert*-butoxicarbonilo, y todas las otras variables son tal como se definen anteriormente en la presente para compuestos de Fórmula (I):



Esquema 2

5 Los compuestos de Fórmula (XVIII) en donde  $L^2$  es un enlace directo,  $-(CR^3R^4)_r$ ,

$-C(O)N(R^5)-(CH_2)_q$ ,  $-NR^5C(O)-(CH_2)_q$ ,  $-C(O)-(CH_2)_q$ ,  $-O-(CR^9R^{10})_q$ ,  $-O-(CR^3R^4)_q-NR^5-(CH_2)_q$ , u  $-O-(CR^3R^4)_q-C(O)NR^5-(CH_2)_q$  y  $q$  es 2, 3 o 4 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XX):



(XX)

10 con una solución de cloruro de metanosulfonilo en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y a una temperatura adecuada, por ejemplo  $0^\circ C$  bajo nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (XIX), en donde  $L^2$  es  $-O-(CR^9R^{10})_q$ ,  $q$  es 2, 3, o 4, la aparición final de  $-CR^9R^{10}$ - representa  $-CHR^{9a}$ - y  $R^{9a}$  representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o metoximetilo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XX) con un compuesto de Fórmula  $Cl-(CR^9R^{10})_{q-1}-C(=O)R^{9a}$  en un disolvente adecuado, por ejemplo DMA, en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 a  $150^\circ C$ , más preferiblemente aproximadamente  $100^\circ C$ .

Los compuestos de Fórmula (VIII) pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidos métodos de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía química o análogos a los mismos, por ejemplo como se describe en W.L. Mosby, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 15 Parte 1 y Parte 2, *Systems with Bridgehead Nitrogen*, Interscience, 1961; R.N. Castle, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 27, *Condensed Pyridazines*, Wiley, 1973; y *Heterocyclic Chemistry*, Vol. 35, *Condensed Pyrazines*, G.W.H. Cheeseman y R.F. Cookson, Wiley, 1979 y sus referencias. En particular, los compuestos de Fórmula (VIII) en donde  $G$  representa cloro y  $R^1$  representa trifluorometilo pueden obtenerse como se describe en *Monatsh. Chem.* (1972) 103(6), 1591-603.

Los compuestos de las Fórmulas (V), (IX), (XIV) y (XX) pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidos métodos de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía química o análogos a los mismos, por ejemplo J.R. Malpasa, *Aliphatic and Cyclic Amines* en *Comprehensive Organic Chemistry*, Volumen 2, p3, D. Barton y D. Ollis Eds, Pergamon, 1979, J.M.J.Gladych y D. Hartley, *Polyfunctional Amines* en *Comprehensive Organic Chemistry*, Volumen 2, p61, D. Barton y D. Ollis Eds, Pergamon, 1979; *Houben-Weilo Methods of Organic Chemistry*, Vol E 23 e *Cyclic Compounds I* (1999) a Vol E 23 j *Cyclic Compounds VI* (2000) y sus referencias, y pueden modificarse según sea necesario mediante transformaciones de grupos funcionales bien conocidas por los expertos en la técnica incluyendo métodos de acuerdo con o análogos a los métodos descritos en la bibliografía química, por ejemplo *Comprehensive Functional Group Transformations*, A.R. Katritzky, O. Met-Cohn y C.W. Rees Eds., Pergamon, 1995 y sus referencias. Los compuestos de las Fórmulas (V) y (IX) también pueden prepararse mediante métodos de acuerdo con o análogos a los descritos en la presente para la preparación de Ejemplos de la presente invención.

Los compuestos de las Fórmulas (VII), (X) y (XV) se encuentran disponibles de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidos métodos de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía química o análogos a los mismos.

## 15 **Ensayos biológicos**

La capacidad de los compuestos de reducir la cantidad de receptores de andrógenos (AR) se evaluó en un ensayo de inmunofluorescencia basado en células utilizando la línea celular epitelial de próstata LNCaP.

### **a) Ensayo celular de regulación hacia abajo del receptor de andrógenos de LNCaP**

Este ensayo de punto final de inmunofluorescencia mide la capacidad de un compuesto de prueba de regular hacia abajo y reducir los niveles medidos del AR en la línea celular de carcinoma de próstata LNCaP (clon de LNCaP FGC (CRL-1740) obtenido de la American Type Culture Collection (ATCC)).

Se cultivaron células de LNCaP en medio de cultivo (sin rojo fenol del Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Código de Invitrogen No. 11835-063) que contenía L-Glutamina 2mM (Código de Invitrogen No. 25030-024) y 1%(v/v) de penicilina/estreptomina (10000 unidades/ml de penicilina y 10000 µg/ml de estreptomina utilizando penicilina G (sal de sodio) y sulfato de estreptomina: preparado en solución salina normal, Código de Invitrogen No. 15140122) y 10%(v/v) de suero bovino fetal (FBS)) en una incubadora de aire con 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Las células para el ensayo se cosecharon a partir de matraces de almacenamiento T175 mediante un lavado en PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4) (Código de Invitrogen No. 14190-094) y se cosecharon utilizando 5 ml de 1 x tripsina / ácido etilaminadiaminatetraacético (EDTA) (10 x tripsina-EDTA, 5,0 g/L tripsina, 2,0 g/L de EDTA•4Na y 8,5 g/L de NaCl, sin rojo fenol, Código de Invitrogen No. 15400-054) diluidos en solución de PBS. Se agregó un volumen de 5 ml de medio de cultivo a cada matraz (como se indicó anteriormente, excepto que se incluyó 5% (v/v) de FBS sin carbón (HyClone No. de Código SH30068.03) en lugar de 10% (v/v) de FBS). Las células se inyectaron con jeringa al menos dos veces utilizando una aguja estéril de calibre ancho 18G x 1,5" (1,2 x 40mm) y la densidad celular se midió utilizando un hemocitómetro. Las células se diluyeron adicionalmente en medio de cultivo más 5% (v/v) de FBS sin carbón y se cultivaron con una densidad de 6,5x10<sup>3</sup> células por pocillo (en 90ul) en placas transparentes negras para cultivo tisular tratadas de 96 pocillos (Packard, No. 6005182).

Los datos de las pruebas reportados en la presente se generaron utilizando dos métodos de preparación de compuestos y dosificación diferentes. En el método (1) se diluyó en series una solución concentrada de compuesto 10mM en 100% (v/v) de DMSO en etapas con aumentos del 400% en 100% (v/v) de DMSO utilizando una estación de trabajo Thermo Scientific Matrix SerialMate. Los compuestos diluidos luego se diluyeron adicionalmente 1 en 30 en medios de ensayo utilizando la Thermo Scientific Matrix PlateMate y una alícuota de 10µl de esta dilución se dosificó a las células manualmente utilizando una pipeta multicanal. En el método (2), comenzando con una solución concentrada de compuesto 10mM, se utilizó el Labcyte Echo 550 para generar un conjunto de respuesta a la concentración de compuesto diluido en 30µl de medio de ensayo. El Echo 550 es un aparato para manipular líquidos que utiliza tecnología acústica para realizar transferencias directas de microplaca a microplaca de soluciones de compuesto en DMSO. El sistema puede programarse para transferir volúmenes de hasta apenas 2,5 nL en múltiples incrementos entre microplacas y al hacerlo genera una dilución en serie de compuesto que luego se vuelven a llenar para normalizar la concentración de DMSO en todo el rango de dilución. Luego se dosifica a las células un volumen de 10µl de compuesto diluido utilizando una Thermo Scientific Matrix PlateMate.

Las placas se incubaron durante toda la noche a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Luego, los pocillos se dosificaron con compuesto preparado mediante uno de los 2 métodos precedentes y se incubaron adicionalmente durante 20-22 horas a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Las placas se fijaron mediante la adición de 20 µl de solución de formaldehído al 10% (v/v) (en PBS) a cada pocillo (conc. final de formaldehído = 1,67%(v/v)) y se dejaron a temperatura ambiente durante 10 mins. Esta solución de fijación se retiró y las células se lavaron con 250µl de PBS/0,05% (v/v) Tween 20 (PBST) utilizando una lavadora de placas automatizada. Este proceso se repitió dos veces más.

La inmunotinción se llevó a cabo a temperatura ambiente. Las células se permeabilizaron mediante la adición de 35 µl de PBS que contenía 0,5% Tween 20 y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de permeabilización se retiró y las células se lavaron con 250µl de PBST utilizando una lavadora de placas automatizada. Este proceso se repitió dos veces más. Se agregaron 35µl de solución de bloqueo (PBST con 3%(w/v) de leche descremada en polvo Marvel (Nestle)) a cada pocillo y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante un mínimo de 1 hora. Luego de la remoción de la solución de bloqueo con una lavadora de placas, se agregaron 35µl de anticuerpo monoclonal de AR anti-humano de ratón (clon AR441) (Immunogen – péptido sintético correspondiente a los aminoácidos 229-315 del AR humano acoplado a hemocianina de lapa californiana, DAKO, No. de Código M3562), diluido 1:500 en solución de bloqueo a cada pocillo y se incubó durante 1 hora. Luego, esta solución de anticuerpo primaria se retiró de los pocillos y luego se lavó 3 x 100µl PBST utilizando una lavadora de placas. Luego, se agregaron a cada pocillo 35µl de anticuerpo secundario IgG anti-ratón de cabra Alexa-Fluor 488 (Invitrogen, No. de Código A-11001), diluido 1:500 en solución de bloqueo. En lo sucesivo, siempre que fue posible, las placas se protegieron de la exposición a la luz. Las placas se incubaron durante 1 hora y luego la solución de anticuerpo secundario se retiró de los pocillos y luego se lavó 3 x 100ul PBST utilizando una lavadora de placas. Luego se agregaron 50µl de PBST a cada pocillo y las placas se cubrieron con un sello para placas negro y se almacenaron a 4°C antes de leerse. Las placas se leyeron dentro de las siguientes seis horas de completar la inmunotinción.

Se midió la señal fluorescente verde asociada al AR en cada pocillo utilizando una lectora Acumen Explorer HTS Reader (TTP Labtech Ltd., Cambridge). La emisión de fluorescencia asociada a AR puede detectarse a 530nm luego de una excitación a 488nm. El instrumento es un citómetro para microplacas de fluorescencia por barrido con láser que obtiene muestras de los pocillos a intervalos regulares y utiliza algoritmos umbral para identificar todas las intensidades fluorescentes por encima del fondo de la solución sin la necesidad de generar y analizar una imagen. Estos objetos fluorescentes pueden cuantificarse y proporcionar una medición de los niveles de AR en las células. Los datos de respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para realizar el análisis de ajuste de la curva. La regulación hacia abajo de los niveles de AR se expresaron como un valor de CI<sub>50</sub>. Esto se determinó mediante cálculo de la concentración de compuesto necesaria para proporcionar una reducción del 50% de la señal del AR.

La siguiente tabla describe datos biológicos para los compuestos de la presente invención utilizando el mencionado ensayo de regulación hacia abajo.

Número de Ejemplo	Ensayo de regulación hacia abajo del receptor de andrógenos (a) CI <sub>50</sub> /µM
1	6
2	3,2
3	1,2
4.1	1,2
5.1	1,8
6	4
7	2,9
8	2,7
9	4,1
10	1
11	8,6



# ES 2 427 917 T3

(continuación)

Número de Ejemplo	Ensayo de regulación hacia abajo del receptor de andrógenos (a)  CI <sub>50</sub> /μM
12	3,4
13	>11
14	>15
15	0,94
16	3,2
17	4,4
18	3,2
19	2,9
20	4,1
21	26
22	0,46
23	1,3
24	2,5
25	0,93
26	1,5
27	0,67
28	1
29	10
30	6,7
31	18
32	20
33	7,8
34	23
35	2,3
36	4,5

(continuación)

Número de Ejemplo	Ensayo de regulación hacia abajo del receptor de andrógenos (a) CI <sub>50</sub> /μM
37	1,7
38	7,8
39	4,8
40	1,5
41	2,9
42	0,66
43	1
44	0,55
45	12
46	1,5
47	1,4
48	0,7
49	0,045
50	0,76
51	0,25
52	0,32
53	0,18
54	0,14
55	0,18
56	0,38

**b) Ensayo de unión competitiva al dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos**

5 La capacidad de los compuestos de unirse al dominio de unión del ligando del receptor de andrógenos (AR-LBD) se evaluó en ensayos de competición utilizando puntos finales de detección de la polarización de la fluorescencia (FP).

10 Para la prueba de polarización de la fluorescencia se adquirió un kit de prueba de ensayo de Invitrogen y se utilizó para medir la unión del compuesto al AR-LBD aislado de rata que compartía una identidad de secuencia del 100% con el AR-LBD humano. El ensayo de competidor de receptor de andrógenos rojo PolarScreen™ de Invitrogen (código de producto No. PV4293) es un ensayo de competición basado en la polarización de la fluorescencia (FP) que mide si un compuesto de prueba puede desplazar un compuesto trazador etiquetado fluorescentemente. Si se une al AR-LBD, el compuesto de prueba evitará la formación del complejo receptor/trazador, lo que resultará en un valor de polarización

bajo. Si no se une al receptor, el compuesto de prueba no afectará la formación del complejo receptor/trazador y el valor de polarización medido del trazador permanecerá alto.

El ensayo se llevó a cabo de la siguiente manera, realizándose las adiciones de reactivo mediante la Thermo Scientific Matrix PlateMate:

- 5 1. Colocar acústicamente 120nl de compuesto de prueba en placas de ensayo negras de bajo volumen de 384 pocillos.
2. Se agregan volúmenes de reactivos para proporcionar las siguientes concentraciones finales de componentes del ensayo: DTT 0,5mM, fluormona 2nM, AR-LBD 12nM en la solución amortiguadora de ensayo de Invitrogen
3. Colocar 15µl de mezcla de ensayo en cada pocillo de la placa de ensayo
- 10 4. Cubrir la placa de ensayo para proteger los reactivos de la luz y la evaporación e incubar a temperatura ambiente durante 4-6 horas.
5. Excitar a 530nm y medir la señal de emisión fluorescente de cada pocillo a 590nm en modo FP utilizando BMG PheraSTAR u otra lectora de placas adecuada.

15 Los compuestos se dosificaron directamente desde una microplaca fuente de compuesto que contenía compuesto diluido en series (4 pocillos que contenían compuesto final de 10mM, 0,1mM, 1µM y 10nM, respectivamente) a una microplaca de ensayo usando un Labcyte Echo 550. El Echo 550 es un aparato para manipular líquidos que utiliza tecnología acústica para realizar transferencias directas de microplaca a microplaca de soluciones de compuesto en DMSO y el sistema puede programarse para transferir múltiples volúmenes pequeños en nL de compuesto desde los distintos pocillos de placa fuente para proporcionar la dilución serial deseada de compuesto en el ensayo, que luego se vuelve a llenar para normalizar la concentración de DMSO en todo el rango de dilución. En total, se agregaron 120nL de compuesto más DMSO a cada pocillo y los compuestos se evaluaron en un formato de respuesta a la concentración de 20 12 puntos en un rango de concentración de compuesto final de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0001µM, respectivamente.

25 Los datos de respuesta a la dosis de FP obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para realizar el análisis de ajuste de la curva. La unión competitiva a AR puede expresarse como un valor de  $CI_{50}$ . Esto se determina mediante el cálculo de la concentración de compuesto necesaria para obtener una reducción del 50% de la unión de compuesto trazador al AR-LBD.

La siguiente tabla describe datos biológicos para ciertos compuestos de la presente invención utilizando el mencionado ensayo de unión competitiva al dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos.

Número de Ejemplo	Ensayo de unión competitiva al dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos (b) $CI_{50}/\mu M$
4.1	23,82
5.1	22,86
37	61,93
51	30,3

30 **Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que comprenden compuestos de Fórmula (I)**

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente en la presente en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede encontrarse en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como un comprimido o cápsula; para la inyección parenteral (incluida intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril; para la administración tópica como ungüento o crema; o para la administración rectal como supositorio. Por ejemplo, una composición adecuada para la administración intravenosa pre-clínica *in vivo* comprende 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina formulada como solución en 20/20/60 DMA/PEG400/HP-β-CD (dimetilo/acetamida/polietilenglicol 400/hidroxipropil-β-ciclodextrina) (20% p/v) en agua purificada a una concentración de hasta 50 mg/mL correspondiente a 96,23 µmol/mL.

Alternativamente, una composición adecuada para la administración oral comprende 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina formulada como una solución en 20% p/v SBE- $\beta$ -CD (sulfobutiléter-  $\beta$ -ciclodextrina) en agua purificada, ajustada a pH 4 en concentraciones en el rango de 0,1 a 28 mg/mL de compuesto base, correspondientes a 0,19 a 53,89  $\mu$ mol/mL.

5 Para la administración oral en un ámbito clínico, un compuesto de la invención preferiblemente se administrará en comprimidos. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina y similares y luego comprimirse en comprimidos. Si son necesarios comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describe anteriormente, pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. De forma alternativa, el comprimido puede recubrirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

15 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención puede mezclarse con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto utilizando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos. Las cápsulas de gelatina dura también pueden llenarse con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

20 Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden presentarse en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

25 El compuesto de Fórmula (I) normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango de 5-5000 mg/m<sup>2</sup> de área del cuerpo del animal, es decir aproximadamente 0,1-100 mg/kg y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula comúnmente contendrá, por ejemplo 1-250 mg del ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la vía particular de administración y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada. Por lo tanto la dosificación óptima será determinada por el profesional que esté tratando a ese paciente en particular. Por ejemplo, 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina puede administrarse a un paciente humano a una dosis de 75 a > 3000 mg dos veces al día, más particularmente aproximadamente 280 mg dos veces al día y 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina puede administrarse a un paciente humano a una dosis de 30 a 240 mg dos veces al día, más particularmente aproximadamente 60 mg dos veces al día, o 65 a 730 mg una vez al día, más particularmente aproximadamente 145 mg una vez al día. La dosis humana prevista de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se basan en un peso humano convencional de 70 kg y las dosis dos veces al día son por dosis (es decir, la mitad de la dosis diaria total).

40 Por información adicional sobre las vías de administración y regímenes de dosificación, se remite al lector al capítulo 25.3 del volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

45 Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención son moduladores efectivos del andrógeno receptor. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención sean agentes potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas solamente o en parte por el receptor de andrógenos. Los compuestos de la invención inducen la regulación hacia abajo del receptor de andrógenos y/o pueden ser agonistas selectivos, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de andrógenos.

50 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas al receptor de andrógenos. Una "afección asociada al receptor de andrógenos", como se utiliza en la presente, denota una afección o trastorno que puede tratarse mediante la modulación de la función o actividad de un receptor de andrógenos en un sujeto, en donde el tratamiento comprende prevención, alivio parcial o cura de la afección o trastorno. La modulación puede darse localmente, por ejemplo, dentro de ciertos tejidos del sujeto, o más extensamente en todo el sujeto que está siendo tratado por dicha afección o trastorno.

Se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

55 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a animales, por ejemplo humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos, incluido, a modo no taxativo el tratamiento de

enfermedades o trastornos sensibles a los andrógenos cuyo avance o inicio es impulsado por la activación del receptor de andrógenos o moduladores del receptor de andrógenos. Ejemplos de enfermedades o trastornos sensibles a los andrógenos particulares incluyen, a modo no taxativo, cánceres sensibles a los andrógenos tales como cáncer de próstata y otros cánceres compuestos por células tumorales malignas que contienen el receptor de andrógenos, como es el caso de cánceres de mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, de hígado y riñón; cánceres de piel, páncreas, endometrio, pulmón y colon; osteosarcoma; hipercalcemia de malignidad; enfermedad metastásica ósea; y trastornos sensibles a los andrógenos tales como hiperplasia prostática benigna y prostamegalia, acné (acne vulgaris), seborrea, hirsutismo (hipertricosis), alopecia androgénica y calvicie de patrón masculino, pubertad precoz, endometriosis, síndrome del ovario poliquístico, tratamiento de espermatogénesis, contrarrestando preeclampsia, eclampsia de embarazo y el trabajo de parto prematuro, tratamiento de síndrome premenstrual, tratamiento de la sequedad vaginal, perversión sexual, virilización y similares. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para mejorar la ovulación en un animal doméstico.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a animales, por ejemplo humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos, incluidos, a modo no taxativo, el mantenimiento de la fuerza y función muscular (por ejemplo, en los adultos mayores); reversión o prevención de debilidad o deterioro funcional relacionado con la edad en los adultos mayores (por ejemplo, sarcopenia); tratamiento de los efectos secundarios catabólicos de los glucocorticoides; prevención y/o tratamiento de la reducción de la masa, densidad o crecimiento óseos (por ejemplo, osteoporosis y osteopenia); tratamiento de síndrome de fatiga crónica; mialgia crónica; tratamiento de síndrome de fatiga aguda y pérdida muscular luego de cirugía programada (por ejemplo, rehabilitación post-quirúrgica); aceleración de la cicatrización de heridas; aceleración de la reparación de fractura de huesos (tal como aceleración de la recuperación de pacientes con fractura de cadera); aceleración de la curación de fracturas complicadas, por ejemplo osteogénesis por distracción; en el reemplazo de articulaciones; prevención de la formación de adherencias post-quirúrgicas; aceleración de la reparación o crecimiento dental; mantenimiento de la función sensorial (por ejemplo, oído, vista, olfato y gusto); tratamiento de la enfermedad periodontal; tratamiento de debilitamiento secundario a fracturas y debilitamiento relacionado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad hepática crónica, SIDA, ingravidez, caquexia de cáncer, recuperación de quemaduras y traumatismos, estado catabólico crónico (por ejemplo, coma), trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexia) y quimioterapia; tratamiento de cardiomiopatía; tratamiento de trombocitopenia; tratamiento de retardo en el crecimiento relacionado con la enfermedad de Crohn; tratamiento del síndrome del intestino corto; tratamiento del síndrome del intestino irritable; tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino; tratamiento de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; tratamiento de complicaciones asociadas con transplantes; tratamiento de baja estatura fisiológica, incluidos niños con deficiencia de hormona del crecimiento y baja estatura asociada con enfermedades crónicas; tratamiento de obesidad y retardo del crecimiento asociado con la obesidad; tratamiento de anorexia (por ejemplo, asociada con la caquexia o el envejecimiento); tratamiento de hipercortisolismo y síndrome de Cushing; enfermedad de Paget; tratamiento de osteoartritis; inducción de la liberación pulsátil de la hormona de crecimiento; tratamiento de osteocondrodisplasias; tratamiento de depresión, nerviosismo, irritabilidad y estrés; tratamiento de la energía mental reducida y baja autoestima (por ejemplo, motivación/seguridad en uno mismo); mejora de la función cognitiva (por ejemplo, el tratamiento de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer y pérdida de memoria a corto plazo); tratamiento de catabolismo relacionado con disfunción pulmonar y dependencia de ventilador; tratamiento de disfunción cardíaca (por ejemplo, asociada con enfermedad valvular, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca insuficiencia cardíaca congestiva); reducción de la presión arterial; protección contra la disfunción ventricular 24 o prevención de episodios de reperfusión; tratamiento de adultos en diálisis crónica; reversión o ralentización del estado catabólico por la edad; atenuación o reversión de respuestas catabólicas proteicas luego de traumatismo (por ejemplo, reversión del estado catabólico asociado con la cirugía, insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, quemaduras, cáncer, EPOC, etc.); reducción de caquexia y pérdida de proteínas debido a enfermedades crónicas tales como cáncer o SIDA; tratamiento de hiperinsulinemia incluida nesidioblastosis; tratamiento de pacientes inmunodeprimidos; tratamiento de debilitamiento relacionado con esclerosis múltiple u otros trastornos neurodegenerativos; promoción de la reparación de la mielina; mantenimiento del espesor de la piel; tratamiento de la homeostasis metabólica y la homeostasis renal (por ejemplo, en los adultos mayores debilitados); estimulación de osteoblastos, remodelación ósea y crecimiento de cartílagos; regulación de la ingesta de alimentos; tratamiento de la resistencia a la insulina, incluida la NIDDM, en mamíferos (por ejemplo, humanos); tratamiento de la resistencia a la insulina en el corazón; mejora de la calidad del sueño y corrección del hiposomatotropismo relativo de la senescencia debido al elevado incremento del sueño REM y la disminución de la latencia REM; tratamiento de la hipotermia; tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva; tratamiento de lipodistrofia (por ejemplo, en pacientes que reciben terapias para el VIH o SIDA tales como inhibidores de proteasa); tratamiento de la atrofia muscular (por ejemplo, debido a inactividad física, reposo en cama o condiciones de soporte de peso reducidas); tratamiento de deficiencia musculoesquelética (por ejemplo, en adultos mayores); mejora de la función pulmonar general; tratamiento de trastornos del sueño; y tratamiento del estado catabólico de enfermedades críticas prolongadas; niveles reducidos de testosterona en los hombres relacionados con la edad, andropausia, hipogonadismo, reemplazo hormonal masculino, disfunción sexual masculina y femenina (por ejemplo, disfunción eréctil, reducción del deseo sexual, bienestar sexual, reducción de la libido), incontinencia urinaria, anticoncepción masculina y femenina, pérdida de cabello y mejora del rendimiento/fuerza óseo y muscular.

El término tratamiento también pretende incluir tratamiento profiláctico.

Adicionalmente, las afecciones, las enfermedades y los males colectivamente denominados como "Síndrome X" o Síndrome Metabólico, como se detalla en Johansson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), pueden tratarse utilizando los compuestos de la invención.

5 En una realización las afecciones asociadas al receptor de andrógenos incluyen cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y prostamegalia, acné (acne vulgaris), seborrea, hirsutismo (hipertrichosis), alopecia androgénica y calvicie de patrón masculino, pubertad precoz, síndrome del ovario poliquístico, perversión sexual, virilización y similares. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para mejorar la ovulación en un animal doméstico.

10 De acuerdo con un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso de compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones asociadas al receptor de andrógenos mencionadas anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones asociadas al receptor de andrógenos mencionadas anteriormente.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo animal, tal como el cuerpo humano, mediante terapia.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto anti-androgénico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

25 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un compuesto para utilizar en un método para producir un efecto antiandrogénico en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente.

La expresión "efecto antiandrogénico" se utiliza en la presente para significar la inhibición y/o regulación hacia abajo de receptores de andrógenos.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto anti-proliferación celular en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

35 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un compuesto para utilizar en un método para producir un efecto anti-proliferación celular en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un compuesto para utilizar en un método para tratar cánceres sensibles a los andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en anteriormente en la presente.

40 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de cánceres sensibles a los andrógenos.

45 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cánceres sensibles a los andrógenos.

50 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un compuesto para utilizar en un método para tratar cáncer de próstata en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en anteriormente en la presente. En una realización de este aspecto de la invención, el cáncer de próstata es resistente a hormonas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, más particularmente cáncer de próstata resistente a hormonas.

5 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, más particularmente cáncer de próstata resistente a hormonas.

El cáncer de próstata resistente a hormonas (HRPC) se produce cuando el cáncer de próstata alcanza la etapa de independencia de las hormonas y de resistencia a la castración de la enfermedad.

10 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para tratar cualquiera de las siguientes afecciones: hiperplasia prostática benigna, prostamegalia, acné (acne vulgaris), seborrea, hirsutismo (hipertriosis), alopecia androgénica y calvicie de patrón masculino, pubertad precoz, síndrome del ovario poliquístico, perversión sexual o virilización en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en anteriormente en la presente.

15 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de cualquiera de las siguientes afecciones: hiperplasia prostática benigna, prostamegalia, acné (acne vulgaris), seborrea, hirsutismo (hipertriosis), alopecia androgénica y calvicie de patrón masculino, pubertad precoz, síndrome del ovario poliquístico, perversión sexual, o virilización.

20 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cualquiera de las siguientes afecciones: hiperplasia prostática benigna, prostamegalia, acné (acne vulgaris), seborrea, hirsutismo (hipertriosis), alopecia androgénica y calvicie de patrón masculino, pubertad precoz, síndrome del ovario poliquístico, perversión sexual, o virilización.

Tal como se señaló anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad de proliferación celular particular necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada. Se prevé una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg.

30 Los compuestos de Fórmula (I) definidos anteriormente en la presente pueden aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir uno o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumorales:

1. (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinaciones de los mismos, tal como se emplean en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas tal como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo: antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

2. (ii) agentes citostáticos tal como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa como finasterida e inhibidores de la síntesis de andrógenos tales como los que inhiben la enzima 17- $\alpha$ -hidroxilasa (por ejemplo abiraterona);

3. (iii) agentes anti-invasión [por ejemplo inhibidores de la familia de las c-Src quinasas como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SQUI-606) y e inhibidores de metaloproteína tales como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de uroquinasa o anticuerpos a Heparanasa];

4. (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: dichos inhibidores incluyen, por ejemplo, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab) [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquiera de los anticuerpos de factor de crecimiento o de receptores de factor de crecimiento descritos en Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); dichos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo los inhibidores de la familia de la tirosina quinasa EGFR como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa de erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de Plt3 quinasa, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores del receptor de la IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) quinasa; inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;
5. (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor del crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab [Avastin™], por ejemplo, un inhibidor del receptor tirosina quinasa del VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina  $\alpha\beta_3$  y angiostatina);
6. (vi) agentes que producen daños vasculares como Combretastatina A4 y los compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
7. (vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán;
8. (viii) terapias anti-sentido, por ejemplo aquellas dirigidas a los blancos mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-sentido anti-ras;
9. (ix) abordajes de terapia genética, incluyendo por ejemplo abordajes para reemplazar genes aberrantes como el aberrante p53 o los aberrantes BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia de pro-fármaco de enzimas dirigidas por genes) abordajes tales como los que emplean citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y abordajes para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia genética de resistencia multi-fármaco; y(x) abordajes de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, abordajes *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, como en la transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, abordajes para disminuir la anergia de las células T, abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, abordajes que emplean líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y abordajes que emplean anticuerpos anti-idiotípicos.

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en particular HRPC, que comprende un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y:

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);
- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o artasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina).

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con:

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);



- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o artasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un inhibidor de la síntesis de andrógenos. Un inhibidor de la síntesis de andrógenos adecuado es, por ejemplo, abiraterona.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con antagonista del receptor de endotelina. Un antagonista del receptor de endotelina adecuado es, por ejemplo, zibotentán (ZD4054) o artasentán.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agonista de LHRH. Un agonista de LHRH adecuado es, por ejemplo, goserelina, leuprorelina o busserelina.

En la presente, cuando se utiliza el término "combinación" se comprenderá que se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora en administrar el segundo componente no debe ser tal que se pierda los efectos benéficos de la combinación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con :

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);
- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina);
- y en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con :

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);
- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina);

y en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en particular HRPC.

De acuerdo con otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con :

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);
- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina);

en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en particular HRPC, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con :

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);
- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina);

para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en particular HRPC, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se proporciona un método del tratamiento de cáncer de próstata, en particular HRPC, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con :

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);
- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con :

- un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona);
- un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán); o
- un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

a) un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente en la presente, por ejemplo 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

b) un inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo abiraterona), un antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán) o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busserelina); en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

### Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos en los cuales, generalmente:

(i) las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C); a menos que se indique de otra forma, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de 18 a 25°C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro; la evaporación del disolvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotativo a presión reducida (600 a 4000 Pascales; 4,5 a 30mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

- (iii) cromatografía significa cromatografía instantánea sobre gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el desarrollo de las reacciones fue seguido por TLC y/o LC-MS analítica y los tiempos de reacción se indican solamente con fines ilustrativos.
- 5 (v) los productos finales presentaron espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) protónica y/o datos de espectro de masa satisfactorios;
- (vi) los rendimientos se indican solamente con fines ilustrativos y no son necesariamente los que pueden obtenerse mediante el desarrollo de un proceso diligente; las preparaciones se repitieron cuando se necesitó más material;
- 10 (vii) cuando se indican, los datos de la NMR se proporcionan en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, proporcionados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, determinados a 400 MHz utilizando dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO-d<sub>6</sub>) como disolvente a menos que se indique de otra forma; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; bs, singulete ancho;
- (viii) los símbolos químicos tienen su significado habitual; se utilizaron unidades y símbolos SI;
- 15 (ix) Los datos de los espectros de masas (MS) y LC-MS se generaron en un sistema LC-MS en el que el componente de HPLC comprendía generalmente un equipo Agilent 1100, Waters Alliance HT (2790 & 2795) o una bomba HP1100 y arreglos de diodos con muestreador automático CTC y se ejecutó en una columna Phenomenex Gemini C18 5µm, 50 x 2 mm (o similar) eluyendo con eluyente ácido (por ejemplo, utilizando un gradiente entre 0 - 95% agua / acetonitrilo con 5% de una mezcla de 1% de ácido fórmico en 50:50 agua:acetonitrilo (v/v)) o eluyente básico (por ejemplo, utilizando un
- 20 gradiente entre 0 - 95% agua / acetonitrilo con 5% de una mezcla de 0,1% 880 amoniaco en acetonitrilo); y el componente de MS comprendía generalmente un escaneo con un espectrómetro de masas Waters ZQ en un rango de masas apropiado. Se generan cromatogramas para la intensidad de pico base de electropulverización (ESI) positiva y negativa y cromatograma de absorción total de UV de 220-300nm y se proporcionan los valores para m/z; generalmente, solamente se proporcionan los iones que indican la masa base y, a menos que se indique de otra forma, el valor citado es para el modo de ión positivo (M+H)<sup>+</sup> y para el modo de ión negativo (M-H)<sup>-</sup>. En los Ejemplos 5.5 a 5.9, el componente de HPLC de la LC-MS se llevó a cabo en una columna Kromasil C18 (150mm x 4,6mm, 5µm) o una
- 25 columna Zorbax SB-aqua (150mm x 4,6mm, 3,5µm) eluyendo con un gradiente apropiado de metanol acuoso y acetonitrilo tamponado con acetato de amonio, con UV (230nm y 254nm) y utilizando ionización multimodo +va y -va (ES (ionización por electropulverización) y APCI (ionización química a presión atmosférica));
- 30 (x) a menos que se indique de otra forma, los compuestos que contienen un átomo de carbono y/o azufre asimétricamente sustituido no se han resuelto;
- (xi) todas las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un microondas Biotage Optimizer EXP o CEM Explorer;
- (xii) la cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC) se llevó a cabo en un instrumento Gilson utilizando las siguientes condiciones:
- 35 Columna: sílice de fase inversa C18, por ejemplo, Waters 'Xbridge', sílice 5 µm, 19 x 100 mm, o 30 x 100 mm, utilizando mezclas de disolventes cada vez menos polares como eluyente (relación decreciente de disolvente A a disolvente B)
- Disolvente A: Agua con 1% de hidróxido de amonio
- Disolvente B: Acetonitrilo
- Tasa de flujo: 28 ml / min o 61 ml / min
- 40 Gradiente: ajustado a cada compuesto – generalmente 7-10 min de longitud
- Longitud de onda: 254 nm
- (xiii) La cromatografía de intercambio catiónico fuerte (SCX) se llevó a cabo en cartuchos embalados previamente (por ejemplo, cartuchos ISOLUTE SCX-2 en base a ácido propilsulfónico suministrados por International Sorbent Technology), utilizando un eluyente básico (por ejemplo, amoniaco 2M en metanol);
- 45 (xiv) Los espectros de difracción de polvo de rayos X se determinaron colocando una muestra del material cristalino sobre un soporte para obleas de cristal de silicio simple Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda

de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística de los recuentos) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre operado a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1,5406 angstroms. La fuente de rayos X colimada se hizo pasar por una rendija de divergencia variable automática fijada en V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidisipación de 5,89mm y una rendija de detección de 9,55mm. La muestra se expuso durante 0,03 segundos por incremento de 0,00570° 2-theta (modo de escaneo continuo) en el rango de 2 a 40 grados 2-theta en modo theta-theta. El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 36 segundos. El instrumento estaba equipado con un detector sensible a la posición (Lynxeye). El control y la captura de datos se realizaron por medio de una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 con el software Diffract+.

Para los Ejemplos 5.5 a 5.9, los espectros de difracción de polvo de rayos X se determinaron colocando una muestra del material cristalino sobre un soporte de acero inoxidable Panalytical. La muestra se hizo girar a 120 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística de los recuentos) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre operado a 40kV y 30mA con una longitud de onda de 1,5406 angstroms. Los rayos X de la fuente se hicieron pasar a través de una rendija Soller de 0,02 rad, una 1ª rendija de divergencia y una 2ª rendija antidisipación. Un detector PIXcel detectó los rayos X difractados luego de que los rayos X pasaran a través de un filtro K $\beta$  de Ni, la rendija Soller de 0,04 rad y la rendija antidisipación secundaria de 8 mm. La muestra se escaneó en el rango de 5 a 40 grados 2-theta en modo theta-theta con un tamaño de paso de 0,01 grados 2-theta y una velocidad de escaneo de 0,1 grados 2-theta por segundo. El tiempo total de escaneo fue de 6 minutos con 20 segundos. El control y la captura de datos se realizó mediante un recolector de datos X'Pert y se analizaron utilizando el software X'Pert High Score. Las intensidades relativas porcentuales de los picos se clasifican en la tabla 1 siguiente.

20 Tabla 1

% de Intensidad Relativa*	Definición
25 - 100	mf (muy fuerte)
10 - 25	f (fuerte)
3 - 10	m (medio)
1 - 3	d (débil)

\* Las intensidades relativas derivan de los difractogramas medidos con rendijas fijas

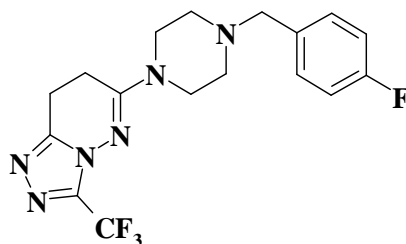
Instrumento analítico: Bruker D4 o Panalytical.

(xv) La calorimetría por escaneo diferencial (DSC) se llevó a cabo utilizando un Q1000 DSC de TA Instruments. Típicamente, menos de 5 mg de material en un platillo de aluminio estándar equipado con una tapa se calentó en el rango de temperaturas de 25°C a 325°C a una tasa de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se utilizó un gas de purga utilizando nitrógeno - tasa de flujo 100 por minuto. Para los Ejemplos 5.5 a 5.9, la DSC se llevó a cabo utilizando un Q2000 de TA Instruments y una tasa de flujo de nitrógeno como gas de purga de 50 ml por minuto.

(xvi) las siguientes abreviaturas han sido utilizadas en la presente cuando ha sido necesario:

30	DCM	diclorometano
	DIAD	diisopropil azodicarboxilato
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMF	N,N-dimetilformamida
35	DMP	periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona)
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo

	EtOH	etanol
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
5	MeOH	metanol
	MTBE	metil terc-butil éter
	TA	temperatura ambiente
	SCX	intercambio catiónico fuerte
	TFA	ácido trifluoroacético
10	THF	tetrahidrofurano

**Ejemplo 1****Preparación de 6-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

15 Se agregó cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (4,1 mmol/g, 125 mg, 0,510 mmol) a 6-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,365 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (63 mg, 0,510 mmol) en 10% de ácido acético en DCM (2,2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego la resina se retiró mediante filtración y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 $\mu$  sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (con 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (85 mg, 61%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,44 (4H, m), 2,88 (2H, t), 3,13 (2H, t), 3,52 (6H, m), 7,16 (2H, m), 7,36 (2H, m); m/z = 383 [M+H]<sup>+</sup>.

25 La 6-piperazin-1-il-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

**Preparación de terc-butil 4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazina-1-carboxilato**

30 Una mezcla de terc-butil piperazina-1-carboxilato (8,29 g, 44,5 mmol) y etanol (90 mL) se agregó a una mezcla de DIPEA (9,16 mL, 52,6 mmol) y 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]piridazina (obtenida como se describe en Monatsh. Chem. (1972) 103(6), 1591-603) (9,0 g, 40,4 mmol) en etanol (90 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 11 horas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente para proporcionar un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol helado y luego con agua y se secó al vacío para proporcionar terc-butil 4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazina-1-carboxilato (13,64 g, 90,6%) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

35 1H NMR (300,132 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,43 (s, 9H), 3,48 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 8,28 (d, 1H); m/z = 373 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación de terc-butil 4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazina-1-carboxilato**

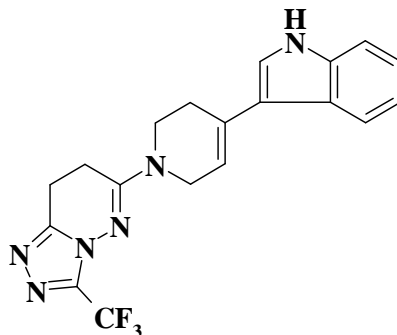
Se agitaron 10% de paladio sobre carbono (0,563 g, 0,53 mmol) y terc-butil 4-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato (1,97 g, 5,29 mmol) en MeOH (30 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura y presión atmosférica durante 3 días. El catalizador se retiró mediante filtración y los disolventes se evaporaron. Los residuos se disolvieron nuevamente en MeOH (50 mL), se agregó 5% de paladio sobre carbono (0,4 g, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C y presión de 5 bar hasta que se obtuvo la conversión completa. El catalizador se retiró mediante filtración, se lavó con MeOH, luego DCM/MeOH y el disolvente se evaporó para proporcionar terc-butil 4-(3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato (1,880 g, 9%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36 (9H, s), 2,84 (2H, t), 3,08 (2H, t), 3,35 (4H, m), 3,46 (4H, m); m/z = 375 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 6-piperazin-1-il-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Se agregó TFA (5 mL) a terc-butil 4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazina-1-carboxilato (1,88 g, 5,02 mmol) en DCM (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos luego se agregó a una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando amoníaco 2M en metanol y los disolventes se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1,360 g, 99%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (1H, br s), 2,75 (4H, m), 2,88 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,43 (4H, m); m/z = 275 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2****Preparación de 6-[4-(1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Se agregó hidróxido de potasio (156 mg, 2,79 mmol) a 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ona (200 mg, 0,70 mmol) y 1H-indol (90 mg, 0,77 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, luego se aplacó con cloruro de amonio saturado acuoso (0,5 mL), se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (25 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-[4-(1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (107 mg, 40 %) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,66 (2H, m), 3,00 (2H, t), 3,18 (2H, t), 3,77 (2H, m), 4,25 (2H, m), 6,23 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,40 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,87 (1H, d), 11,21 (1H, s); m/z = 387 [M+H]<sup>+</sup>.

La 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ona utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

**Preparación de 1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol**

Se agregó 4-hidroxipiperidina (10,91 g, 107,84 mmol) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (20 g, 89,87 mmol) y DIPEA (23,48 mL, 134,80 mmol) en DMF (200 mL). La solución resultante se agitó a 125°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, se disolvió nuevamente en DCM y se purificó mediante

cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar un sólido beige que se agitó con éter luego se filtró para proporcionar 1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (22,64 g, 88%) como un sólido.

5 1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  1,46 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,96 (2H, m), 4,78 (1H, d), 7,61 (1H, d), 8,22 (1H, d); m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol

10 Se agitaron 1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (5 g, 17,41 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (50% húmedo, 0,963 g, 0,23 mmol) en MeOH (50 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 50°C durante 16 horas. La reacción fue incompleta y se agregó 5% de paladio sobre carbono adicional (50% húmedo, 0,963 g, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas adicionales. El catalizador se retiró mediante filtración y se lavó con mezclas MeOH/DCM. Los disolventes se evaporaron para proporcionar 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (4,93 g, 98%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  1,41 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,89 (2H, t), 3,13 (2H, t), 3,21 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,84 (2H, m), 4,77 (1H, s); m/z = 290 [M+H]<sup>+</sup>.

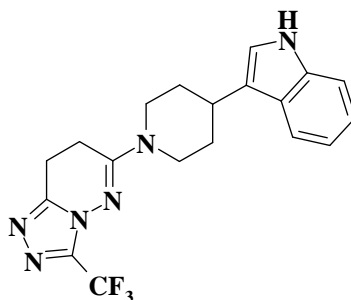
#### 15 Preparación de 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ona

20 Se agregó 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (3,52 g, 8,30 mmol) a 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (2,0 g, 6,91 mmol) en DCM (30 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con NaOH 2M (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 5 a 10% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ona (0,640 g, 32%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  2,46 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,80 (4H, m); m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3

#### 25 Preparación de 6-[4-(1H-indol-3-il)]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

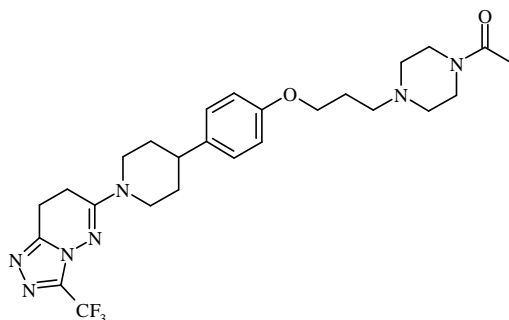


30 Se agregó 10% de paladio sobre carbono (23,96 mg, 0,02 mmol) a 6-[4-(1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiperidin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 2) (87 mg, 0,23 mmol) y formiato de amonio (71,0 mg, 1,13 mmol) en etanol (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 78°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se evaporó hasta secarse, luego se disolvió nuevamente en acetato de etilo (25 mL) y la solución se lavó secuencialmente con agua (20 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar 6-[4-(1H-indol-3-il)]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (60,0 mg, 69%) como un sólido.

35 1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  1,69 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,06 - 3,18 (5H, m), 4,29 (2H, m), 6,98 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (1H, d), 10,83 (1H, s); m/z = 389 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4.1

#### Preparación de 6-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxifenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Se agregó DIPEA (0,159 mL, 0,92 mmol) a 6-[4-[4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (150 mg, 0,31 mmol), ácido acético (0,021 mL, 0,37 mmol) y HATU (139 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas luego se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 $\mu$  sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (con 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (75 mg, 46,1%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,69 (2H, m), 1,92 - 1,99 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,41 - 2,47 (4H, m), 2,54 (2H, t), 2,71 - 2,80 (3H, m), 3,00 (2H, m), 3,21 (2H, t), 3,46 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,01 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>.

La 6-[4-[4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina de partida se preparó como se describe a continuación:

#### 15 Preparación de bencil 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

Una solución de bencil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (88,57 g, 379,70 mmol) en THF (300 mL) se agregó gota a gota a bis(trimetililil)amida de litio (1M en THF) (418 mL, 417,67 mmol) a -78°C, durante un período de 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 90 minutos y luego se agregó gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (142 g, 398,68 mmol) en THF (600 mL) durante un período de 1 hora. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se aplacó con NaOH 2M (450 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 2M (360 mL). El disolvente se evaporó, luego el residuo se disolvió nuevamente en éter dietílico (1500 mL) y la solución se lavó con agua (500 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar bencil 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (124 g, 81%) como un aceite.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,43 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,06 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,02 (1H, m), 7,34 (5H, m).

#### Preparación de bencil 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

Se agregó carbonato de sodio (96 g, 909,79 mmol) a bencil 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (123,1 g, 303,26 mmol) y ácido 4-hidroxifenilborónico (46,0 g, 333,59 mmol) en una mezcla de dioxano (1000 mL) y agua (250 mL). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos luego se agregó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio(II) (5,49 g, 7,58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 L) y se lavó con agua (2 L). El lavado acuoso se extrajo nuevamente con DCM (1 L), luego los orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (500 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 10 a 30% EtOAc en isohexano. Las fracciones conteniendo el producto deseado se evaporaron hasta secarse, luego se trituraron con isohexano, se filtraron y se secaron para proporcionar bencil 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (62,3 g, 66,4%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,44 (2H, m), 3,61 (2H, m), 4,05 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,99 (1H, m), 6,73 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,32 - 7,40 (5H, m), 9,45 (1H, s); m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de terc-butil 4-[3-[4-(piperidin-4-il)fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato



Se agregó gota a gota DIAD (5,20 mL, 26,39 mmol) a bencil 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (6,80 g, 21,99 mmol), terc-butil 4-(3-hidroxiopropil)piperazina-1-carboxilato (5,91 g, 24,19 mmol) y trifenilfosfina (6,92 g, 26,39 mmol) en THF (100 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse luego los residuos se disolvieron en éter (50 mL) y se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró mediante filtración. El filtrado se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y la solución se lavó con NaOH 2M (50 mL), y después salmuera saturada (50 mL), luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 30 a 70% acetato de etilo en isohexano. Las fracciones se evaporaron hasta proporcionar una goma, que se disolvió en MeOH (150 mL) y se agitó con 5% de paladio sobre carbono (50% húmedo, 1,907 g, 0,45 mmol) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 25°C durante 16 horas. El catalizador se retiró mediante filtración, se lavó con MeOH y los disolventes se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 10% de amoníaco 2M en metanol en DCM. Las fracciones conteniendo el producto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar terc-butil 4-[3-[4-(piperidin-4-il)fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato (4,95 g, 56%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,60 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,40 (4H, m), 2,50 - 2,59 (3H, m), 2,73 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,43 (4H, m), 4,00 (2H, t), 6,84 (2H, d), 7,12 (2H, d); m/z = 404 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de terc-butil 4-[3-[4-[1-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato

Se agregó DIPEA (2,417 mL, 13,88 mmol) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en Monatsh. Chem. 1972, 103, 1591) (2,059 g, 9,25 mmol) y terc-butil 4-[3-[4-(piperidin-4-il)fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato (3,92 g, 9,71 mmol) en DMF (30 mL). La solución resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El sólido resultante se trituró con agua, luego se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar terc-butil 4-[3-[4-[1-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato (4,67 g, 86%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,54 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,08 - 2,82 (7H, m), 3,11 (2H, m), 3,50 - 3,66 (4H, m), 4,04 (2H, t), 4,37 (2H, m), 6,84 (2H, d), 7,12 (3H, m), 7,93 (1H, d); m/z = 590 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de terc-butil 4-[3-[4-(1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato

Se agregó 10% de paladio sobre carbono (0,859 g, 0,81 mmol) a terc-butil 4-[3-[4-[1-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato (2,38 g, 4,04 mmol) y formiato de amonio (2,55 g, 40,36 mmol) en etanol (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 78°C, se agregaron porciones adicionales de formiato de amonio cada 5 horas hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el catalizador se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta secarse, el residuo se disolvió nuevamente en DCM (100 mL) y la solución se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Los disolventes se evaporaron para proporcionar terc-butil 4-[3-[4-(1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato (2,090 g, 88%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,68 (2H, m), 1,92 - 2,00 (4H, m), 2,41 (4H, m), 2,53 (2H, m), 2,71 - 2,80 (3H, m), 3,00 (2H, m), 3,21 (2H, t), 3,44 (4H, m), 4,01 (2H, t), 4,30 (2H, m), 6,85 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 592 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 6-[4-[4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

Se agregó TFA (10 mL) a terc-butil 4-[3-[4-(1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]propil]piperazina-1-carboxilato (2,09 g, 3,53 mmol) en DCM (10 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se agregó a una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando amoníaco 2M en metanol y los disolventes se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-[4-[4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1,700 g, 98%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (2H, m), 1,92 - 1,99 (4H, m), 2,41 - 2,52 (6H, m), 2,71 - 2,80 (3H, m), 2,90 (4H, m), 3,00 (2H, m), 3,21 (2H, t), 4,00 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 492 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4.2

**Preparación a mayor escala de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Se agregó 10% de paladio sobre carbono (0,276 g, 0,26 mmol) a 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (13,80 g, 25,96 mmol) y formiato de amonio (16,37 g, 259,61 mmol) en etanol (300 mL) a 20°C. La suspensión resultante se agitó a 76°C durante 32 horas, agregando en forma regular más formiato de amonio y catalizador para hacer que la reacción se completara. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar una goma incolora que se disolvió en DCM (1 L) y la solución se lavó con agua (1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 8% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse y el aceite resultante se trituró con éter para proporcionar 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (9,90 g, 71,4%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (2H, m), 1,92 - 1,99 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,41 - 2,47 (4H, m), 2,54 (2H, t), 2,71 - 2,80 (3H, m), 3,00 (2H, m), 3,21 (2H, t), 3,46 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,01 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>.

La 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

**Preparación de bencil 4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato**

Se agregó gota a gota DIAD (12,98 ml, 65,94 mmol) durante 1 hora (exotermia hasta 5°C con leve retraso luego de la adición inicial) a una solución de bencil 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (obtenido como se describe en el Ejemplo 4.1, preparación de materiales de partida) (13,6 g, 43,96 mmol), 3-(4-acetilpiperazina-1-il)propanol (obtenido como se describe en la Solicitud Internacional de Patente WO2003064413, Ejemplo 1, preparación de materiales de partida) (9,01 g, 48,36 mmol) y trifenilfosfina (17,30 g, 65,94 mmol) en THF (272 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La solución oscura resultante se agitó a 0°C durante 2 horas luego se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-15% MeOH en EtOAc para proporcionar bencil 4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (17,39 g, 36,4 mmol, 83%) como un aceite naranja claro que solidificó en reposo.

<sup>1</sup>H NMR (399,902 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,88 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,33 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,42-2,50 (4H, m), 3,38-3,46 (4H, m), 3,63 (2H, s), 4,02 (2H, t), 4,07 (4H, q), 5,15 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,93 (2H, d) y 7,29-7,42 (7H, m); m/z = 478 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidina**

Se agitaron bencil 4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (17 g, 35,59 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (3,37 g, 31,68 mmol) en iso-propanol (170 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando totalmente con iso-propanol. Los orgánicos combinados se evaporaron hasta secarse para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% MeOH en DCM, luego 10% de amoníaco 7M en metanol en DCM, para proporcionar 4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidina (9,4 g, 27,2 mmol, 76 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,41 - 1,51 (2H, m), 1,63 - 1,67 (2H, m), 1,83 - 1,90 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,31 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,42 - 2,60 (5H, m), 3,01 (2H, d), 3,17 (1H, s), 3,42 (4H, q), 3,98 (2H, t), 6,83 - 6,86 (2H, m), 7,10 - 7,13 (2H, m); m/z = 346 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Se agregó DIPEA (5,21 mL, 29,93 mmol) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en Monatsh. Chem. 1972, 103, 1591) (6,06 g, 27,21 mmol) y 4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidina (9,40 g, 27,21 mmol) en DMF (200 mL). La solución resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente luego se evaporó hasta secarse. Luego se agregó agua (600 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 600 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse

para proporcionar 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (13,80 g, 95%) como un sólido naranja.

1H NMR (399,902 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  1,58-1,73 (2H, m), 1,80-1,93 (4H, m), 1,98 (3H, s), 2,32 (2H, t), 2,37 (2H, t), 2,41-2,48 (3H, m), 2,75-2,86 (1H, m), 3,12 (2H, t), 3,37-3,47 (4H, m), 4,00 (2H, t), 4,40 (2H, d), 6,86 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,66 (1H, d) y 8,24 (1H, d). m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4.3

#### Preparación de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina Forma A

Los espectros de difracción de polvo de rayos X para 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina mostraron que el material era cristalino (Forma A). Este material tuvo un punto de fusión de 146,4°C (inicio).

La 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, se produjo al precipitar el material en metanol o acetonitrilo. Esto se llevó a cabo midiendo aproximadamente 20 mg del material original en un vial con un agitador magnético y agregando aproximadamente 2 mL de disolvente. El vial luego se selló fuertemente con una tapa y se dejó agitar sobre una placa de agitación magnética. Después de 3 días la muestra se retiró de la placa, se sacó la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD y DSC.

La 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, se caracteriza por proporcionar al menos uno de los siguientes valores  $2\theta$  medidos utilizando radiación CuK $\alpha$ : 4,9 y 18,4° y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura A. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla A:

Tabla A

Diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X para 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina Forma A

Ángulo 2-Theta (2 $\theta$ )	% de Intensidad	Intensidad Relativa
4,9	100,0	mf
18,4	86,6	mf
13,5	76,8	mf
24,6	56,8	mf
6,1	48,8	mf
20,0	42,1	mf
7,5	39,8	mf
12,2	23,9	f
16,6	20,0	f
19,8	19,4	f

25

mf = muy fuerte

f = fuerte

El análisis de calorimetría por escaneo diferencial (DSC) de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, mostró un evento inicial con un inicio a 86,7°C y un pico a 94,7°C seguido por una fusión con un inicio de 146,4°C y un pico a 148,2°C (Figura E). El primero de estos eventos se debe a la pérdida de disolvente sin unir. El análisis por DSC de esta forma mostró que 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, es un sólido con alto punto de fusión con un inicio de fusión a aproximadamente 146,4°C y un pico a aproximadamente 148,2°C.

#### Ejemplo 4.4

#### Preparación de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina solvato de etilacetato de la Forma A

La 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, se produjo precipitando 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, en etilacetato. Aproximadamente 20 mg del material original se colocó en un vial con un agitador magnético y se agregaron aproximadamente 2 mL de etilacetato, el vial luego se selló fuertemente con una tapa y se dejó agitar sobre una placa de agitación magnética. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se sacó la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD y DSC. Se determinó que esta forma (6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A) era cristalina mediante XRPD y se vio que era diferente a formas previamente vistas.

La 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, se caracteriza por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2 $\theta$  medidos utilizando radiación CuK $\alpha$ : 4,1 y 20,5° y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura B. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla B:

Tabla B

Diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X para 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina solvato de etilacetato de la Forma A

Ángulo 2-Theta (2 $\theta$ )	% de Intensidad	Intensidad Relativa
4,1	100,0	mf
20,5	24,2	f
17,8	23,3	f
18,7	23,3	f
18,2	19,2	f
19,0	17,4	f
8,2	17,1	f
24,6	11,6	f
12,1	11,4	f
16,7	11,2	f

mf = muy fuerte

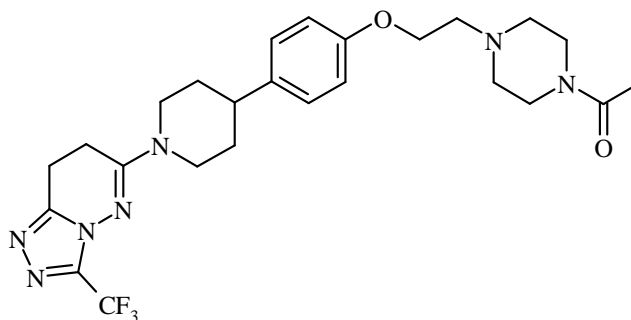
30 f = fuerte

El análisis por DSC de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, mostró un evento endotérmico inicial con un inicio a 96,5°C y un pico a 100,3°C (Figura F). A continuación se produjo un evento exotérmico con inicio a 102,7°C y un pico a 104,0°C seguido por una fusión con un inicio de 146,0°C y un pico de 148,2°C. El análisis por DSC de esta forma

5 mostró que 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, es un sólido con alto punto de fusión con un inicio de desolvatación a aproximadamente 96,5°C y un pico a aproximadamente 100,3°C y una fusión con inicio a aproximadamente 146,0°C y un pico a aproximadamente 148,2°C.

### Ejemplo 5.1

#### 10 Preparación de 6-(4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Una solución de cloruro de acetilo (0,027 mL, 0,38 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó gota a gota a 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (150 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,088 mL, 0,63 mmol) en DCM (1 mL) enfriada hasta alcanzar 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL), se pasó a través de un cartucho de separación de fases y luego la capa orgánica se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (con 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que

15 contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-(4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (80 mg, 49%) como una goma.

1H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,56 (4H, m), 2,71 - 2,84 (5H, m), 3,00 (2H, m), 3,22 (2H, t), 3,48 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,10 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,12 (2H, d); m/z = 520 [M+H]<sup>+</sup>.

25 La 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### **Preparación de terc-butil 4-[2-[4-(1-(benciloxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato**

Se agregó gota a gota DIAD (12,60 mL, 64,00 mmol) a bencil 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (obtenido como se describe en el Ejemplo 4.1, preparación de materiales de partida) (16,5 g, 53,34 mmol), terc-butil 4-(2-hidroxi)etil]piperazina-1-carboxilato (CAS 77279-24-4) (14,74 g, 64,00 mmol) y trifenilfosfina (16,79 g, 64,00 mmol) en THF (150 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse luego el residuo se agitó en éter (200 mL) durante 10 minutos a temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se descartó. El filtrado de éter se lavó con agua (100 mL) y después salmuera saturada (100 mL), luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 20 a 60% EtOAc en isohexano. Las fracciones conteniendo el producto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar terc-butil 4-[2-[4-(1-(benciloxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (34,6 g, 82%) como una goma que se contaminó con 34% en peso de óxido de trifenilfosfina.

40 1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (9H, s), 2,42 - 2,47 (6H, m), 2,71 (2H, m), 3,32 (4H, m), 3,62 (2H, m), 4,03 - 4,10 (4H, m), 5,12 (2H, s), 6,06 (1H, m), 6,92 (2H, d), 7,31 - 7,40 (7H, m); m/z = 522 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Preparación de terc-butil 4-[2-[4-(piperidin-4-il)fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato**

Se agitaron terc-butil 4-[2-[4-(1-(benciloxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (66% puro en peso) (34,62 g, 43,80 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (4,47 g, 1,05 mmol) en MeOH (250 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 60°C durante 4 horas. El catalizador se retiró mediante filtración y los disolventes se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, eluyendo con 60% EtOAc en isohexano luego 15% amoníaco 2M/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar terc-butil 4-[2-[4-(piperidin-4-il)fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (15,42 g, 90%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,62 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,50 - 2,59 (5H, m), 2,73 (2H, m), 2,80 (2H, t), 3,18 (2H, m), 3,44 (4H, m), 4,09 (2H, t), 6,85 (2H, d), 7,13 (2H, d); m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Preparación de terc-butil 4-[2-[4-[1-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato**

Se agregó DIPEA (2,348 mL, 13,48 mmol) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en Monatsh. Chem. 1972, 103, 1591) (2 g, 8,99 mmol) y terc-butil 4-[2-[4-(piperidin-4-il)fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (3,68 g, 9,44 mmol) en DMF (30 mL). La solución resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron hasta secarse. El sólido resultante se trituró con agua luego se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar terc-butil 4-[2-[4-[1-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (5,02 g, 97%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,76 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,54 (4H, m), 2,75 - 2,86 (3H, m), 3,11 (2H, m), 3,46 (4H, m), 4,11 (2H, m), 4,37 (2H, m), 6,87 (2H, d), 7,13 (3H, m), 7,92 (1H, d); m/z = 576 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Preparación de terc-butil 4-[2-[4-[1-(3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato**

Se agregó 10% de paladio sobre carbono (0,924 g, 0,87 mmol) a terc-butil 4-[2-[4-[1-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (2,5 g, 4,34 mmol) y formiato de amonio (2,74 g, 43,43 mmol) en etanol (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 78°C, se agregaron porciones adicionales de formiato de amonio cada 5 horas hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el catalizador se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta secarse, se disolvió nuevamente en DCM (100 mL) y la solución se lavó con agua (100 mL) y después salmuera (50 mL), luego los disolventes se evaporaron para proporcionar terc-butil 4-[2-[4-[1-(3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (2,020 g, 81%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,69 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,52 (4H, m), 2,71 - 2,82 (5H, m), 3,00 (2H, m), 3,22 (2H, t), 3,45 (4H, m), 4,09 (2H, m), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,12 (2H, d); m/z = 578 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Preparación de 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Se agregó TFA (10 mL) a terc-butil 4-[2-[4-[1-(3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (2,02 g, 3,50 mmol) en DCM (10 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se agregó a una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando amoníaco 2M/MeOH y los disolventes se evaporaron para proporcionar 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1,660 g, 99%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,55 (4H, m), 2,70 - 2,80 (5H, m), 2,91 (4H, m), 3,00 (2H, m), 3,22 (2H, t), 4,09 (2H, t), 4,30 (2H, m), 6,87 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 478 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5.2**

**Preparación a mayor escala de 6-[4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Se agregó formiato de amonio (99 g, 1568,94 mmol) a 6-[4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (81,2 g, 156,89 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (8,35 g, 7,84 mmol) en EtOH (810 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 6 horas, luego se agregó formiato de amonio (50 g). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas luego se agregaron porciones adicionales de 10% de paladio sobre carbono (8,35 g, 7,84 mmol) y formiato de amonio (50 g) y se continuó agitando a 70°C durante 10 horas. Se agregó formiato de amonio (50 g) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 24 horas luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. El catalizador se retiró mediante filtración y la reacción se cargó con 10% de

paladio sobre carbono (8,35 g, 7,84 mmol) adicional y se agitó a 70°C durante 16 horas. Se agregó adicional formiato de amonio (50 g) y luego se continuó agitando durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agregó una porción adicional de 10% de paladio sobre carbono (8,35 g, 7,84 mmol). La mezcla se calentó hasta alcanzar 70°C durante 30 horas, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el catalizador se retiró mediante filtración y se lavó con EtOH. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (500 mL) y la solución se lavó con agua (500 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (500 mL), luego EtOAc (500 mL x 2). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar una goma, que se suspendió con éter (300 mL) y se evaporaron nuevamente. Se agregó metil terc-butil éter (250 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 días. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (60,8 g, 75%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,49 (4H, m), 2,65 - 2,78 (5H, m), 2,94 (2H, m), 3,15 (2H, t), 3,42 (2H, m), 3,57 (2H, m), 4,03 (2H, t), 4,24 (2H, m), 6,80 (2H, d), 7,06 (2H, d); m/z = 520 [M+H]<sup>+</sup>.

La 6-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### Preparación de 4-(piperidin-4-il)fenol

Se agitaron bencil 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (obtenido como se describe en el Ejemplo 4.1, preparación de materiales de partida) (37,7 g, 121,86 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (7,6 g, 3,57 mmol) en metanol (380 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 25°C durante 2 horas. El catalizador se retiró mediante filtración, se lavó con MeOH y los disolventes se evaporaron. El material bruto se trituró con éter dietílico, luego el producto deseado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 4-(piperidin-4-il)fenol (20,36 g, 94%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,45 (1H, m), 2,58 (2H, m), 3,02 (2H, m), 6,68 (2H, d), 7,00 (2H, d), 9,15 (1H, s); m/z = 178 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol

Se agregó DIPEA (48,2 mL, 276,86 mmol) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en Monatsch. Chem. 1972, 103, 1591) (24,65 g, 110,74 mmol) y 4-(piperidin-4-il)fenol (20,61 g, 116,28 mmol) en DMF (200 mL). La solución resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, luego se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM (1 L) y se lavó con agua (2 x 1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (500 mL), luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se trituró con éter para proporcionar 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (36,6 g, 91%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,75 (1H, m), 3,09 (2H, m), 4,40 (2H, m), 6,69 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,65 (1H, d), 8,24 (1H, d), 9,15 (1H, s); m/z = 364 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol

Una solución de carbonato de etileno (121 g, 1376,13 mmol) en DMF (200 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (100 g, 275,23 mmol) y carbonato de potasio (76 g, 550,45 mmol) en DMF (200 mL) a 80°C durante un período de 15 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, luego se concentró y se diluyó con DCM (2 L) y se lavó secuencialmente con agua (1 L) y salmuera saturada (500 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 70 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones conteniendo el producto deseado se evaporaron hasta secarse, luego se trituraron con EtOAc (150 mL). El sólido resultante se lavó con adicional EtOAc (50 mL) y éter luego se secó para proporcionar 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol. El filtrado se evaporó y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 70 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones conteniendo el producto deseado se evaporaron hasta secarse, luego se trituraron con éter, se secaron y se combinaron con el material previamente recogido para proporcionar 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol (89 g, 79%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,80 (1H, m), 3,10 (2H, m), 3,70 (2H, m), 3,95 (2H, t), 4,41 (2H, m), 4,85 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,67 (1H, d), 8,25 (1H, d); m/z = 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato**

Una solución de cloruro de metanosulfonilo (20,37 mL, 262,16 mmol) en DCM (300 mL) se agregó a 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol (89 g, 218,46 mmol) y trietilamina (60,9 mL, 436,93 mmol) en DCM (900 mL) a 0°C durante un período de 30 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (1 L) y se lavó con agua (2 L). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato (104 g, 98%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,11 (2H, m), 3,23 (3H, s), 4,23 (2H, t), 4,41 (2H, m), 4,52 (2H, t), 6,91 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,66 (1H, d), 8,24 (1H, d); m/z = 486 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 6-[4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Se agregó DIPEA (107 mL, 613,00 mmol) a 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato (99 g, 204,33 mmol) y N-acetilpiperazina (28,8 g, 224,77 mmol) en DMA (500 mL). La solución resultante se agitó a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 L) y la solución se lavó con agua (1 L). Lo acuoso se extrajo nuevamente con acetato de etilo (1 L) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un producto bruto. La capa acuosa se basificó hasta alcanzar pH 12 con NaOH 2M, luego se extrajo con acetato de etilo (1 L), se lavó con salmuera (1L), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto adicional. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 3% MeOH en DCM luego 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar 6-[4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (81 g, 77%) como un sólido.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,59-1,73 (2H, m), 1,87 (2H, d), 1,99 (3H, s), 2,42 (2H, t), 2,71 (2H, t), 2,76-2,86 (1H, t), 3,08 (2H, t), 3,38-3,47 (4H, m), 4,08 (2H, t), 4,41 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,62 (1H, d), 8,26 (1H, d); m/z = 518 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5.3****Preparación de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina Forma A**

Los espectros de difracción de polvo de rayos X para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, obtenidos como se describe en el Ejemplo 5.1, mostraron que el material era cristalino (Forma A). Este material tuvo un punto de fusión de 127,0°C (inicio).

La 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, material también se produjo a partir de suspensiones en metanol, etilacetato o acetonitrilo. Estas suspensiones se prepararon midiendo aproximadamente 20mg del material original en un vial con un agitador magnético y aproximadamente 2ml de metanol se agregó, el vial luego se selló fuertemente con una tapa y se dejó agitar sobre una placa de agitación magnética. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se sacó la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD y DSC.

La 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, se caracteriza por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 4,7 y 9,5° y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura C. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla C:

**Tabla C**

Diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina Forma A



Ángulo 2-Theta (2θ)	% de Intensidad	Intensidad Relativa
4,7	100,0	mf
9,5	87,3	mf
14,3	29,9	mf
19,0	21,9	f
18,8	15,9	f
22,5	15,8	f
22,7	11,9	f
21,7	11,7	f
17,4	10,9	f
11,9	10,8	f

mf = muy fuerte

f = fuerte

- 5 El análisis por DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, muestra un solo evento térmico que es una fusión con un inicio de 127,0°C y un pico a 128,7°C (Figura G). De esta forma, el análisis por DSC muestra que la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, es un sólido con alto punto de fusión con un inicio de fusión a aproximadamente 127,0°C y un pico a aproximadamente 128,7°C.
- 10 **Ejemplo 5.4**

**Preparación de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A**

- 15 La 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A se produjo precipitando 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, obtenida como se describe en el Ejemplo 5.1, en metanol acuoso o soluciones de agua pura. Aproximadamente 20mg del material original se colocó en un vial con un agitador magnético y se agregaron aproximadamente 2ml de metanol. El vial luego se selló fuertemente con una tapa y se dejó agitar sobre una placa de agitación magnética. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se sacó la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD y DSC.
- 20 La 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A se caracteriza por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 17,8 y 8,9 y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura D. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla D:

Tabla D

- 25 Diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A

Ángulo 2-Theta (2θ)	% de Intensidad	Intensidad Relativa
17,8	100,0	mf
8,9	86,3	mf
19,0	44,1	mf
22,3	43,7	mf
23,9	29,8	mf
19,7	23,6	f
21,6	20,1	f
4,8	19,4	f
15,5	17,3	f
22,0	17,1	f

mf = muy fuerte

f = fuerte

5 El análisis por DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, muestra un evento inicial con un inicio a 56,23°C con un pico a 83,52°C seguido por una fusión con un inicio de 126,64°C y un pico a 128,66°C (Figura H). El análisis por DSC de esta forma muestra que la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, es un sólido con alto punto de fusión que se deshidrata a aproximadamente 83,52°C.

#### 10 Ejemplo 5.5

##### Ruta alternativa para la preparación de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A

15 Se agregó metanol (375,0 mL) a 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (25,0 g, 48 m mol) en un reactor autoclave de 2,0 L y a esto se agregó pasta de 10% de Pd/C (12,5 g, 50% p/p) a 22-25°C bajo nitrógeno gas atmósfera. La reacción se llevó a cabo bajo presión de hidrógeno (5,0 bar) a una temperatura de 50°C durante 10,0 h. La masa de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el catalizador se retiró mediante filtración. La torta de filtrado se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con etilacetato (2 x 125,0 mL) a 40°C a presión reducida a 3,0 vol rel (75,0 mL). La adición gota a gota de terc-butilmetiléter (MTBE, 375,0 mL) a la masa de reacción resultó en material sólido, que se recogió mediante filtración y se lavó con MTBE (50,0 mL). El material se secó a presión reducida con purga de gas nitrógeno a 20 50°C para proporcionar el producto deseado 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina (22,3 g, 88%) como un sólido blanco de consistencia fluida. El material aislado se confirmó mediante XRPD como la Forma A.

25 <sup>1</sup>H NMR (400,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,49 (4H, m), 2,65 - 2,78 (5H, m), 2,94 (2H, m), 3,15 (2H, t), 3,42 (2H, m), 3,57 (2H, m), 4,03 (2H, t), 4,24 (2H, m), 6,80 (2H, d), 7,06 (2H, d); m/z = 520 [M+H]<sup>+</sup>.

La 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

##### **Preparación de 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol:**

Se agregó dimetilacetamida (250,0 mL) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina [CAS: 40971-95-7] (50,0 g, 225 m mol) a 22-25°C en un matraz de fondo redondo adecuado seguido por 4-(piperidin-4-il)fenol [CAS: 62614-84-0] (60,9 g, 236 m mol) a 22-25°C. La masa de reacción se agitó para obtener una solución clara. Se agregó lentamente trietilamina (79,1 mL, 561 m mol) a la masa de reacción mediante adición gota a gota durante un período de 60 min a 25-30°C. La temperatura se elevó hasta alcanzar 40°C y la masa de reacción se agitó durante 1,0 h. Después de que se completó la reacción, se agregó agua (500,0 mL) a la masa de reacción mediante adición gota a gota durante un período de 30 min a 40-43°C. La masa de la suspensión se agitó durante 30 min a 40°C y luego se filtró a presión reducida. El material húmedo se lavó con una suspensión utilizando agua (500,0 mL) durante 30 min a 40°C. El sólido se recogió mediante filtración y el material se lavó con agua (125,0 mL). El material se secó a presión reducida con purga de gas nitrógeno a 50°C para proporcionar el producto deseado 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (75,1 g, 89,9%) como un sólido de consistencia fluida.

<sup>1</sup>H NMR (400,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,64 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,75 (1H, m), 3,09 (2H, m), 4,40 (2H, m), 6,69 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,65 (1H, d), 8,24 (1H, d), 9,15 (1H, s); m/z = 364 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 6-[4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina:

Se cargaron diclorometano (225,0 mL) y 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (50,0 g, 138 m mol) en un matraz de fondo redondo adecuado a 22-25°C. Se agregaron sucesivamente trifenilfosfina (72,2 g, 275 m mol) y 1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]etanona [CAS: 83502-55-0] (47,4 g, 275 m mol) a la masa de reacción y se agitó durante 10 min a 22-25°C. Se agregó di-isopropil azodicarboxilato (55,65 g, 275 m mol) en diclorometano (75,0 mL) a la masa de reacción lentamente gota a gota a 25-30°C durante un período de 60-90 min. La masa de reacción resultante se agitó durante 1,0 h a 25-30°C para completar la reacción. Se introdujo n-heptano (600,0 mL) a la masa de reacción mediante adición gota a gota durante un período de 15-30 min a 22-25°C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. De esta forma, un sólido precipitado se filtró y se lavó con n-heptano (150,0 mL). El material luego se secó por succión durante 30 min a presión reducida. El material bruto se purificó mediante lavado con una suspensión en metanol (325,0 mL) a 22-25°C. El sólido luego se recogió mediante filtración y se lavó con metanol (50,0 mL). El material se secó a presión reducida con purga de gas nitrógeno a 50°C para proporcionar el producto deseado 6-[4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazina (61,2 g, 84%) como un sólido de consistencia fluida.

<sup>1</sup>H NMR (400,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,59-1,73 (2H, m), 1,87 (2H, d), 1,99 (3H, s), 2,42 (2H, t), 2,71 (2H, t), 2,76-2,86 (1H, t), 3,08 (2H, t), 3,38-3,47 (4H, m), 4,08 (2H, t), 4,41 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,62 (1H, d), 8,26 (1H, d); m/z = 518 [M+H]<sup>+</sup>.

#### PXRD y análisis por DSC de 6-(4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina (Forma A)

Los espectros de difracción de polvo de rayos X para 6-(4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina mostraron que el material era cristalino (Forma A) caracterizado por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 21,0 y 18,8° y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura I. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla E. El patrón de difracción de polvo de rayos X para 6-(4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina, Forma A, que se muestra en la Figura I difiere del que se muestra en la Figura C debido a una orientación cristalina preferida en la muestra.

#### Tabla E

Los diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X de 6-(4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro [1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina (Forma A)

Angulo 2-Theta (2θ)	% de Intensidad	Intensidad Relativa
21,1	100,0	mf
18,8	96,2	mf

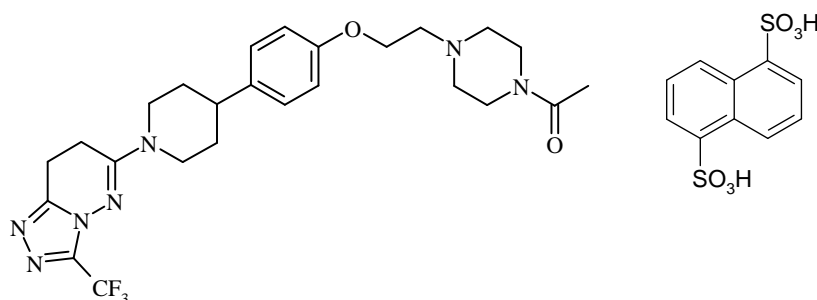
(continuación)

22,4	97,2	Mf
22,6	87,9	mf
21,7	80,1	mf
20,8	79,2	mf
19,2	56,9	f
17,3	53,6	f
12,8	37,0	f
28,1	36,7	f

mf = muy fuerte

5 f = fuerte

El análisis por DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, muestra un solo evento térmico que es una fusión con un inicio de 126,5°C y un pico a 128,4°C (Figura J). De esta forma, el análisis por DSC muestra que la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, es un sólido con alto punto de fusión con un inicio de fusión a aproximadamente 126,5°C y un pico a aproximadamente 128,4°C.

**Ejemplo 5.6****Preparación de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

15 Una solución clara de ácido naftaleno-1,5-disulfónico (1,387 g, 3,83 m mol) en metanol (4,0 mL) se agregó a una solución clara de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (2,0 g, 3,83 m mol), obtenida como se describe en el Ejemplo 5.5, en metanol (4,0 mL) a 22-25°C y la masa de reacción se agitó durante 60 min a 22-25°C. El material resultante blanco se recogió mediante filtración y se lavó con metanol (5,0 mL). El material se secó a presión reducida bajo atmósfera de nitrógeno a 50°C para proporcionar el producto deseado 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina napadisilato (3,0 g, 99,0%) como un sólido de consistencia fluida.

<sup>1</sup>H NMR (400,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,59 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,79 (1H, m), 2,89 – 3,05 (6H, m), 3,06-3,16 (3H, m), 3,41 (1H, m), 3,53-3,57 (4H, m), 4,00 (1H, m), 4,27-4,29 (4H, m), 4,4 (1H, m), 6,91 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,41 (2H, t), 7,93 (2H, d), 8,84 (2H, d).

25 PXRD y análisis por DSC de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

Los espectros de difracción de polvo de rayos X para napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina mostraron que el material era cristalino caracterizado por proporcionar al menos uno de los siguientes valores  $2\theta$  medidos utilizando radiación CuK $\alpha$ : 19,8 y 19,4°, y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura K. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla F.

Tabla F

Los diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina

Ángulo 2-Theta (2 $\theta$ )	% de Intensidad	Intensidad Relativa
19,8	100,0	mf
19,48	91,9	mf
18,9	61,0	mf
21,3	54,9	mf
22,4	53,0	f
8,7	43,7	f
11,9	40,0	f
9,4	39,8	f
20,3	32,2	f
13,8	31,9	f

10

mf = muy fuerte

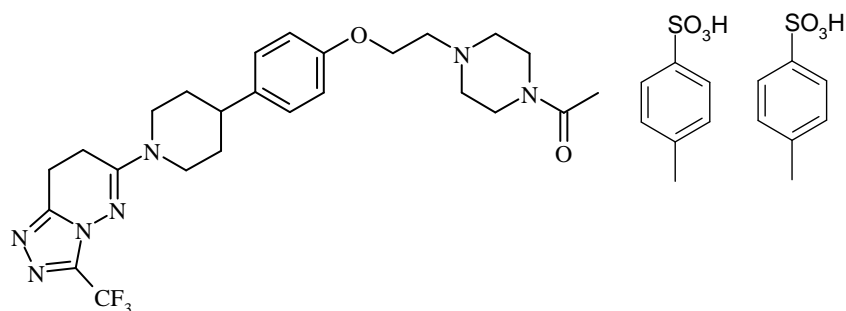
f = fuerte

El análisis por DSC de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina muestra dos eventos térmicos, una baja endotermita a aproximadamente 74,6 °C (pico) debido al contenido de humedad presente en el compuesto y otra endotermita para la fusión del compuesto con un pico de aproximadamente 219,6°C (Figura L). De esta forma, el análisis por DSC muestra que el napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina es un sólido con alto punto de fusión con un pico de fusión a aproximadamente 219,6°C.

15

### Ejemplo 5.7

20 **Preparación de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



- 5 Una solución clara de ácido tolueno-4-sulfónico (2,884 g, 15,0 m mol) en metanol (5,0 mL) se agregó a una solución clara de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (3,9 g, 7,5 m mol), obtenida como se describe en el Ejemplo 5.5, en metanol (8,0 mL) a 22-25°C. Se agregó gota a gota etilacetato (20,0 mL) a la solución clara resultante a 22-25°C. La masa de reacción luego se agitó durante 60 min a 22-25°C. El material color blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con metanol (105,0 mL). El material se secó a presión reducida con purga de gas nitrógeno a 50°C para proporcionar el producto deseado di-tosilato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (4,31 g, 67,0%) como material de color blanco de consistencia fluida.
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,59 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,79 (1H, m), 2,91 – 3,02 (6H, m), 3,13-3,17 (3H, m), 3,41 (1H, m), 3,55-3,57 (4H, m), 4,00 (1H, m), 4,30-4,32 (4H, m), 4,4 (1H, m), 6,93 (2H, d), 7,11 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,48 (2H, d).

PXRD y DSC de di-tosilato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina

- 15 Los espectros de difracción de polvo de rayos X para di-tosilato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina mostró que el material estaba en forma cristalina caracterizado por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 23,1 y 17,5° y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura M. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla G.
- 20 Tabla G

Los diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X de di-tosilato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro [1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina

Angulo 2-Theta (2θ)	% de Intensidad	Intensidad Relativa
23,1	100,0	mf
17,5	77,1	mf
22,1	60,3	mf
21,9	44,0	mf
6,5	36,1	f
12,8	26,8	f
13,6	25,6	f
23,5	25,3	f

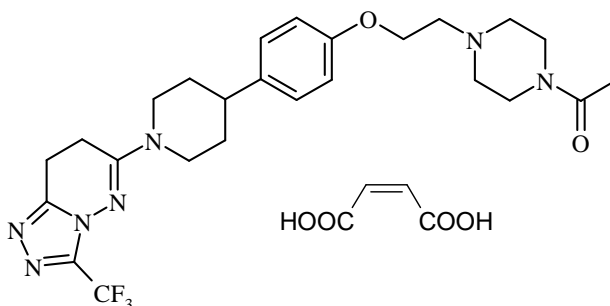
(continuación)

Ángulo 2-Theta (2θ)	% de Intensidad	Intensidad Relativa
20,1	22,7	F
14,9	22,0	f

mf = muy fuerte

5 f = fuerte

El análisis por DSC de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina muestra una sola endotermia con un pico de aproximadamente 224,8°C (Figura N). De esta forma, el análisis por DSC muestra que el di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina es un sólido con alto punto de fusión con un pico de fusión a aproximadamente 224,8°C.

**Ejemplo 5.8****Preparación de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

Una solución clara de ácido maleico (0,445 g, 3,84 m mol) en metanol (1,0 mL) se agregó a una solución clara de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (2,0 g, 3,84 m mol), obtenida como se describe en el Ejemplo 5.5, en metanol (2,0 mL) a 22-25°C y la solución clara resultante se calentó hasta alcanzar 50°C durante 30 min. La masa de reacción se enfrió hasta alcanzar 22-25°C y se agregó gota a gota etilacetato (16,0 mL) a la masa de reacción a 22-25°C. La masa de reacción luego se agitó durante 60 min a 22-25°C. El material color blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con etilacetato (5,0 mL). El material se secó a presión reducida con purga de gas nitrógeno a 50°C para proporcionar el producto deseado maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (2,21 g, 90,0%) como material de color blanco de consistencia fluida.

<sup>1</sup>H NMR (400,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,62 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,75 (1H, m), 2,77 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,95 (4H, m), 3,16 (2H, t), 3,36 (6H, m), 4,22 (4H, m), 6,08 (2H, s), 6,91 (2H, d), 7,17 (2H, d).

**PXRD y DSC de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina**

Los espectros de difracción de polvo de rayos X para maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina mostró el material en forma cristalina caracterizado por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 20,3 y 22,0° y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura O. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla H.

Tabla H

Los diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

Ángulo 2-Theta (2θ)	% de Intensidad	Intensidad Relativa
20,3	100,0	mf
22,0	96,6	mf
11,9	84,3	mf
19,4	84,0	mf
26,5	64,2	mf
19,6	61,5	mf
24,9	55,1	f
27,2	49,7	f
16,8	42,4	f
13,5	41,0	f

5

mf = muy fuerte

f = fuerte

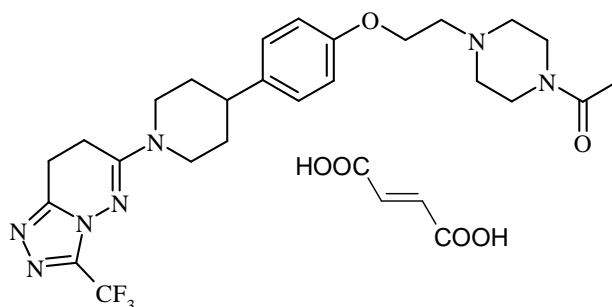
El análisis por DSC de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina muestra una sola endotermia con un pico de aproximadamente 179,2°C (Figura P). De esta forma, el análisis por DSC muestra que el maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina es un sólido con alto punto de fusión con un pico de fusión a aproximadamente 179,2°C.

10

### Ejemplo 5.9

Preparación de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

15



Una solución clara de ácido fumárico (0,223 g, 1,92 m mol) en metanol (3,0 mL) se agregó a una solución clara de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1,0 g, 1,92 m mol), obtenida como se describe en el Ejemplo 5.5, en metanol (2,0 mL) a 22-25°C y la solución clara resultante se



5 calentó hasta alcanzar 50°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 22-25°C y etilacetato (8,0 mL) se cargó gota a gota en la masa de reacción a 22-25°C. Se despojó el disolvente y la masa de reacción se cargó con etilacetato nuevo (8,0 mL). La masa de reacción luego se agitó durante 60 min a 22-25°C. El material color blanco resultante se recogió mediante filtración. El material luego se secó a presión reducida con purga de gas nitrógeno a 50°C para proporcionar el producto deseado fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina (0,91 g, 74,0%) como material de color blanco de consistencia fluida.

1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,61 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,71 (3H, m), 2,90 (4H, m), 3,12 (2H, m), 3,38 (6H, m), 4,04 (2H, m), 4,27 (2H, m), 6,62 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,14 (2H, d).

10 PXRD y DSC de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina

15 Los espectros de difracción de polvo de rayos X para fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina mostró que el material estaba en forma cristalina caracterizado por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 21,1 y 20,4° y por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura Q. Los diez picos más prominentes se muestran en la tabla I.

Tabla I

Los diez picos más prominentes de la difracción de polvo de rayos X de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

Ángulo 2-Theta (2θ)	% de Intensidad	Intensidad Relativa
21,1	100,0	mf
20,4	96,5	mf
18,5	74,8	mf
21,9	72,3	mf
17,9	71,0	mf
23,7	69,9	mf
9,4	69,0	f
19,9	51,0	f
24,3	50,3	f
15,2	43,9	f

20

mf = muy fuerte

f = fuerte

25 El análisis por DSC de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina muestra tres endotermias. La primera con un pico a aproximadamente 65,2°C, la segunda con un pico a aproximadamente 141,9°C y el tercero con un pico a aproximadamente 147°C (Figura R). De esta forma, el análisis por DSC muestra que el fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazina es un sólido con alto punto de fusión con un inicio de fusión a aproximadamente 147°C.

**Ejemplo 5.10****Preparación de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma amorfa**

5 a) Mezcla de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina:PEG400:Gelucire 44/14 al 10:50:40% p/p.

Se pesó 1,00 g de Gelucire 44/14 (Glicéridos Lauroil Macrogol-32) en un vial de vidrio y se calentó hasta 50°C en una placa calefactora de temperatura controlada con agitación continuada (600 rpm). El Gelucire se fundió a los 5 minutos. Se añadieron 1,25 g de PEG 400 (Fluka Chemika) al Gelucire fundido y se agitaron durante 10 minutos a 50°C. Se añadieron 250 mg de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina no molida (obtenida como se describe en el Ejemplo 5.5) a la mezcla fundida de Gelucire:PEG400 y se agitaron (600 rpm) durante 20 minutos a 50°C, pasados los cuales la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se había disuelto casi completamente. La temperatura se incrementó hasta 70°C y la velocidad de agitación se incrementó hasta 800 rpm. Se obtuvo una solución incolora después de agitar durante 5 minutos. Se introdujeron 500 mg de la solución en una cápsula de HPMC de Shinogi QualiV de tamaño 0 (lote E0703189) y se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente antes de cerrar la cápsula. Se prepararon cuatro cápsulas utilizando este método. El material de sobredosificación remanente en el vial de vidrio al acabar de llenar las cápsulas se enfrió hasta temperatura ambiente y se analizó mediante XRPD.

El patrón de XRPD se comparó con el patrón de XRPD obtenido para Gelucire. El componente líquido (PEG 400) no se analizó mediante XRPD debido a la falta de orden de largo alcance y, por lo tanto, la falta de difracción de rayos X. La comparación de los patrones de XRPD permitió que los picos asociados con los excipientes de la formulación se pudieran sustraer de los picos (de muy fuertes a débiles) asociados con la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Los picos asociados con los excipientes no se solaparon con ningún pico muy fuerte, fuerte, medio ni débil asociado con la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. La XRPD de la formulación no mostró ningún pico (de fuerte a débil) asociado con formas sólidas cristalinas de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Por lo tanto, la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina de la formulación estaba en forma amorfa.

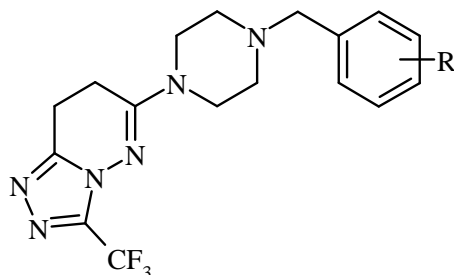
30 b) Mezcla de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina:PEG400:PEG1500 al 10:50:40 % p/p.

Se pesó 1,00 g de PEG 1500 (Fluka Chemika) en un vial de vidrio y se calentó hasta 50°C en una placa calefactora de temperatura controlada con agitación continuada (600 rpm). El PEG 1500 se fundió a los 5 minutos. Se añadieron 1,25 g de PEG 400 (Fluka Chemika) al PEG 1500 fundido y se agitaron durante 10 minutos a 50°C. Se añadieron 250 mg de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina no molida (obtenida como se describe en el Ejemplo 5.5) a la mezcla fundida de PEG 1500:PEG400 y se agitaron (800 rpm) durante 20 minutos a 70°C. Se obtuvo una solución incolora después de agitar durante 20 minutos. Se introdujeron 500 mg de la solución en una cápsula de HPMC de Shinogi QualiV de tamaño 0 (lote E0703189) y se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente antes de cerrar la cápsula. Se prepararon cuatro cápsulas utilizando este método. El material de sobredosificación remanente en el vial de vidrio al acabar de llenar las cápsulas se enfrió hasta temperatura ambiente y se analizó mediante XRPD.

El patrón de XRPD se comparó con el patrón de XRPD obtenido para PEG 1500. El componente líquido (PEG 400) no se analizó mediante XRPD debido a la falta de orden de largo alcance y, por lo tanto, la falta de difracción de rayos X. La comparación de los patrones de XRPD permitió que los picos asociados con los excipientes de la formulación se pudieran sustraer de los picos (de muy fuertes a débiles) asociados con la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Los picos asociados con los excipientes no se solaparon con ningún pico muy fuerte, fuerte, medio ni débil asociado con la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. La XRPD de la formulación no mostró ningún pico (de fuerte a débil) asociado con formas sólidas cristalinas de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Por lo tanto, la 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina de la formulación estaba en forma amorfa.

**Ejemplos 6-9**

Los siguientes compuestos se prepararon con un 12-39% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 1, comenzando a partir de 6-piperazin-1-il-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y el aldehído apropiado:

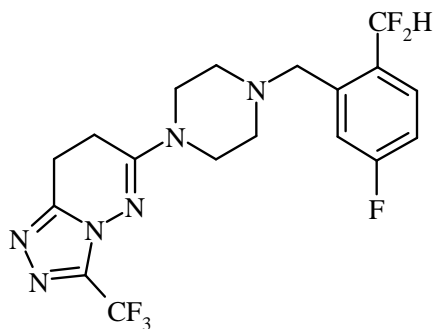


Ej.	R	<sup>1</sup> H NMR (399,9 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	m/z [M+H] <sup>+</sup>
6	3-F	δ 2,31 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,98 (2H, t), 3,38 (4H, m), 3,41 (2H, s), 6,92 - 7,04 (3H, m), 7,24 (1H, m)	383
7	3-Cl	δ 2,45 (4H, m), 2,88 (2H, t), 3,13 (2H, t), 3,53 (6H, m), 7,34 (4H, m)	399
8	3-CF <sub>3</sub>	δ 2,47 (4H, m), 2,88 (2H, t), 3,13 (2H, t), 3,53 (4H, m), 3,64 (2H, s), 7,57 - 7,67 (4H, m)	433
9	2,3-di-F	δ 2,49 (4H, m), 2,88 (2H, t), 3,13 (2H, t), 3,52 (4H, m), 3,65 (2H, s), 7,18 - 7,28 (2H, m), 7,36 (1H, m)	401

5

### Ejemplo 10

#### Preparación de 6-[4-[2-(difluorometil)-5-fluorobencil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



- 10 Se obtuvo con un 67% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 1, comenzando a partir de 6-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 2-difluorometil-5-fluorobenzaldehído.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,46 (4H, m), 2,89 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,51 (4H, m), 3,67 (2H, s), 7,22 - 7,49 (3H, m), 7,69 (1H, m); m/z = 433 [M+H]<sup>+</sup>.

El 2-difluorometil-5-fluorobenzaldehído utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación:

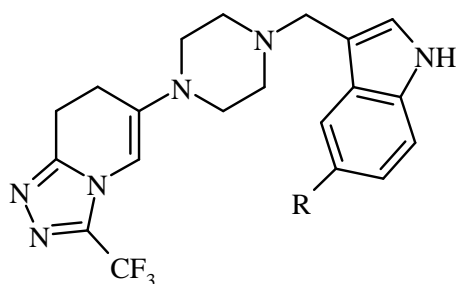
- 15 Se agregó complejo de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1M, 21,46 mL, 21,46 mmol) a 2-bromo-1-(difluorometil)-4-fluorobenceno (4,39 g, 19,51 mmol) en THF (120 mL) enfriado hasta alcanzar -20°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -20°C durante 1 hora. Se agregó *N,N*-dimetilformamida (1,813 mL, 23,41 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora más, manteniendo al temperatura en el rango -15 a -20°C. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente, luego se agregó ácido clorhídrico 2M (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (120 mL) y se concentró para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de

elución 5 a 10% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 2-(difluorometil)-5-fluorobenzaldehído (1,250 g, 36,8%) como un líquido incoloro.

$^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26 (1H, t), 7,37 - 7,43 (1H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 7,78 - 7,82 (1H, m), 10,19 (1H, d);  $m/z = 173$  [M-H] $^-$ .

## 5 Ejemplos 11-13

Los siguientes compuestos se prepararon con un 46-55% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 1, comenzando a partir de 6-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y el indol-3-carboxaldehído apropiado:

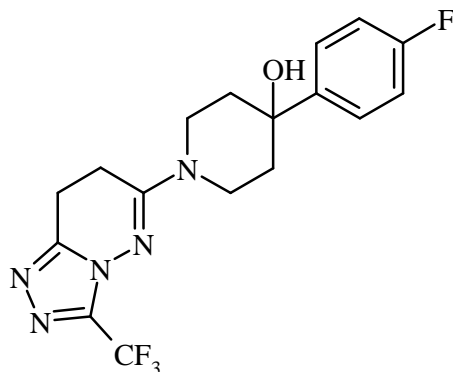


Ej.	R	$^1\text{H NMR}$ (399,9 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ )	$m/z$ [M+H] $^+$
11	H	2,47 (4H, m), 2,87 (2H, t), 3,11 (2H, t), 3,50 (4H, m), 3,69 (2H, s), 6,99 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,65 (1H, d), 10,97 (1H, s)	404
12	F	$\delta$ 2,46 (4H, m), 2,87 (2H, t), 3,11 (2H, t), 3,50 (4H, m), 3,66 (2H, s), 6,92 (1H, m), 7,37 (3H, m), 11,08 (1H, s)	422
13	CN	$\delta$ 2,47 (4H, m), 2,87 (2H, t), 3,11 (2H, t), 3,51 (4H, m), 3,73 (2H, s), 7,44 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,54 (1H, d), 8,19 (1H, s), 11,57 (1H, s)	429

10

## Ejemplo 14

### Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol



Se obtuvo con un 33% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de 4-(4-fluorofenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol.

$^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,66 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,16 (2H, t), 3,31 (2H, m), 4,09 (2H, m), 5,28 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,53 (2H, m);  $m/z = 384$  [M+H] $^+$ .

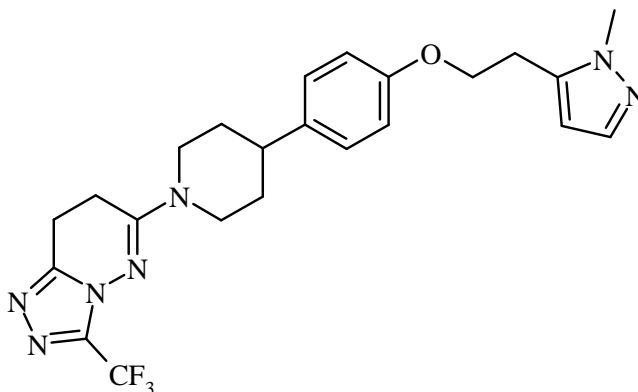
El 4-(4-fluorofenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación:

Se agitaron 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en Monatsh. Chem. 1972, 103, 1591) (251 mg, 1,13 mmol), 4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol (215 mg, 1,13 mmol) y DIPEA (0,20 mL, 1,13 mmol) en DMF (3 mL) y se calentó a 80°C durante 1 hora. La solución resultante se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se aplacó con agua (10 mL). El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo y éter y se secó al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (320 mg, 74%).

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,71 - 1,75 (2H, m), 1,98 - 2,06 (2H, m), 3,40 - 3,46 (2H, m), 4,19 - 4,22 (2H, m), 5,28 (1H, s), 7,14 (2H, t), 7,54 (2H, dd), 7,66 (1H, d), 8,24 (1H, d); m/z = 382 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 15

10 **Preparación de 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



Se obtuvo con un 73% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

15 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,61 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,92 - 3,02 (4H, m), 3,09 (2H, t), 3,15 (2H, t), 3,79 (3H, s), 4,18 (2H, t), 4,29 (2H, m), 6,14 (1H, d), 6,89 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,30 (1H, d); m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>.

La 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

### Preparación de 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol

20 Se agregó gota a gota n-butilitio (1,6M en hexanos) (1226 mL, 1961,78 mmol) a 1-metil-1H-pirazol (153,4 g, 1868,37 mmol) en THF (3000 mL) enfriado hasta alcanzar -78°C durante un período de 1 hora bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -60°C durante 30 minutos, luego se entibió hasta -10°C y se agitó durante 40 minutos adicionales. Una solución de oxirano (210 mL, 4203,82 mmol) en THF (600 mL) se agregó lentamente a -10°C seguido por adicional THF (1000 mL) y la suspensión resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos, luego a 0°C durante 30 minutos. La mezcla luego se dejó entibiar gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se aplacó con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (2000 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con n-butanol (3 x 1000 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (1500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite, que se sometió a azeotropía con tolueno (1000 ml) para proporcionar un aceite con algo de sólido. El aceite se disolvió en DCM y el sólido insoluble se retiró mediante filtración y se lavó con DCM. El filtrado se purificó mediante cromatografía utilizando una columna de sílice para HPLC prep. Novasep, eluyendo con un gradiente de 5-10% metanol en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol (195 g, 83%) como un aceite.

<sup>1</sup>H NMR (400,1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (2H, t), 3,63 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,74 (1H, t), 6,04 (1H, m), 7,26 (1H, d).

35 **Preparación de 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

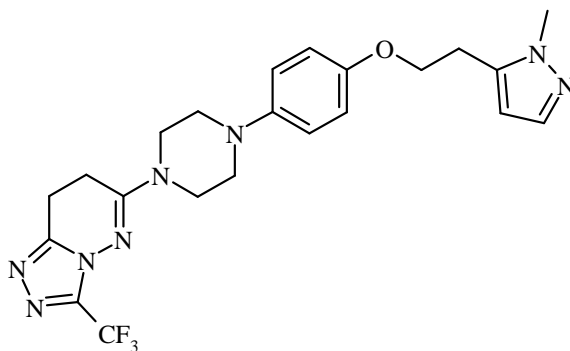
Se agregó gota a gota DIAD (19,73 mL, 100,18 mmol) a 4-[1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 5.2, preparación de materiales de partida) (28 g, 77,06 mmol), 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol (14,53 g, 100,18 mmol) y trifetilfosfina (26,3 g, 100,18 mmol) en THF (250 mL). La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM (1 L) y la solución se lavó secuencialmente con NaOH 2M (300 mL x 2) y salmuera saturada (250 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, eluyendo con 75% de EtOAc en isohexano seguido por un gradiente de 0 a 3% MeOH en DCM. Las fracciones conteniendo el producto deseado se evaporaron hasta secarse, luego se disolvieron nuevamente en DCM (500 mL) y la solución se lavó con NaOH 2M (300 mL x 2) y después salmuera (250 mL), luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 80 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (18,21 g, 50,1%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,81 (1H, m), 3,07 - 3,14 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,18 (2H, t), 4,41 (2H, m), 6,14 (1H, d), 6,89 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,24 (1H, d); m/z = 472 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 16

**Preparación de 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



Se obtuvo con un 65% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,95 (2H, t), 3,05 - 3,18 (8H, m), 3,66 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,14 (2H, t), 6,14 (1H, d), 6,87 (2H, d), 6,94 (2H, d), 7,31 (1H, d); m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>.

La 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

### Preparación de 4-[4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenol

Se agregó DIPEA (52,4 mL, 300,84 mmol) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en Monatsh. Chem. 1972, 103, 1591) (44,6 g, 200,56 mmol) y 1-(4-hidroxifenil)piperazina (39,32 g, 220,61 mmol) en DMF (450 mL). La solución resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, luego se evaporó hasta secarse y se dividió entre DCM (2 L) y agua (1 L) conteniendo metanol (250 mL) para favorecer la solubilidad. El material insoluble se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el producto deseado. El filtrado orgánico se separó de lo acuoso, luego se lavó con salmuera saturada (500 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó hasta proporcionar una goma marrón. Esto se trituró con éter, el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con DCM y luego metanol, se combinó con el precipitado previo y se secó para proporcionar 4-[4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenol (63,8 g, 87%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,12 (4H, m), 3,75 (4H, m), 6,69 (2H, d), 6,87 (2H, d), 7,67 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,87 (1H, s); m/z = 365 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación de 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

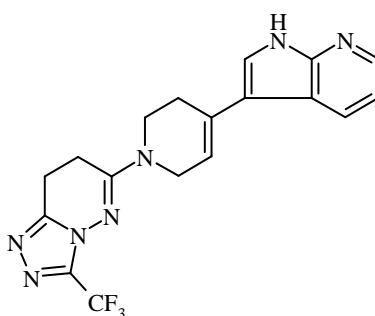
Se agregó gota a gota DIAD (20,73 mL, 105,27 mmol) a 4-[4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenol (32,0 g, 87,72 mmol), 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol (obtenido como se describe en el Ejemplo 15, preparación de materiales de partida) (16,6 g, 131,58 mmol) y trifenilfosfina (34,5 g, 131,58 mmol) en THF (320 mL) a

0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM (700 mL) y la solución se lavó secuencialmente con NaOH 2M (200 mL x 2) y salmuera saturada (200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, eluyendo con un gradiente de 80 a 100% EtOAc en isohexano seguido por EtOAc, luego un gradiente de 0 a 3% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-[4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (28,7 g, 69,3%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,07 (2H, t), 3,18 (4H, m), 3,76 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,15 (2H, t), 6,14 (1H, d), 6,88 (2H, d), 6,97 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8,28 (1H, d); m/z = 473 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 17

### Preparación de 6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

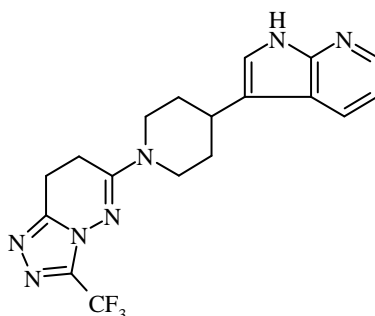


Se obtuvo con un 27% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 2, comenzando a partir de 1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ona y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,59 - 2,73 (2H, m), 3,00 (2H, t), 3,18 (2H, t), 3,70 - 3,84 (2H, m), 4,18 - 4,30 (2H, m), 6,28 (1H, t), 7,06 - 7,18 (1H, m), 7,56 - 7,67 (1H, m), 8,22 - 8,26 (1H, m), 8,29 (1H, d), 11,75 (1H, s); m/z = 388 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18

### Preparación de 6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

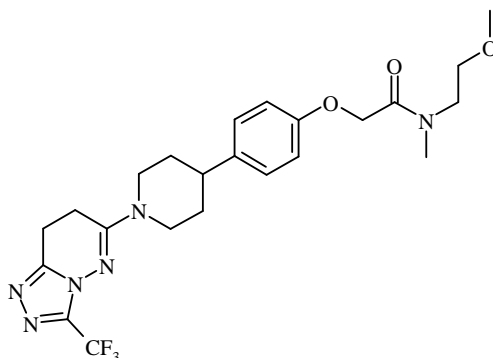


Se obtuvo con un 74% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 3, comenzando a partir de 6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 17).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,62 - 1,80 (2H, m), 2,01 - 2,08 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,03 - 3,19 (5H, m), 4,22 - 4,35 (2H, m), 6,97 - 7,09 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,98 - 8,09 (1H, m), 8,14 - 8,24 (1H, m), 11,38 (1H, s); m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 19

### Preparación de N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida



5 Se agregó N-(2-metoxietil)metilamina (25 mg, 0,28 mmol) a ácido 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acético (100 mg, 0,24 mmol), HATU (108 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,123 mL, 0,71 mmol) en DMF (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas luego se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 $\mu$  sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (con 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida (38 mg, 32%) como un sólido.

10 <sup>1</sup>H NMR (500,133 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,65 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,91 (2H, t), 2,96 (3H, s), 3,04 (2H, m), 3,14 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,49 (4H, m), 4,25 (2H, m), 4,71 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,15 (2H, d); m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>.

El ácido 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acético utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### Preparación de metil 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acetato

15 Se agregó metil 2-bromoacetato (0,418 mL, 4,42 mmol) a 4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 4.2, preparación de materiales de partida) (1,07 g, 2,94 mmol) y carbonato de potasio (0,814 g, 5,89 mmol) en DMF (20 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, luego se agregó agua (50 mL) y se continuó agitando durante 20 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua luego éter y se secó para proporcionar metil 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acetato (1,290 g, 100%).

20 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,67 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,81 (1H, m), 3,09 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,42 (2H, m), 4,77 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,67 (1H, d), 8,25 (1H, d); m/z = 436 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Preparación de etil 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acetato

Se agregó 10% de paladio sobre carbono (0,536 g, 0,50 mmol) a metil 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acetato (1,096 g, 2,52 mmol) y formiato de amonio (1,587 g, 25,17 mmol) en etanol (50 mL). La mezcla resultante se agitó a 78°C, se agregaron porciones adicionales de formiato de amonio cada 5 horas hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el catalizador se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta secarse, se disolvió nuevamente en DCM (100 mL) y la solución se lavó con agua (50 mL) y después salmuera (50 mL), luego los disolventes se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, eluyendo con un gradiente de 50 a 80% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar etil 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acetato (0,820 g, 72,2%) como una goma.

35 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,22 (3H, t), 1,62 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,79 (1H, m), 2,92 - 3,03 (4H, m), 3,16 (2H, t), 4,17 (2H, q), 4,29 (2H, m), 4,74 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,18 (2H, d); m/z = 452 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de ácido 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acético

40 Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (381 mg, 9,08 mmol) a etil 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acetato (820 mg, 1,82 mmol) en una mezcla de THF (20 mL), agua (10 mL) y MeOH (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se

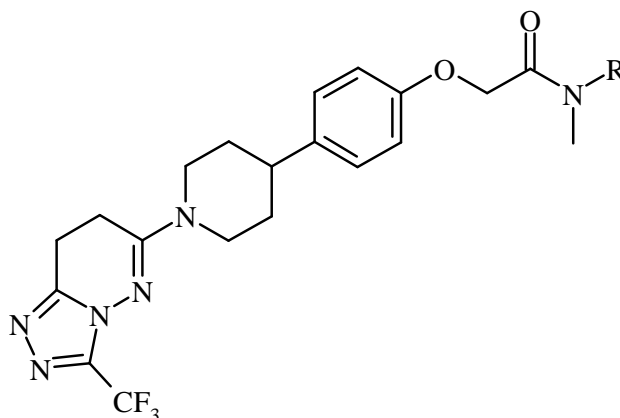


evaporaron luego el residuo se suspendió en agua y se acidificó hasta alcanzar pH 4 con ácido cítrico 1M. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acético (575 mg, 74,8%) como un sólido.

5  $^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,62 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,92 - 3,03 (4H, m), 3,16 (2H, t), 4,29 (2H, m), 4,61 (2H, s), 6,84 (2H, d), 7,17 (2H, d);  $m/z = 424$  [M+H] $^+$ .

### Ejemplos 20-22

Los siguientes compuestos se prepararon con un 40- 57% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 19, comenzando a partir de ácido 2-[4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]acético y el apropiado amina:

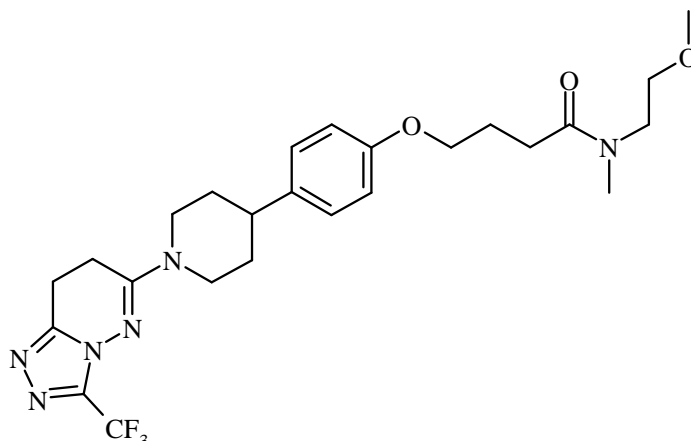


10

Ej.	R	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ )	$m/z$ [M+H] $^+$
20	CH <sub>3</sub>	$\delta$ 1,65 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,77 - 2,95 (9H, m), 3,04 (2H, m), 3,14 (2H, t), 4,26 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,15 (2H, d)	451
21	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	$\delta$ 1,64 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,79 (1H, m), 2,91 (2H, m), 3,03 (2H, m), 3,14 (2H, t), 3,40 (2H, t), 3,57 (2H, m), 4,26 (2H, m), 4,73 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,14 (2H, d) (3H oscurecido con agua en disolvente de NMR)	481
22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	$\delta$ 0,89 (3H, t), 1,28 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,79 (1H, m), 2,91 (2H, m), 3,03 (2H, m), 3,14 (2H, t), 3,30 (2H, t), 4,26 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,15 (2H, d) (3H oscurecido con agua en disolvente de NMR)	493

### Ejemplo 23

**Preparación de N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi)butanamida**



Se obtuvo con un 42% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)butanamida.

5 1H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,50 - 2,58 (2H, m), 2,70 - 2,80 (3H, m), 2,96 - 3,06 (5H, m), 3,22 (2H, m), 3,32 (3H, m), 3,48 - 3,57 (4H, m), 4,02 (2H, m), 4,30 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 523 [M+H]<sup>+</sup>.

La N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)butanamida utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### Preparación de metil 4-[4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]butanoato

10 Se obtuvo con un 63% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 19, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de 4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenol y metil 4-bromobutanoato.

1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57 (2H, m), 1,82 (4H, m), 2,37 (2H, m), 2,71 (1H, m), 3,01 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,86 (2H, m), 4,31 (2H, m), 6,75 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,57 (1H, d), 8,15 (1H, d); m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Preparación de ácido 4-[4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]butanoico

Se obtuvo con un 78% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 19, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de metil 4-[4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]butanoato.

20 1H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57 (2H, m), 1,81 (4H, m), 2,28 (2H, m), 2,71 (1H, m), 3,00 (2H, m), 3,86 (2H, m), 4,31 (2H, m), 6,76 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,56 (1H, d), 8,14 (1H, d), 12,00 (1H, s); m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>.

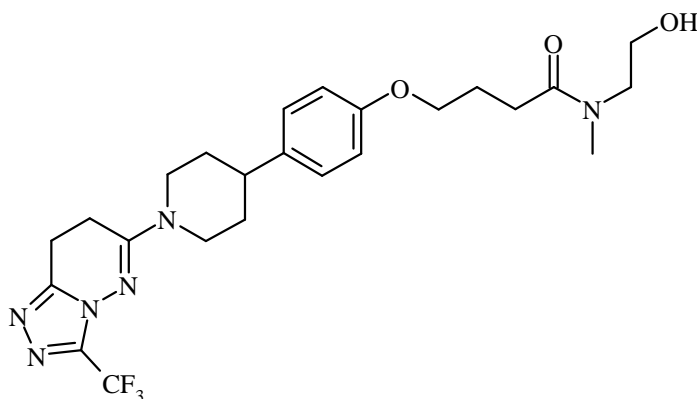
#### Preparación de N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)butanamida

Se obtuvo con un 50% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 19, comenzando a partir de ácido 4-[4-[1-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi]butanoico y N-(2-metoxietil)metilamina.

25 1H NMR (499,803 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,69 (2H, m), 1,94 (4H, m), 2,44 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,45 (4H, s), 3,98 (2H, m), 4,37 (2H, m), 6,85 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,55 (1H, d), 8,13 (1H, d); m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24

30 Preparación de N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)butanamida



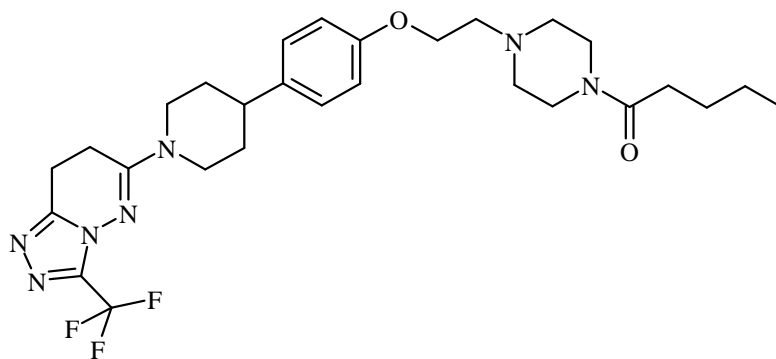
Se obtuvo con un 50% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-4-(4-((1-(3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi)butanamida.

5 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,72 - 2,80 (3H, m), 2,92 - 3,07 (6H, m), 3,22 (2H, t), 3,56 (2H, t), 3,77 (2H, m), 4,02 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>.

La N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-4-(4-((1-(3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi)butanamida utilizada como material de partida se preparó en 39% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 19, comenzando a partir de ácido 4-[4-((1-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi)butanoico (obtenido como se describe en el Ejemplo 23, preparación de materiales de partida) y N-(2-hidroxiethyl)metilamina.

## 10 Ejemplo 25

**Preparación de 6-(4-(4-(2-(4-pentanoilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

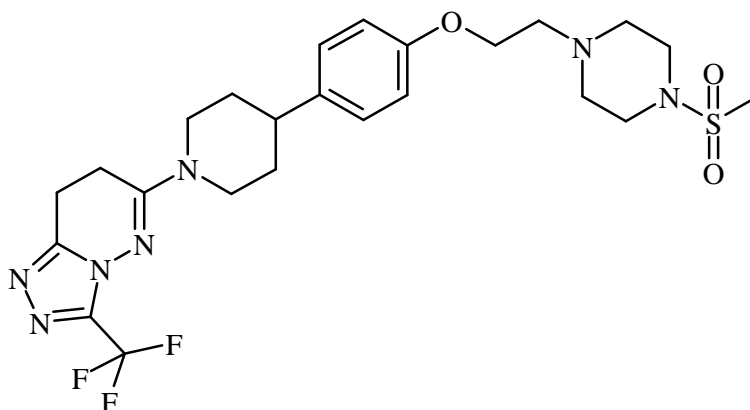


15 Se obtuvo con un 36% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, comenzando a partir de 6-[4-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y ácido pentanoico.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (3H, t), 1,36 (2H, m), 1,57 - 1,74 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,56 (4H, m), 2,71 - 2,83 (5H, m), 3,00 (2H, m), 3,22 (2H, t), 3,49 (2H, m), 3,64 (2H, m), 4,10 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,12 (2H, d); m/z = 562 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 26

20 **Preparación de 6-(4-(4-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

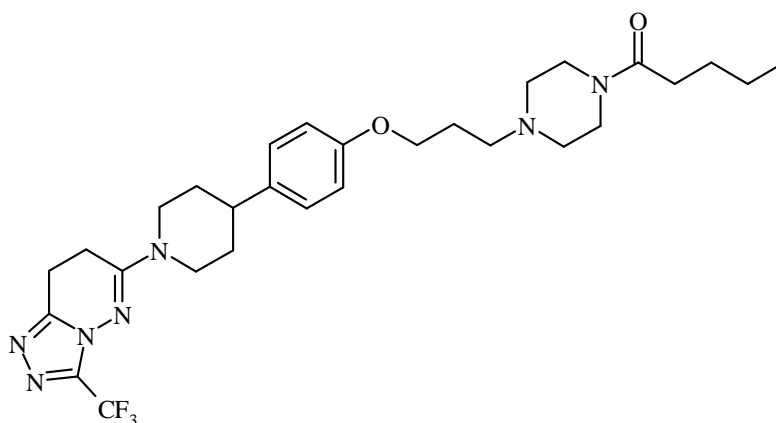


Una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,029 mL, 0,38 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó gota a gota a 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 5.1, preparación de materiales de partida) (150 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,088 mL, 0,63 mmol) en DCM (1 mL) enfriada hasta alcanzar 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL), se pasó a través de un cartucho de separación de fases y luego la capa orgánica se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (con 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-[4-(4-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (92 mg, 52,7%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,69 - 2,80 (10H, m), 2,86 (2H, t), 3,00 (2H, m), 3,20 - 3,28 (6H, m), 4,09 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,12 (2H, d); m/z = 556 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 27

**Preparación de 6-[4-(4-[3-(4-pentanoilpiperazin-1-il)propoxi]fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

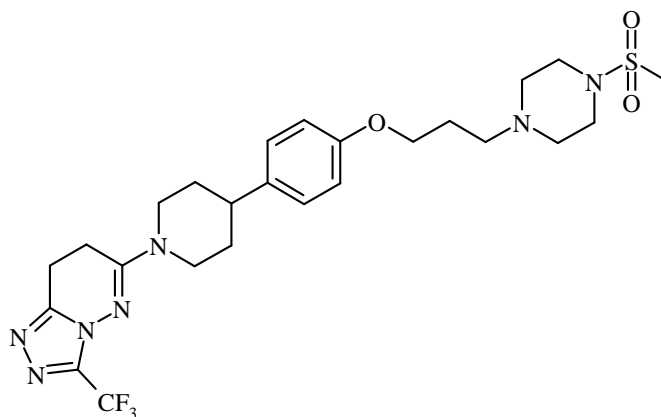


Se obtuvo con un 66% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, comenzando a partir de 6-[4-[4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y ácido pentanoico.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (3H, t), 1,37 (2H, m), 1,57 - 1,74 (4H, m), 1,92 - 2,02 (4H, m), 2,32 (2H, m), 2,50 (4H, m), 2,60 (2H, t), 2,71 - 2,80 (3H, m), 3,00 (2H, m), 3,22 (2H, t), 3,51 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,01 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,85 (2H, d), 7,11 (2H, d); m/z = 576 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 28

**Preparación de 6-[4-(4-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

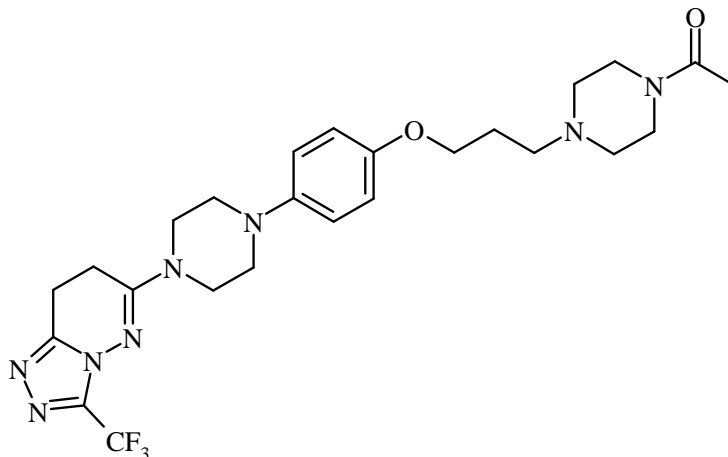


Se obtuvo con un 24% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 26, comenzando a partir de 6-[4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 4.1, preparación de materiales de partida) y cloruro de metanosulfonilo.

- 5  $^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,69 (2H, m), 1,92 - 1,97 (4H, m), 2,55 - 2,60 (6H, m), 2,71 - 2,80 (6H, m), 3,00 (2H, m), 3,20 - 3,26 (6H, m), 4,00 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,85 (2H, d), 7,11 (2H, d);  $m/z = 570$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 29

#### Preparación de 6-(4-{4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



10

Se obtuvo con un 74% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4.1, comenzando a partir de 6-(4-[4-(3-piperazin-1-ilpropoxi)fenil]piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y ácido acético.

$^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,96 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,46 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,79 (2H, t), 3,13 (4H, m), 3,23 (2H, t), 3,47 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,70 (4H, m), 3,99 (2H, t), 6,84 - 6,92 (4H, m);  $m/z = 535$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 La 6-(4-[4-(3-piperazin-1-ilpropoxi)fenil]piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### Preparación de terc-butil 4-[3-(4-{4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il}fenoxi)propil]piperazina-1-carboxilato

- 20 Se agregó gota a gota DIAD (3,24 mL, 16,47 mmol) a 4-(4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il)fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 16, preparación de materiales de partida) (5 g, 13,72 mmol), terc-butil 4-(3-hidroxipropil)piperazina-1-carboxilato (CAS 132710-90-8, 5,03 g, 20,59 mmol) y trifenilfosfina (5,40 g, 20,59 mmol) en THF (50 mL) a  $0^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM (100 mL) y se lavó secuencialmente con NaOH 2M (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó

para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, eluyendo con EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar terc-butil 4-[3-(4-{4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il}fenoxi)propil]piperazina-1-carboxilato (3,66 g, 45%).

5 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,95 (2H, m), 2,40 (4H, m), 2,52 (2H, t), 3,21 (4H, m), 3,43 (4H, m), 3,78 (4H, m), 3,99 (2H, t), 6,87 (2H, d), 6,93 (2H, d), 7,11 (1H, d), 7,96 (1H, d); m/z = 591 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de terc-butil 4-[3-(4-{4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il}fenoxi)propil]piperazina-1-carboxilato**

10 Se obtuvo con un 29% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de terc-butil 4-[3-(4-{4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il}fenoxi)propil]piperazina-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 1,95 (2H, m), 2,40 (4H, m), 2,52 (2H, m), 2,79 (2H, t), 3,13 (4H, m), 3,23 (2H, t), 3,43 (4H, m), 3,70 (4H, m), 3,99 (2H, t), 6,84 - 6,92 (4H, m); m/z = 593 [M+H]<sup>+</sup>.

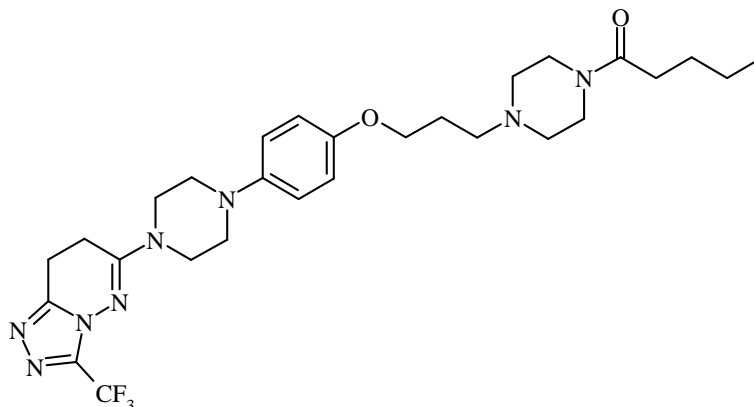
**Preparación de 6-[4-[4-(3-piperazin-1-ilpropoxi)fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

15 Se obtuvo con un 97% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de terc-butil 4-[3-(4-{4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il}fenoxi)propil]piperazina-1-carboxilato.

m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30**

20 Preparación de 6-[4-[4-[3-(4-pentanoilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

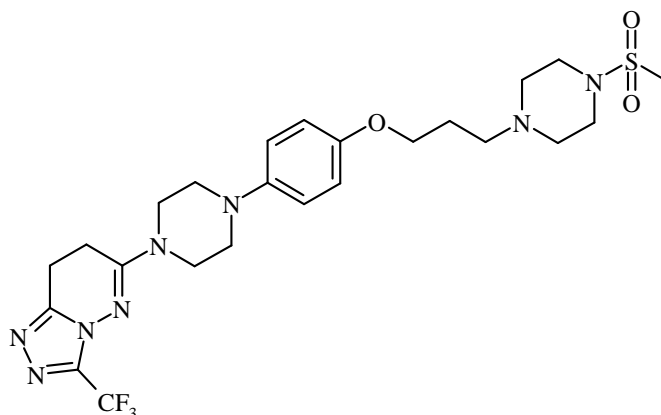


25 Se obtuvo con un 70% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, comenzando a partir de 6-[4-[4-(3-piperazin-1-ilpropoxi)fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 29, preparación de materiales de partida) y ácido pentanoico.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (3H, t), 1,37 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,43 (4H, m), 2,53 (2H, t), 2,79 (2H, t), 3,13 (4H, m), 3,23 (2H, t), 3,47 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,70 (4H, m), 3,99 (2H, t), 6,85 - 6,92 (4H, m); m/z = 577 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31**

30 Preparación de 6-[4-[4-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

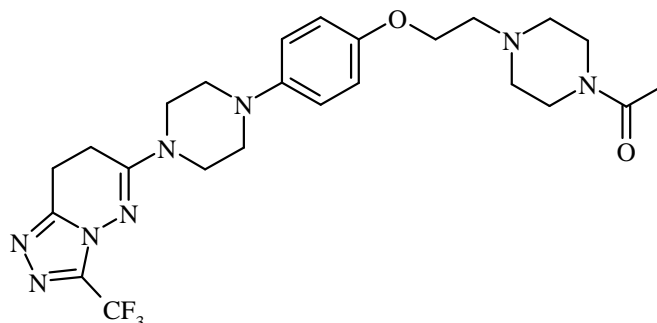


Se obtuvo con un 55% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 26, comenzando a partir de 6-[4-[4-(3-piperazin-1-ilpropoxi)fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 29, preparación de materiales de partida) y cloruro de metanosulfonilo.

- 5  $^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,95 (2H, m), 2,58 (6H, m), 2,77 - 2,81 (5H, m), 3,14 (4H, m), 3,21 - 3,26 (6H, m), 3,70 (4H, m), 3,98 (2H, t), 6,84 - 6,92 (4H, m);  $m/z = 571$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 32

#### Preparación de 6-[4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



10

Se obtuvo con un 78% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, comenzando a partir de 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y ácido acético.

$^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,08 (3H, s), 2,53 - 2,60 (4H, m), 2,77 - 2,83 (4H, m), 3,14 (4H, m), 3,23 (2H, t), 3,48 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,71 (4H, m), 4,08 (2H, t), 6,85 - 6,92 (4H, m);  $m/z = 521$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 15 La 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### Preparación de terc-butil 4-[2-(4-[4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato

- 20 Se obtuvo con un 60% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 29, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de 4-[4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 16, preparación de materiales de partida) y terc-butil 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato (CAS 77279-24-4).

$^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (9H, s), 2,52 (4H, m), 2,80 (2H, t), 3,21 (4H, m), 3,45 (4H, m), 3,78 (4H, m), 4,08 (2H, t), 6,88 (2H, d), 6,93 (2H, d), 7,11 (1H, d), 7,96 (1H, d);  $m/z = 577$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 25 Preparación de terc-butil 4-[2-(4-[4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato

Se obtuvo con un 82% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de terc-butil 4-[2-(4-[4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato.

5  $^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (9H, s), 2,52 (4H, m), 2,79 (4H, m), 3,14 (4H, m), 3,23 (2H, t), 3,45 (4H, m), 3,70 (4H, m), 4,07 (2H, t), 6,89 (4H, m);  $m/z = 579$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

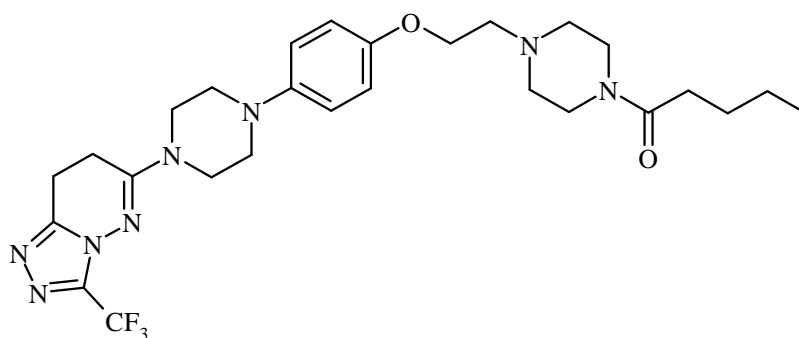
**Preparación de 6-[4-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

10 Se obtuvo con un 96% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de terc-butil 4-[2-(4-[4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato.

$^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,55 (4H, m), 2,79 (4H, m), 2,91 (4H, m), 3,14 (4H, m), 3,23 (2H, t), 3,70 (4H, m), 4,07 (2H, t), 6,89 (4H, m);  $m/z = 479$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 33**

15 **Preparación de 6-[4-[4-[2-(4-pentanoilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

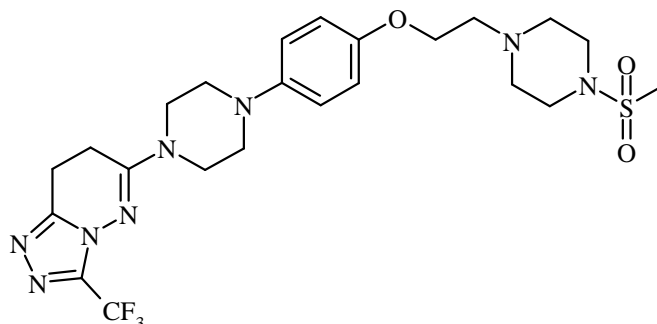


Se obtuvo con un 77% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,1, comenzando a partir de 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 32, preparación de materiales de partida) y ácido pentanoico.

20  $^1\text{H NMR}$  (399,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (3H, t), 1,36 (2H, m), 1,61 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,59 (4H, m), 2,77 - 2,85 (4H, m), 3,14 (4H, m), 3,23 (2H, t), 3,51 (2H, m), 3,65 - 3,72 (6H, m), 4,09 (2H, t), 6,85 - 6,92 (4H, m);  $m/z = 563$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 34**

**Preparación de 6-[4-[4-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



25

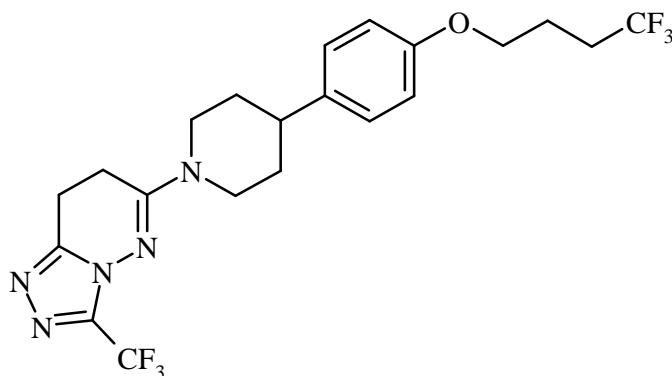
Se obtuvo con un 75% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 26, comenzando a partir de 6-[4-[4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en el Ejemplo 32, preparación de materiales de partida) y cloruro de metanosulfonilo.



<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70 (4H, m), 2,78 - 2,81 (5H, m), 2,85 (2H, t), 3,14 (4H, m), 3,21 - 3,28 (6H, m), 3,71 (4H, m), 4,07 (2H, t), 6,85 - 6,92 (4H, m); m/z = 557 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 35

#### 5 Preparación de 6-{4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Se obtuvo con un 81% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de 6-{4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

10 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,71 - 2,80 (3H, m), 3,00 (2H, m), 3,22 (2H, t), 4,00 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,85 (2H, d), 7,12 (2H, d); m/z = 476 [M+H]<sup>+</sup>.

La 6-{4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

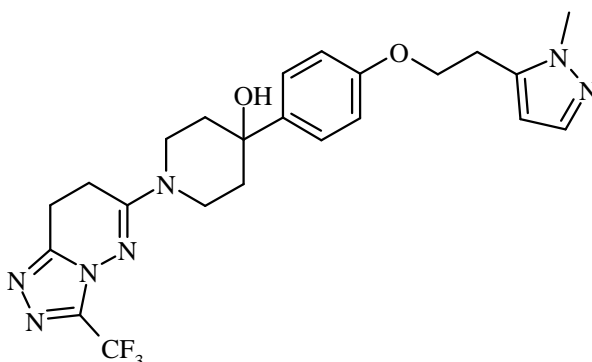
#### Preparación de 6-{4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

15 Se suspendieron 4-[1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 5.2, preparación de materiales de partida) (200 mg, 0,55 mmol), 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (526 mg, 2,75 mmol) y carbonato de potasio (152 mg, 1,10 mmol) en DMA (4 mL) se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta alcanzar 200°C durante 30 minutos en el reactor de microondas y se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM (20 mL) y la solución se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5μ sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (con 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-{4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (95 mg, 37%) como un sólido.

25 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66 (2H, m), 1,91 (4H, m), 2,38 - 2,47 (2H, m), 2,81 (1H, m), 3,10 (2H, m), 4,01 (2H, t), 4,41 (2H, m), 6,88 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,66 (1H, d), 8,24 (1H, d); m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 36

#### Preparación de 4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol



Se obtuvo con un 72% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de 4-(4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol.

5 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,94 (2H, t), 3,09 (2H, t), 3,16 (2H, t), 3,36 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,06 (2H, m), 4,20 (2H, t), 5,09 (1H, s), 6,14 (1H, s), 6,91 (2H, d), 7,30 (1H, s), 7,40 (2H, d); m/z = 490 [M+H]<sup>+</sup>.

El 4-(4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### Preparación de bencil 4-[4-(benciloxi)fenil]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

10 Se agregó gota a gota n-butilitio (1,6M en hexano, 42,9 ml, 107,18 mmol) a 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (28,2 g, 107,18 mmol, CAS 6793-92-6) en THF (367 ml) a -78°C durante un período de 15 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora luego se agregó gota a gota bencil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (20 g, 85,74 mmol) en THF (122 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos, luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se aplacó con cloruro de amonio saturado (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 1a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 3% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar bencil 4-[4-(benciloxi)fenil]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (13,49 g, 30,1%) como una goma.

20 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,58 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,92 (2H, m), 5,10 (4H, m), 6,95 (2H, m), 7,39 (12H, m); m/z = 416 [M-H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 4-(4-hidroxifenil)piperidin-4-ol

25 Se agregó 10% de paladio sobre carbono (3,44 g, 3,23 mmol) a bencil 4-[4-(benciloxi)fenil]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (13,49 g, 32,31 mmol) en MeOH (146 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El material bruto se trituró con DCM (100 mL) y MeOH (50 mL) para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 4-(4-hidroxifenil)piperidin-4-ol (4,16 g, 66,6%). La preparación de 4-(4-hidroxifenil)piperidin-4-ol también se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2000), 43(5), 984-994.

30 <sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,50 (2H, m), 1,73 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,90 (2H, m), 4,52 (1H, s), 6,69 (2H, m), 7,25 (2H, m), 9,21 (1H, s); m/z = 192 [M-H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 4-(4-hidroxifenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol

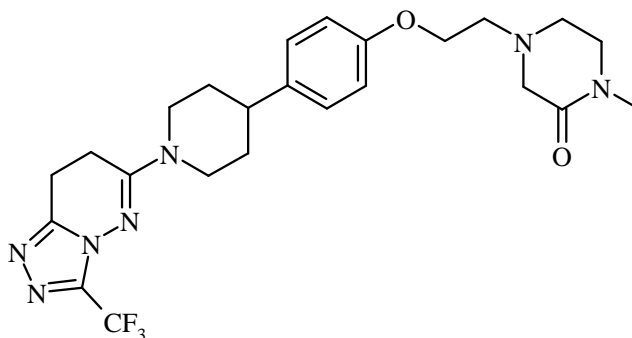
35 Se agregó DIPEA (1,174 mL, 6,74 mmol) a 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (obtenida como se describe en Monatsh. Chem. 1972, 103, 1591) (1 g, 4,49 mmol) y 4-(4-hidroxifenil)piperidin-4-ol (0,955 g, 4,94 mmol) en DMF (10 mL). La solución resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente luego se evaporó hasta secarse. Los residuos se trituraron con agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua adicional y después éter, luego se secó al vacío para proporcionar 4-(4-hidroxifenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (1,680 g, 99%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,72 (2H, m), 1,95 (2H, m), 3,42 (2H, m), 4,17 (2H, m), 5,01 (1H, s), 6,70 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,65 (1H, d), 8,23 (1H, d), 9,20 (1H, s); m/z = 380 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol**

Se agregó gota a gota DIAD (0,311 mL, 1,58 mmol) a 4-(4-hidroxifenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (500 mg, 1,32 mmol), 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol (obtenido como se describe en el Ejemplo 15, preparación de materiales de partida) (249 mg, 1,98 mmol) y trifetilfosfina (519 mg, 1,98 mmol) en THF (10 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas luego los disolventes se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, eluyendo con EtOAc luego un gradiente de 3 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar un sólido que se trituró con éter, se filtró y se secó para proporcionar 4-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol (464 mg, 72,2%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,72 (2H, m), 1,99 (2H, m), 3,09 (2H, t), 3,43 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,18 (4H, m), 5,12 (1H, s), 6,13 (1H, d), 6,90 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,41 (2H, d), 7,65 (1H, d), 8,23 (1H, d); m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37****Preparación de 1-metil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona**

Se obtuvo con un 49% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de 1-metil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,71 - 2,88 (7H, m), 2,95 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,22 (2H, t), 3,27 - 3,36 (4H, m), 4,10 (2H, t), 4,30 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,12 (2H, d); m/z = 506 [M+H]<sup>+</sup>.

La 1-metil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

**Preparación de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol**

Una solución de carbonato de etileno (18,18 g, 206,42 mmol) en DMF (30 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 4.2, preparación de materiales de partida) (15 g, 41,28 mmol) y carbonato de potasio (11,41 g, 82,57 mmol) en DMF (30 mL) a 80°C durante un período de 10 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente luego se concentró y se diluyó con DCM (500 mL) y se lavó secuencialmente con agua (500 mL) y salmuera saturada (250 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 70 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol (12,04 g, 71,6%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,81 (1H, m), 3,10 (2H, m), 3,70 (2H, m), 3,95 (2H, t), 4,41 (2H, m), 4,81 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,66 (1H, d), 8,24 (1H, d); m/z = 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato**

Una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,74 mL, 35,46 mmol) en DCM (40 mL) se agregó gota a gota a una solución agitada de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol (12,04 g, 29,55 mmol) y trietilamina (8,24 mL, 59,11 mmol) en DCM (120 mL) enfriada hasta alcanzar 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos luego se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (250 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato (14,32 g, 100%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,73 (1H, m), 3,00 - 3,08 (5H, m), 4,17 (2H, m), 4,30 (2H, m), 4,49 (2H, m), 6,80 (2H, d), 7,04 - 7,10 (3H, m), 7,86 (1H, d); m/z = 486 [M+H]<sup>+</sup>.

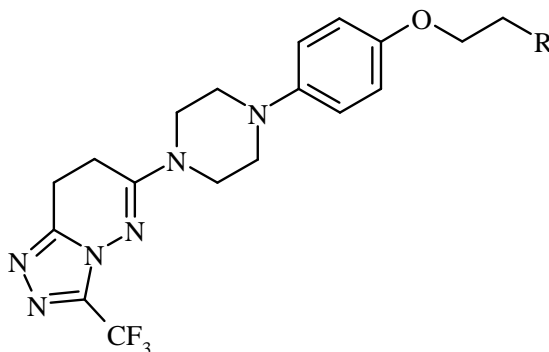
#### 10 Preparación de 1-metil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona

Se agregó DIPEA (15,27 mL, 87,69 mmol) a 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato (14,19 g, 29,23 mmol) y 1-metilpiperazin-2-ona (CAS 59702-07-7, 3,67 g, 32,15 mmol) en DMA (70 mL). La solución resultante se agitó a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se absorbió sobre sílice, se evaporó hasta secarse y luego se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 3% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y la goma resultante se rayó con éter hasta que se volvió sólida. El sólido se agitó en éter (100 mL) durante 4 horas luego se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 1-metil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona (10,08 g, 68,5%) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,75 - 2,87 (5H, m), 2,95 (3H, s), 3,11 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,34 (2H, t), 4,09 (2H, t), 4,37 (2H, m), 6,86 (2H, d), 7,11 - 7,14 (3H, m), 7,92 (1H, d); m/z = 504 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplos 38-40

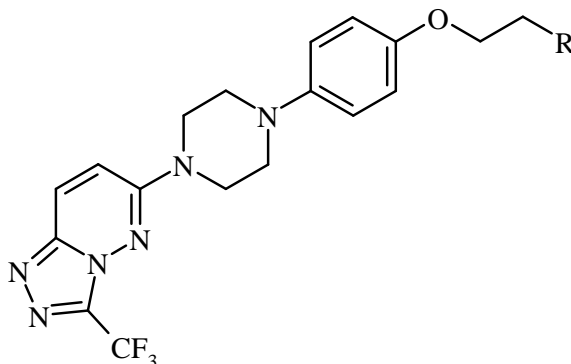
Los siguientes compuestos se prepararon con un 28-31% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4.2, comenzando a partir de la triazolopiridazina apropiada:



25

Ej.	R	<sup>1</sup> H NMR (399,9 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	m/z [M+H] <sup>+</sup>
38	1-imidazolilo	δ 2,90-2,99 (2H, m), 3,06-3,19 (6H, m), 3,62-3,71 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,32 (2H, t), 6,81-6,97 (5H, m), 7,23 (1H, s) y 7,68 (1H, s).	462
39	2-etil-1-imidazolilo	δ 1,23 (3H, t), 2,68 (2H, q), 2,96 (2H, q), 3,06-3,19 (6H, m), 3,66 (4H, t), 4,16 (2H, t), 4,25 (2H, t), 6,76 (1H, s), 6,84 (2H, d), 6,95 (2H, d) y 7,10 (1H, s).	490
42	3-trifluorometil-1-pirazolilo	δ 2,90-2,99 (2H, m), 3,08-3,22 (6H, m), 3,63-3,74 (4H, m), 4,32 (2H, t), 4,56 (2H, t), 6,72 (1H, d), 6,85 (2H, d), 6,93 (2H, d) y 8,04 (1H, s).	530

Los materiales de partida utilizados en el Ejemplo 38-40 se prepararon con un 6-20% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 16, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de 4-[4-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il]fenol y el alcohol apropiado:

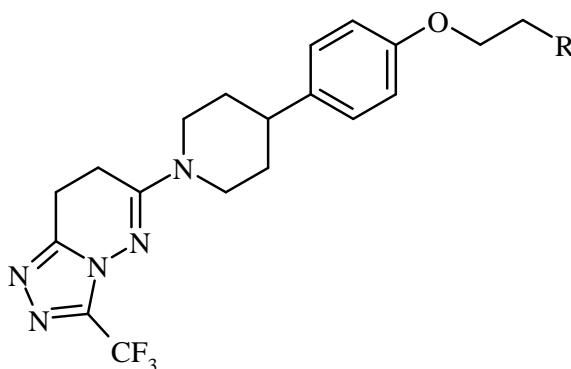


Precursor de Ej.	R	<sup>1</sup> H NMR (399,9 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	m/z [M+H] <sup>+</sup>
38	1-imidazolilo	δ 3,18 (4H, t), 3,76 (1H, t), 4,18 (2H, t), 4,33 (2H, t), 6,82-6,99 (5H, m), 7,26 (1H, s), 7,53-7,72 (2H, m), 8,29 (1H, d)	460
39	2-etil-1-imidazol-ilo	δ 1,23 (3H, t), 2,69 (2H, q), 3,15 (4H, t), 3,75 (4H, t), 4,13 (2H, t), 4,22 (1H, t), 6,77 (1H, s), 6,82 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,67 (2H, d) y 8,28 (1H, d).	488
40	3-trifluorometil-1-pirazolilo	δ 3,17 (4H, t), 3,75 (4H, t), 4,32 (2H, t), 4,56 (2H, t), 6,74 (1H, d), 6,86 (2H, d), 6,97 (2H, d), 7,67 (1H, d), 8,02 (1H, d) y 8,29 (1H, d).	528

5

#### Ejemplos 41-44

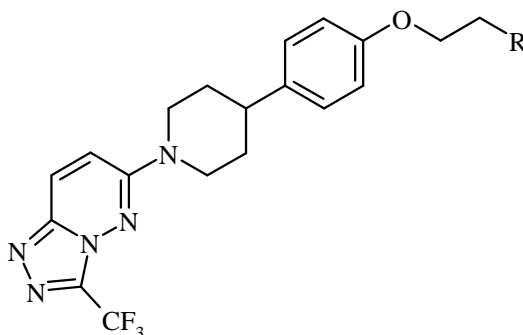
Los siguientes compuestos se prepararon con un 20-48% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de la triazolopiridazina apropiada:



10

Ej.	R	<sup>1</sup> H NMR (399,9 MHz, DMSO-d6)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
41	1-imidazolilo	δ 1,55-1,68 (2H, m), 1,80 (2H, d), 2,74-2,84 (1H, m), 2,91-3,07 (4H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 4,19-4,38 (6H, m), 6,85-6,93 (3H, m), 7,18 (2H, d), 7,24 (1H, s) y 7,68 (1H, s).	461
42	2-etil-1-imidazol-ilo	δ 1,24 (3H, t), 1,55-1,68 (2H, m), 1,80 (2H, d), 2,68 (2H, q), 2,75-2,81 (1H, m), 2,91-3,04 (4H, m), 3,14 (2H, t), 4,15-4,35 (6H, m), 6,76 (1H, s), 6,86 (2H, d), 7,12 (1H, s) y 7,18 (2H, d).	489
43	3,5-dimetil-1-pirazolilo	δ 1,55-1,68 (2H, m), 1,82 (2H, d), 2,08 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,73-2,85 (1H, m), 2,92-3,06 (4H, m), 3,18 (2H, t), 4,19-4,33 (6H, m), 5,80 (1H, s), 6,84 (2H, d) y 7,16 (2H, d).	489
44	3-trifluorometil-1-pirazolilo	δ 1,53-1,76 (2H, m), 1,88 (2H, d), 2,81-2,91 (1H, m), 2,98-3,13 (4H, m), 3,23 (2H, t), 4,32-4,47 (4H, m), 4,63 (2H, t), 6,79 (1H, s), 6,94 (2H, d), 7,25 (2H, d) y 8,10 (1H, s).	529

5 Los materiales de partida utilizados en el Ejemplo 41-44 se prepararon con un 15-38% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 15, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de 4-[1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenol y el alcohol apropiado:



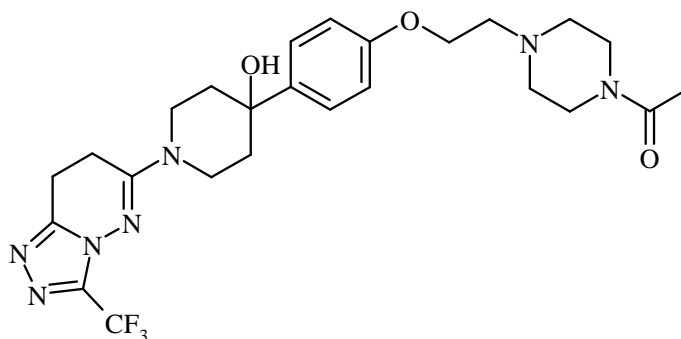
Precursor de Ej.	R	<sup>1</sup> H NMR (399,9 MHz, DMSO-d6)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
41	1-imidazolilo	δ 1,58-1,73 (2H, m), 1,86 (2H, d), 2,76-	459
42	2-etil-1-imidazol-ilo	δ 1,19 (3H, t), 1,58-1,74 (2H, m), 1,85 (2H, d), 2,67 (2H, q), 2,77-2,85 (1H, m), 3,04-3,16 (2H, m), 4,15-4,29 (4H, m), 4,39 (2H, d), 6,75 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,17 (2H, d), 7,65 (2H, d) y 8,23 (2H, d).	487
43	3,5-dimetil-1-pirazolilo	δ 1,59-1,72 (2H, m), 1,87 (2H, d), 2,09 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,76-2,86 (1H, m), 3,05-3,16 (2H, m), 4,21-4,30 (4H, m), 4,41 (2H, d), 5,79 (1H, s), 6,83 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,64 (1H, d) y 8,24 (1H, d).	486

(continuación)

Precursor de Ej.	R	<sup>1</sup> H NMR (399,9 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	m/z [M+H] <sup>+</sup>
44	3-trifluorometil-1-pirazolilo	δ 1,59-1,73 (2H, m), 1,85 (2H, d), 2,76-2,87 (1H, m), 3,03-3,15 (2H, m), 4,31-4,48 (4H, m), 4,58 (2H, t), 6,73 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,65 (1H, d), 8,02 (1H, d) y 8,23 (1H, d).	527

**Ejemplo 45**

5 **Preparación de 4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol**



Se obtuvo con un 21% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 4,2, comenzando a partir de 4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol.

10 <sup>1</sup>H NMR (399,902 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66 (2H, d), 1,89-2,05 (5H, m), 2,43 (2H, t), 2,73 (2H, t), 2,2,95 (2H, t), 3,18 (2H, t), 3,42 (4H, t), 4,09 (4H, t), 5,08 (1H, s), 6,89 (2H, d) y 7,38 (1H, d). m/z = 537 [M+H]<sup>+</sup>.

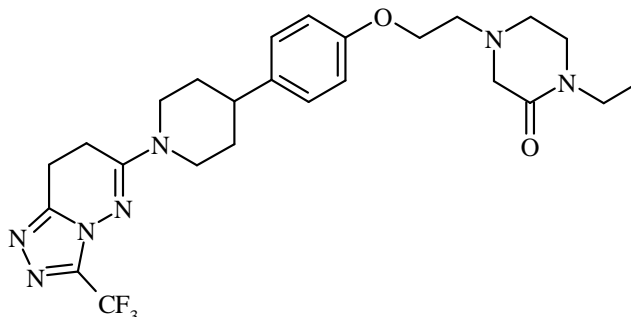
El 4-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol utilizado como material de partida Se obtuvo con un 55% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 36, preparación de materiales de partida, comenzando a partir de 4-(4-hidroxifenil)-1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol y 2-(4-acetilpiperazina-1-il)etanol (obtenido como se describe en la Solicitud Internacional de Patente WO2003064413, Ejemplo 28, preparación de materiales de partida).

15

<sup>1</sup>H NMR (499,8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, espectro registrado a 100°C) δ 1,79 (2H, d), 1,97-2,07 (8H, m), 2,75 (2H, t), 3,39-3,48 (7H, m), 4,08-4,16 (4H, m), 6,89 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,55 (1H, d), 8,12 (1H, d); m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46**

20 **Preparación de 1-etil-4-[2-(4-[1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il]fenoxi)etil]piperazin-2-ona**



Se agregó DIPEA (0,219 mL, 1,23 mmol) a 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato (200 mg, 0,41 mmol) y 1-etilpiperazin-2-ona (52,6 mg, 0,41 mmol) en DMF (5 mL) a 20°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 110°C durante 3 horas y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar una goma naranja, que se disolvió en DCM (100 mL) y la solución se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y luego se evaporó hasta secarse para proporcionar una goma naranja. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 10% EtOAc en isohexano luego 10% de amoníaco metanólico en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar una goma amarilla, que se trituró con éter para proporcionar 1-etil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona (77 mg, 36,1%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,03 (3H, t), 1,55-1,69 (2H, m), 1,80 (2H, d), 2,70-2,84 (5H, m), 2,90-3,05 (4H, m), 3,13 (2H, t), 3,23-3,33 (6H, m), 4,08 (2H, t), 4,29 (2H, m), 6,88 (2H, d) y 7,17 (2H, d); m/z = m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>.

El 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación:

#### 15 Preparación de 4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol

Se agitaron 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 5.2, preparación de materiales de partida) (30 g, 82,57 mmol) y 5% de Pd sobre carbono (50% húmedo, JM Tipo 87L) (35,1 g, 8,26 mmol) en MeOH (50 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5bar y 50°C durante 5 días. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y el catalizador se retiró mediante filtración. El disolvente se evaporó para proporcionar 4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (20,54 g, 68%).

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,58 (2H, m), 1,80 (2H, m), 2,71 (1H, m), 2,91 - 3,01 (4H, m), 3,15 (2H, t), 4,27 (2H, m), 6,69 (2H, d), 7,04 (2H, d), 9,19 (1H, s); m/z = 366 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol

Se agregó 1,3-dioxolan-2-ona (1093 mg, 12,41 mmol) a 4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (907 mg, 2,48 mmol) y carbonato de potasio (686 mg, 4,97 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, el residuo se disolvió nuevamente en DCM (100 mL) y la solución se lavó con agua (100 mL). Los lavados acuosos se extrajeron nuevamente con DCM (100 mL), luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 2% MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol (695 mg, 68%).

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,61 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,90 - 3,03 (4H, m), 3,16 (2H, t), 3,70 (2H, m), 3,95 (2H, t), 4,29 (2H, m), 4,85 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,16 (2H, d); m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato

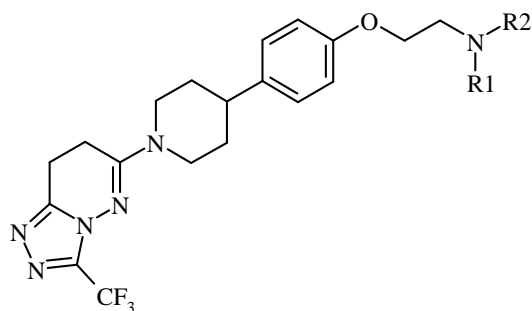
Una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,158 mL, 2,04 mmol) en DCM (1 mL) se agregó gota a gota a una solución agitada de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etanol (695 mg, 1,70 mmol) y trietilamina (0,473 mL, 3,40 mmol) en DCM (7 mL) enfriado hasta alcanzar 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, luego se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato (796 mg, 96 %).

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,62 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,79 (1H, m), 2,92 - 3,03 (4H, m), 3,16 (2H, t), 3,24 (3H, s), 4,22 - 4,33 (4H, m), 4,52 (2H, m), 6,92 (2H, d), 7,19 (2H, d); m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplos 47-50

Los siguientes compuestos se prepararon con un 35-60% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 46, comenzando a partir de 2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil metanosulfonato y la amina apropiada:

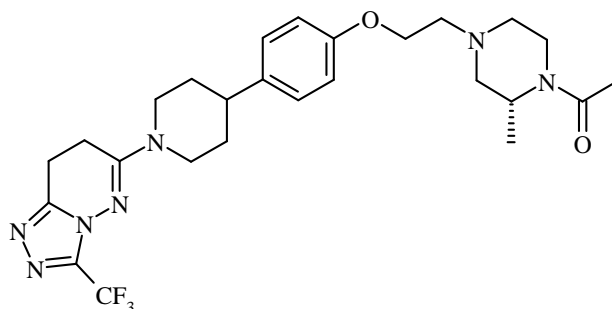




Ej.	NR1R2	<sup>1</sup> H NMR (399 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	m/z [M+H] <sup>+</sup>
47		δ 0,57-0,73 (4H, m), 1,55-1,69 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,66-2,84 (6H, m), 2,88-3,06 (4H, m), 3,10 (2H, s), 3,12-3,22 (4H, m), 4,07 (2H, t), 4,28 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,15 (2H, d).	533
48		δ 1,54-1,89 (6H, m), 1,98 (3H, s), 2,63-3,07 (11H, m), 3,17 (2H, t), 3,40-3,55 (4H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,27 (2H, d), 6,87 (2H, d), 7,15 (2H, d).	535
49		δ 1,24 (3H, d), 1,55-1,68 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,64-2,84 (6H, m), 2,88-3,10 (6H, m), 3,15 (2H, t), 3,20-3,31 (3H, m), 4,06 (2H, t), 4,28 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,18 (2H, d).	521
50		δ 1,24 (3H, d), 1,55-1,68 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,64-2,84 (6H, m), 2,88-3,10 (6H, m), 3,15 (2H, t), 3,20-3,31 (3H, m), 4,06 (2H, t), 4,28 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,18 (2H, d).	521

### Ejemplo 51

5 Preparación de 6-[4-(4-{2-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,165 mL, 2,12 mmol) a (R)-2-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)etanol (360 mg, 1,94 mmol) y trietilamina (0,404 mL, 2,90 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La

mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (15 mL). La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. La goma naranja residual se disolvió en DMF (5 mL) y se agregó a 4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 46, preparación de materiales de partida) (235 mg, 0,64 mmol) y carbonato de potasio (445 mg, 3,22 mmol) en DMF (10 mL) a 20°C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 100°C durante 3 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se dividió entre DCM (100 mL) y agua (100 mL) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se pasaron a través de un cartucho separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar una goma naranja. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar una goma amarilla clara que se trituró con éter para proporcionar 6-[4-(4-{2-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (101 mg, 29,4 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (499,8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (3H, d), 1,59-1,69 (2H, m), 1,87 (2H, d), 1,97 (3H, s), 2,01-2,08 (1H, m), 2,18-2,24 (1H, m), 2,61-2,83 (4H, m), 2,85-2,98 (6H, m), 3,04 (2H, t), 3,14 (2H, t), 4,08 (2H, t), 4,26 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,15 (2H, d); m/z = 535 [M+H]<sup>+</sup>.

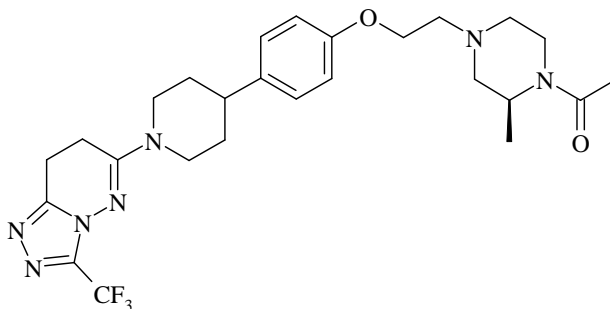
El (R)-2-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)etanol utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación:

Se agregó 2-bromoetanol (7,34 mL, 103,38 mmol) a una mezcla agitada de (R)-1-acetil-2-metilpiperazina (2,94 g, 20,68 mmol) y carbonato de potasio (8,57 g, 62,03 mmol) en THF (75 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 18 horas antes, luego se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX y eluyendo con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar (R)-2-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)etanol (3,74 g, 97 %) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (3H, d), 1,63 (1H, s), 2,06 - 2,12 (3H, m), 2,12 - 2,89 (6H, m), 2,89 - 3,47 (1H, m), 3,51 - 4,84 (2H, m), 3,60 - 3,67 (2H, m)

## 25 Ejemplo 52

### Preparación de 6-[4-(4-{2-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

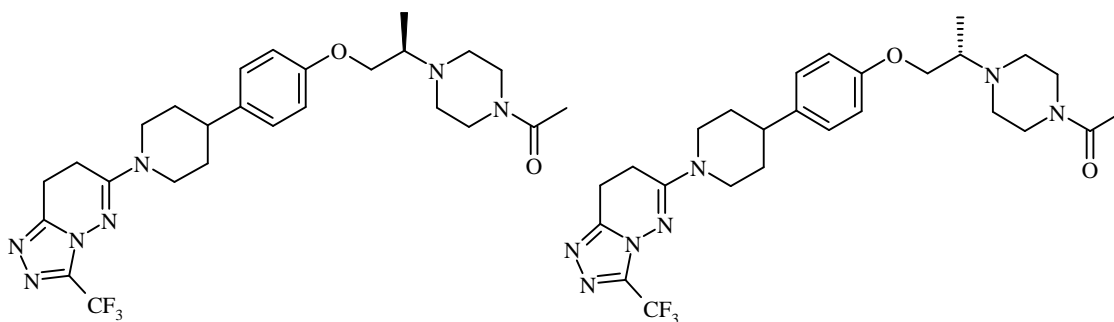


Se obtuvo con un 41% de rendimiento mediante un método análogo al Ejemplo 51, comenzando a partir de 4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol y (S)-2-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)etanol (obtenido mediante un método análogo al enantiómero R como se describe en el Ejemplo 51, preparación de materiales de partida).

<sup>1</sup>H NMR (499,8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (3H, d), 1,59-1,69 (2H, m), 1,87 (2H, d), 1,97 (3H, s), 2,01-2,08 (1H, m), 2,18-2,24 (1H, m), 2,61-2,83 (4H, m), 2,85-2,98 (6H, m), 3,04 (2H, t), 3,14 (2H, t), 4,08 (2H, t), 4,26 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,15 (2H, d); m/z = 535 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplos 53 y 54

### Preparación de (R)-6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y (S)-6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Se agregó ácido acético (0,081 mL, 1,41 mmol) a 1-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)propan-2-ona (595 mg, 1,41 mmol), N-acetilpiperazina (199 mg, 1,55 mmol) y una solución catalítica de MgSO<sub>4</sub> en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (359 mg, 1,69 mmol) y se continuó agitando durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM (25 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 mL) y luego se filtró a través de una cubeta de PTFE. La capa orgánica se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina racémica (199 mg, 26,4%) como una goma.

El material racémico se purificó mediante HPLC quiral preparativa en una columna de 50 mm 20 μm Chiralcel OD Merck, eluyendo isocráticamente con 30% MeOH/EtOH en isohexanos. Las fracciones conteniendo el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (enantiómero que eluyó primero) (91 mg) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,07 (3H, d), 1,55 - 1,66 (2H, m), 1,81 (2H, d), 1,98 (3H, s), 2,53 - 2,63 (4H, m), 2,74 - 2,80 (1H, m), 2,92 - 3,03 (5H, m), 3,16 (2H, t), 3,37 - 3,42 (4H, m), 3,82 - 3,86 (1H, m), 4,00 - 4,04 (1H, m), 4,29 (2H, br s), 6,86 - 6,90 (2H, m), 7,16 (2H, d); m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>.

La elución adicional de la columna de cromatografía quiral proporcionó el enantiómero que eluyó en segundo lugar de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (97 mg).

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,07 (3H, d), 1,55 - 1,66 (2H, m), 1,81 (2H, d), 1,98 (3H, s), 2,53 - 2,63 (4H, m), 2,74 - 2,80 (1H, m), 2,92 - 3,03 (5H, m), 3,16 (2H, t), 3,37 - 3,42 (4H, m), 3,82 - 3,86 (1H, m), 4,00 - 4,04 (1H, m), 4,29 (2H, br s), 6,86 - 6,90 (2H, m), 7,16 (2H, d); m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>.

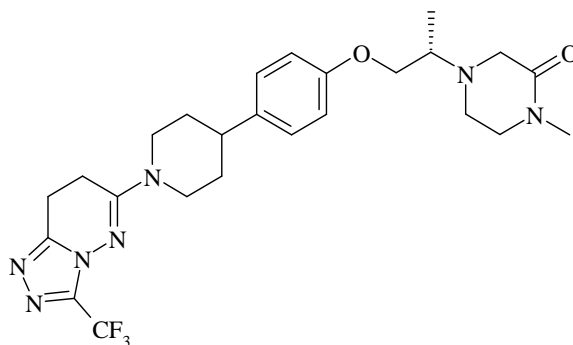
La 1-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)propan-2-ona utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

Se agregó carbonato de potasio (1,214 g, 8,79 mmol) a 4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 46, preparación de materiales de partida) (1,07 g, 2,93 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (0,466 mL, 5,86 mmol) en DMA (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con agua (25 mL) luego se extrajo con DCM (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 50 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar 1-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)propan-2-ona (1,190 g, 96%) como una goma.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,65 - 2,74 (3H, m), 2,94 (2H, m), 3,15 (2H, t), 4,25 (2H, m), 4,45 (2H, s), 6,77 (2H, d), 7,07 (2H, d); m/z = 422 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 55.1

#### Preparación de (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona



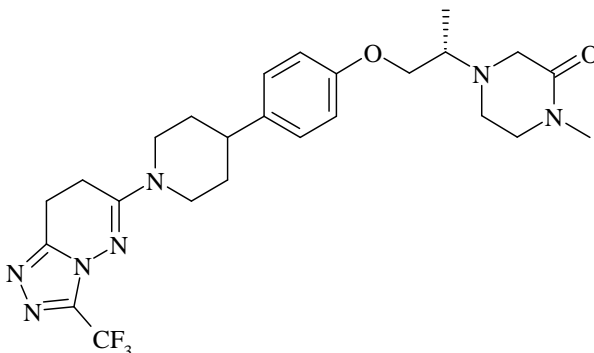
La 1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona racémica se obtuvo con un 18% de rendimiento mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, comenzando a partir de 1-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)propan-2-ona y 1-metilpiperazin-2-ona.

El material racémico se purificó mediante HPLC quiral preparativa en una columna de 50 mm 20  $\mu$ m Chiralpak AS Merck, eluyendo isocráticamente con MeOH. Las fracciones conteniendo el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona (enantiómero que eluyó primero, 65% de recuperación a partir del racemato) como un sólido, que se mostró mediante HPLC quiral que correspondía al enantiómero obtenido mediante síntesis quiral en el Ejemplo 55.2.

$^1\text{H}$  NMR (399,9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,07 (3H, d), 1,61 (2H, dt), 1,81 (2H, d), 2,72 – 2,84 (6H, m), 2,89 – 3,07 (5H, m), 3,15 (2H, d), 3,19 (2H, d), 3,20 – 3,25 (2H, m), 3,87 (1H, dd), 4,02 (1H, dd), 4,29 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,16 (2H, d);  $m/z$  = 520 [M+H] $^+$ .

## 15 Ejemplo 55.2

### Preparación de (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona



Se agregó paladio (8,22 mg, 0,08 mmol) a (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona (0,040 g, 0,08 mmol) y formiato de amonio (0,146 g, 2,32 mmol) en etanol (5 mL) a 20°C. La suspensión resultante se agitó a 78°C durante 24 horas. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una goma amarilla. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona (0,018 g, 44,8 %), que se mostró mediante HPLC quiral que correspondía al primer isómero eluyente obtenido en el Ejemplo 55.1.

$^1\text{H}$  NMR (399,9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,07 (3H, d), 1,61 (2H, dt), 1,81 (2H, d), 2,72 – 2,84 (6H, m), 2,89 – 3,07 (5H, m), 3,15 (2H, d), 3,19 (2H, d), 3,20 – 3,25 (2H, m), 3,87 (1H, dd), 4,02 (1H, dd), 4,29 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,16 (2H, d);  $m/z$  = 520 [M+H] $^+$ .

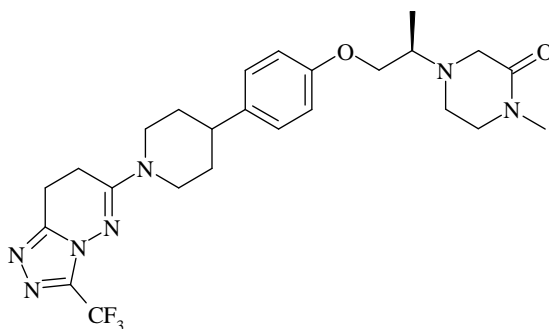
La (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

Se agregó DIAD (1,639 ml, 8,32 mmol) a una solución de 4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenol (obtenido como se describe en el Ejemplo 5.2, preparación de materiales de partida) (2,16 g, 5,94 mmol), (S)-terc-butil 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato (1,458 g, 8,32 mmol) y trifenilfosfina (2,183 g, 8,32 mmol) en THF (21,60 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se agregaron porciones adicionales de (S)-terc-butil 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato (1,042 g, 5,94 mmol), trifenilfosfina (1,559 g, 5,94 mmol) y DIAD (1,171 ml, 5,94 mmol) y la mezcla se agitó durante a adicional 24 horas. Se agregaron porciones adicionales de (S)-terc-Butil 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato (1,042 g, 5,94 mmol), trifenilfosfina (1,559 g, 5,94 mmol) y DIAD (1,171 ml, 5,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (43,2 ml, 20 vol), se lavó con 50% salmuera saturada (2 x 21,60 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite oscuro que cristalizó en reposo. Se agregó HCl 4 M en dioxano (14,84 ml, 59,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El precipitado sólido se recogió mediante filtración, se lavó con dioxano y agua y se secó con aire. Se disolvió una alícuota de 200 mg en DMF (2,5 mL) conteniendo DIPEA (0,708 mL, 4,05 mmol) y se agregó una solución de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metilacetamida (obtenida como se describe en J Chem Soc, 1949, 550) (0,224 g, 1,32 mmol) en DMF (2,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas luego se calentó hasta alcanzar 60°C durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta secarse y se dividió entre EtOAc (20 ml) y NaOH 2M (20 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc (20 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada al 50% y salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM. Las fracciones conteniendo el producto se evaporaron hasta secarse para proporcionar una goma marrón. El producto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando amoníaco 7M en metanol y las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar (S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona (0,042 g) as una goma marrón.

<sup>1</sup>H NMR (499,8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (3H, d), 1,64 - 1,72 (2H, m), 1,88 (2H, d), 2,78 - 2,84 (6H, m), 3,01 (1H, q), 3,07 - 3,14 (2H, m), 3,18 - 3,24 (4H, m), 3,85 - 3,89 (1H, m), 4,00 - 4,04 (1H, m), 4,41 (2H, d), 6,87 - 6,90 (2H, m), 7,18 (2H, s), 7,66 (1H, d), 8,24 (1H, d); m/z = 518 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 56

#### Preparación de (R) 1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona



Se obtuvo con una recuperación del 62% a partir del racemato mediante elución adicional a partir de la columna de cromatografía quiral utilizada en el Ejemplo 55.1 y se le asignó la estereoquímica R por inferencia del Ejemplo 55.2.

<sup>1</sup>H NMR (399,9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,07 (3H, d), 1,61 (2H, dt), 1,81 (2H, d), 2,72 - 2,84 (6H, m), 2,89 - 3,07 (5H, m), 3,15 (2H, d), 3,19 (2H, d), 3,20 - 3,25 (2H, m), 3,87 (1H, dd), 4,02 (1H, dd), 4,29 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,16 (2H, d); m/z = 520 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Lista de Figuras

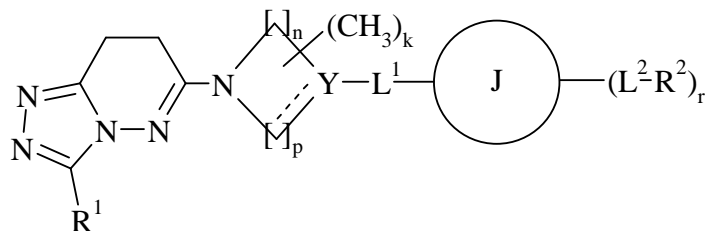
**Figura A:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuKα.

**Figura B:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuKα.

- Figura C:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuKa y el material cristalino está en la orientación preferida.
- 5 **Figura D:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- Figura E:** Termograma de DSC de 6-[4-{4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A.
- 10 **Figura F:** Termograma de DSC de 6-[4-{4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de la Forma A.
- Figura G:** Termograma de DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando el material cristalino está en la orientación preferida.
- Figura H:** Termograma de DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de la Forma A.
- 15 **Figura I:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X alternativo para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuKa, obtenido de una morfología de cristal alternativa.
- Figura J:** Termograma de DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, obtenido de una morfología alternativa del material cristalino de la Forma A.
- 20 **Figura K:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- Figura L:** Termograma de DSC de napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.
- 25 **Figura M:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- Figura N:** Termograma de DSC de di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.
- 30 **Figura O:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- Figura P:** Termograma de DSC de maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.
- 35 **Figura Q:** Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X para fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuKa.
- Figura R:** Termograma de DSC de fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.
- 40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en donde

R<sup>1</sup> representa haloalquiloC<sub>1-4</sub>;

k representa 0, 1 o 2;

n y p independientemente representan 1 o 2;

Y representa N, C, CH o COH;

10  $\text{-----}$  representa un enlace simple cuando Y es N, CH o COH;

$\text{=}$  representa un enlace doble cuando Y es C, L<sup>1</sup> es un enlace directo y J es indolilo o pirrolopiridinilo;

L<sup>1</sup> representa un enlace directo, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>v</sub>-O-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>v</sub>-, -N(R<sup>5</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

-S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representan hidrógeno o metilo;

15 R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo;

q, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representa 0, 1, 2, 3 o 4;

t representa 1, 2 o 3;

v, de forma idéntica o diferente en cada aparición, representa 0, 1 o 2;

J representa:

20 - arilo;

- cicloalquiloC<sub>3-6</sub>;

- un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S;

25 - un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S; o

- un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S;

$L^2$  representa un enlace directo,  $-(CR^3R^4)_r-$ ,  $-C(O)N(R^5)-(CH_2)_q-$ ,  $-C(O)N(R^5)-(CH_2)_q-S(O)_2-$ ,  $-NR^5C(O)-(CH_2)_q-$ ,  $-C(O)-(CH_2)_q-$ ,  $-O-(CR^9R^{10})_q-$ ,  $-O-(CR^3R^4)_q-NR^5-(CH_2)_q-$ ,

$-O-(CR^3R^4)_q-C(O)NR^5-(CH_2)_q-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  o  $-S(O)_2-$ ;

5  $R^9$  y  $R^{10}$ , de forma idéntica o diferente en cada aparición, representan hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o metoximetilo;

$R^2$  representa:

- halo, alquilo $C_{1-6}$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ , carboxi, alcoxi $C_{1-6}$ , ciano, oxo, fluoroalquilo $C_{1-6}$ , hidroxilo, amino, *N*-alquil $C_{1-4}$ amino o *N,N*-di-alquil $C_{1-4}$ amino;

- arilo, en donde el anillo arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;

10 - un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;

15 - un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclico que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ; o

- un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;

20  $R^6$  representa amino, halo, alquilo $C_{1-6}$ , cicloalquilo $C_{3-6}$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ , alcoxi $C_{1-6}$ , alcanoilo $C_{2-6}$ , alcoxi $C_{1-6}$ alquilo $C_{1-6}$ , carboxi, ciano, oxo, fluoroalquilo $C_{1-6}$ , hidroxilo, hidroxialquilo $C_{1-6}$ , alquil $C_{1-6}$ sulfanilo, alquil $C_{1-6}$ sulfino, alquil $C_{1-6}$ sulfonilo, oxetan-3-ilcarbonilo, *N*-alquil $C_{1-4}$ amino, *N,N*-di-alquil $C_{1-4}$ amino o  $-C(O)NR^7R^8$  en donde  $R^7$  y  $R^8$  independientemente representan hidrógeno o metilo; y

$r$  representa 0, 1, 2 o 3.

25 **2.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa trifluorometilo.

**3.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y representa N, CH o COH.

**4.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $L^1$  representa un enlace directo o  $-(CR^3R^4)_r-$ .

30 **5.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde J representa fenilo, piridinilo, indolilo o pirrolopiridinilo.

**6.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $L^2$  representa un enlace directo,  $-O-(CR^9R^{10})_q-$  u  $-O-(CR^3R^4)_q-C(O)NR^5-(CH_2)_q-$ .

35 **7.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde J representa fenilo y  $L^2$  está enlazado en la posición para del anillo fenilo con relación al enlace  $L^1$ .

**8.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^2$  representa:

- fluoro, cloro, metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, ciano o hidroxilo;

40 - piperidinilo o piperazinilo, en donde el anillo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ; o

- pirazolilo o imidazolilo, en donde el anillo pirazolilo o imidazolilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ .



9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n y p representan 2.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde k representa 0.
- 5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde r representa 0 o 1.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>6</sup> representa metilo, etilo, acetilo, pentanoilo, metilsulfonilo o trifluorometilo.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
- 10 6-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 15 6-[4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(3-clorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 3-(trifluorometil)-6-{4-[3-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-{4-[2-(difluorometil)-5-fluorobencil]piperazin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 20 6-[4-(1H-indol-3-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 3-({4-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperazin-1-il}metil)-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 4-(4-fluorofenil)-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol;
- 6-(4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 25 6-(4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;
- 30 N,N-dimetil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;
- N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;
- N-butil-N-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)acetamida;

- N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoksi)butanamida;
- N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoksi)butanamida;
- 5 6-(4-{4-[2-(4-pentanoilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(4-{2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]etoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[3-(4-pentanoilpiperazin-1-il)propoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 10 6-[4-(4-{3-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]propoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[3-(4-pentanoilpiperazin-1-il)propoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(4-{3-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]propoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 15 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(4-pentanoilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-[4-(4-{2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]etoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-{4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 20 4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoksi]fenil}-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol;
- 1-metil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoksi)etil]piperazin-2-ona;
- 6-(4-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(2-etyl-1H-imidazol-1-il)etoksi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 25 3-(trifluorometil)-6-[4-(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etoksi]fenil}piperazin-1-il)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(2-etyl-1H-imidazol-1-il)etoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 6-(4-{4-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 30 3-(trifluorometil)-6-[4-(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etoksi]fenil}piperidin-1-il)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;
- 4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-ol;
- 1-etyl-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoksi)etil]piperazin-2-ona;
- 1-ciclopropil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoksi)etil]piperazin-2-ona;
- 35 6-(4-{4-[2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)etoksi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

(3R)-1,3-dimetil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;

(3S)-1,3-dimetil-4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;

5 6-[4-(4-{2-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

6-[4-(4-{2-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

(R)-6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

10 (S)-6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

(S)-1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;

(R) 1-metil-4-[1-metil-2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il}fenoxi)etil]piperazin-2-ona;

15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

**14.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, que es 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma cristalina.

**15.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14 que se selecciona de:

20 napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

25 maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina; y

fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

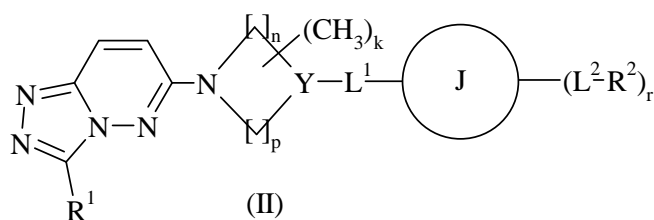
30 **16.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

**17.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

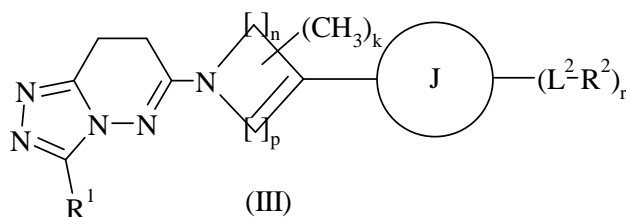
**18.** El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata.

35 **19.** Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) tal como se define anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un proceso (a), (b), (c), (d), (e) o (f) en donde, a menos que se defina de otra forma, las variables son tal como se definen anteriormente en la presente para compuestos de Fórmula (I):

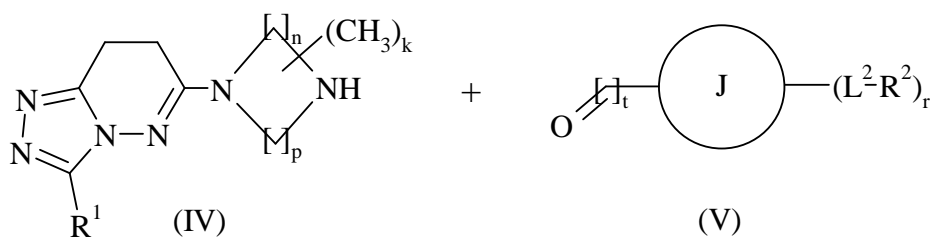
(a) cuando Y en la Fórmula (I) es N, CH o COH, reducción de un compuesto de Fórmula (II):



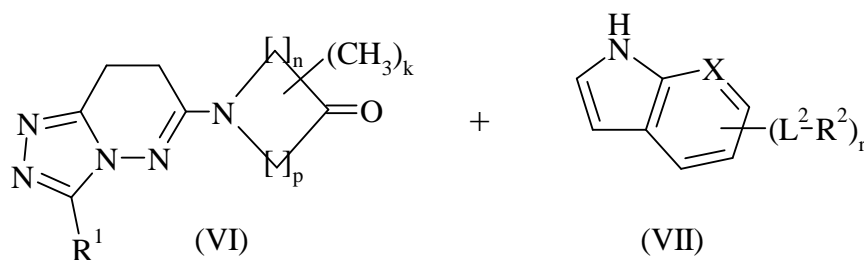
(b) cuando Y en la Fórmula (I) es CH y L¹ es un enlace directo, reducción de un compuesto de Fórmula (III):



5 (c) cuando Y en la Fórmula (I) es N y L¹ es  $-(CH_2)_t$ , reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (V): o



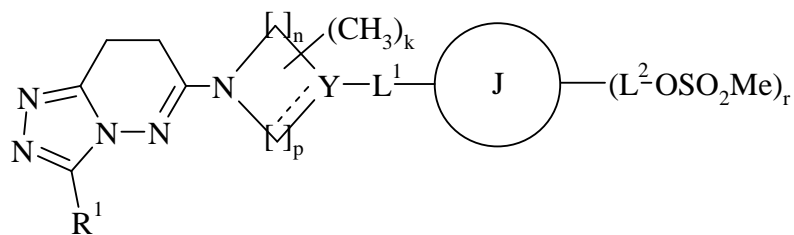
(d) cuando Y en la Fórmula (I) es C,  $\overset{\text{-----}}{\parallel}$  representa un enlace doble, L¹ es un enlace directo y J es indolilo o pirrolopiridinilo, reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de Fórmula (VII) en donde X representa CH o N:



10

15

(e) cuando R² es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R⁶, L² es un enlace directo,  $-(CR^3R^4)_t$ ,  $-C(O)N(R^5)-(CH_2)_q$ ,  $-NR^5C(O)-(CH_2)_q$ ,  $-C(O)-(CH_2)_q$ ,  $-O-(CR^9R^{10})_q$ ,  $-O-(CR^3R^4)_q-NR^5-(CH_2)_q$ , u  $-O-(CR^3R^4)_q-C(O)NR^5-(CH_2)_q$  y q es 2, 3 o 4, reacción de un compuesto de Fórmula (XVIII) con un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de R⁶:



(XVIII)

5 (f) cuando  $R^2$  es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ ;

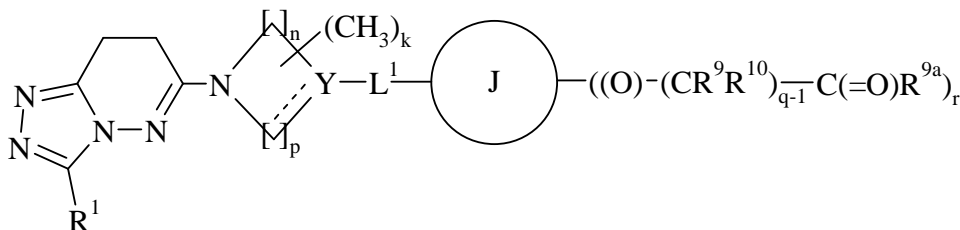
$L^2$  es  $-O-(CR^9R^{10})_q$ ; y

q es 2, 3, o 4;

en donde la aparición final de  $-CR^9R^{10}$  representa  $-CHR^{9a}$ ; y

en donde  $R^{9a}$  representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o metoximetilo;

10 reacción de un compuesto de Fórmula (XIX) con un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que comprende 1 átomo de N y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N o S y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de  $R^6$ .



(XIX)

15 y luego, si es necesario:

(i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

(ii) eliminar todo grupo protector;

(iii) separar una mezcla racémica en enantiómeros separados;

(iv) preparar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

20 (v) preparar una forma cristalina del mismo.

**20.** 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con abiraterona.

**21.** 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con abiraterona en el tratamiento del cáncer de próstata.

**22.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con abiraterona.

**23.** Una composición farmacéutica que comprende 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-yl)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con abiraterona y asociada con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

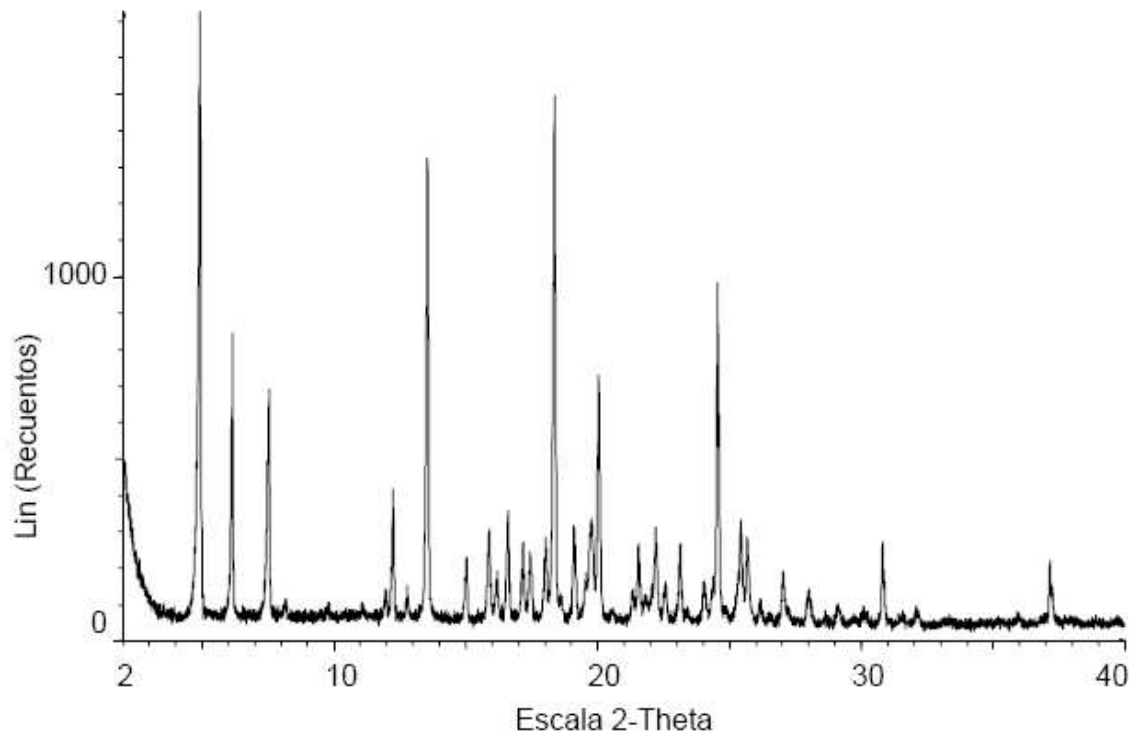
**24.** Un kit que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con abiraterona.

**25.** Un kit que comprende 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con abiraterona.

**26.** Un kit que comprende:

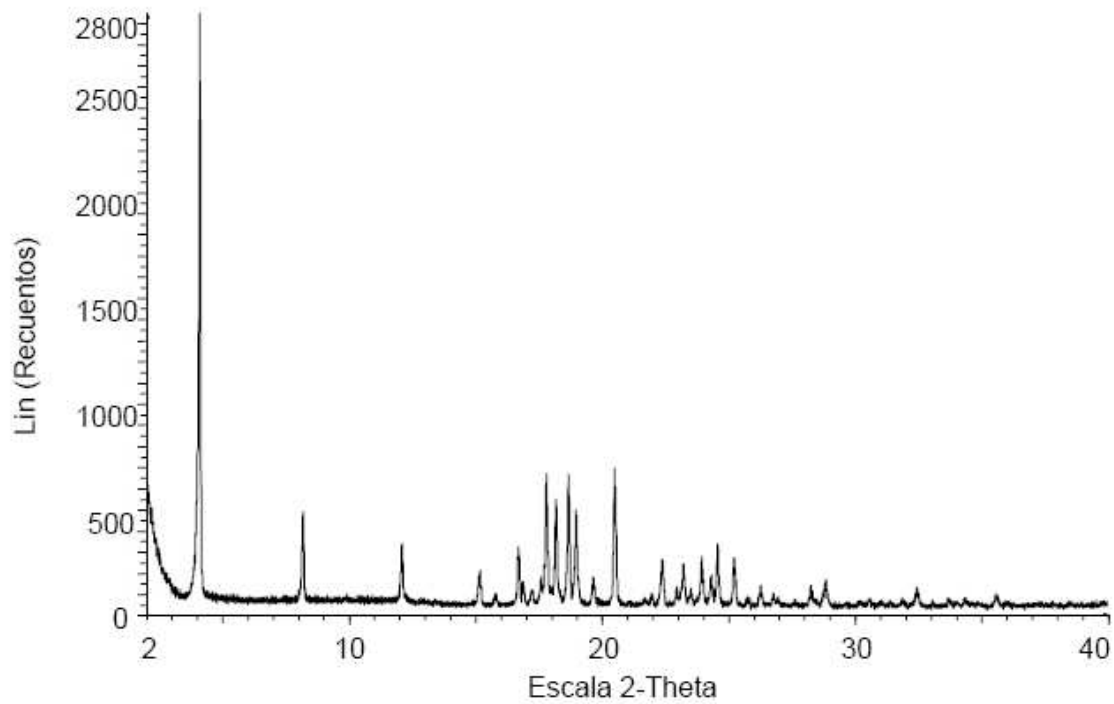
- 10 a) 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) abiraterona en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Figura A: Patrón de difracción de polvo de rayos X para 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .



**Figura A**

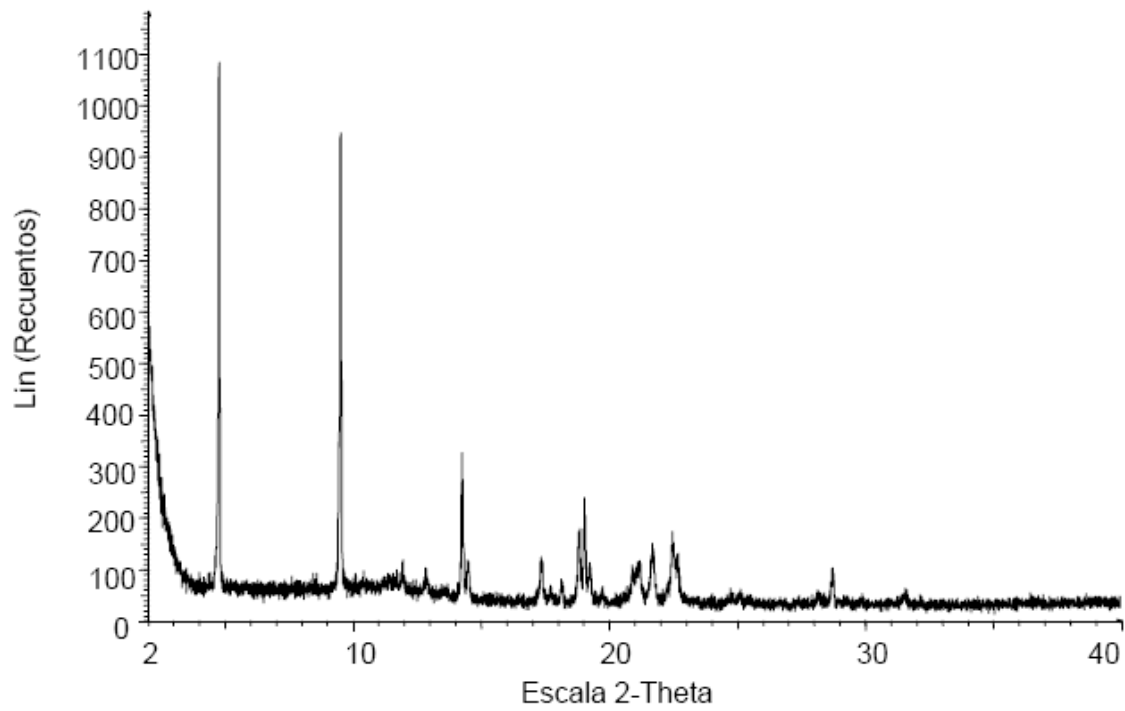
Figura B: Patrón de difracción de polvo de rayos X para 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .



**Figura B**

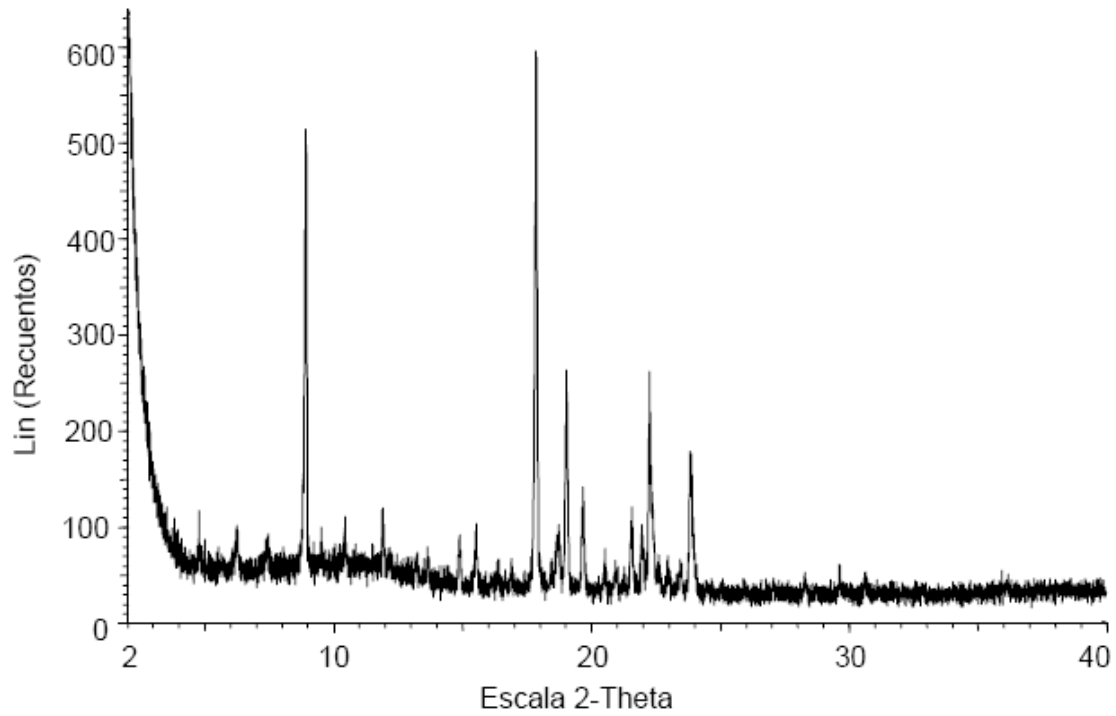


Figura C: Patrón de difracción de polvo de rayos X para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$  y el material cristalino está en la orientación preferida.



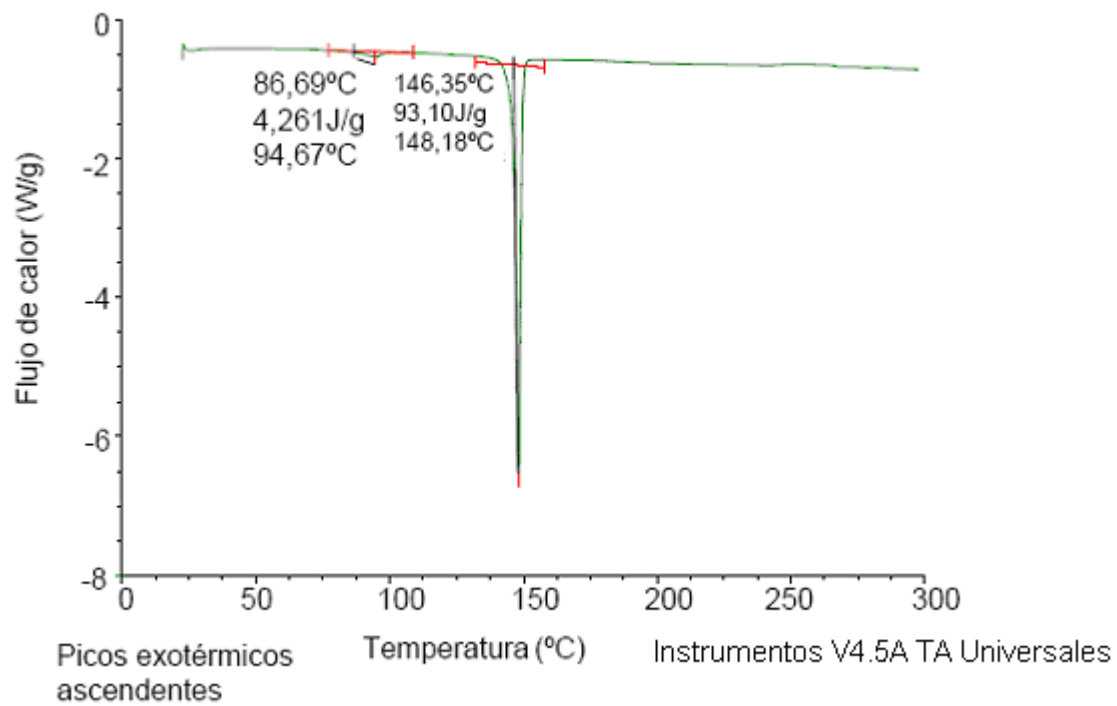
**Figura C**

Figura D: Patrón de difracción de polvo de rayos X para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .



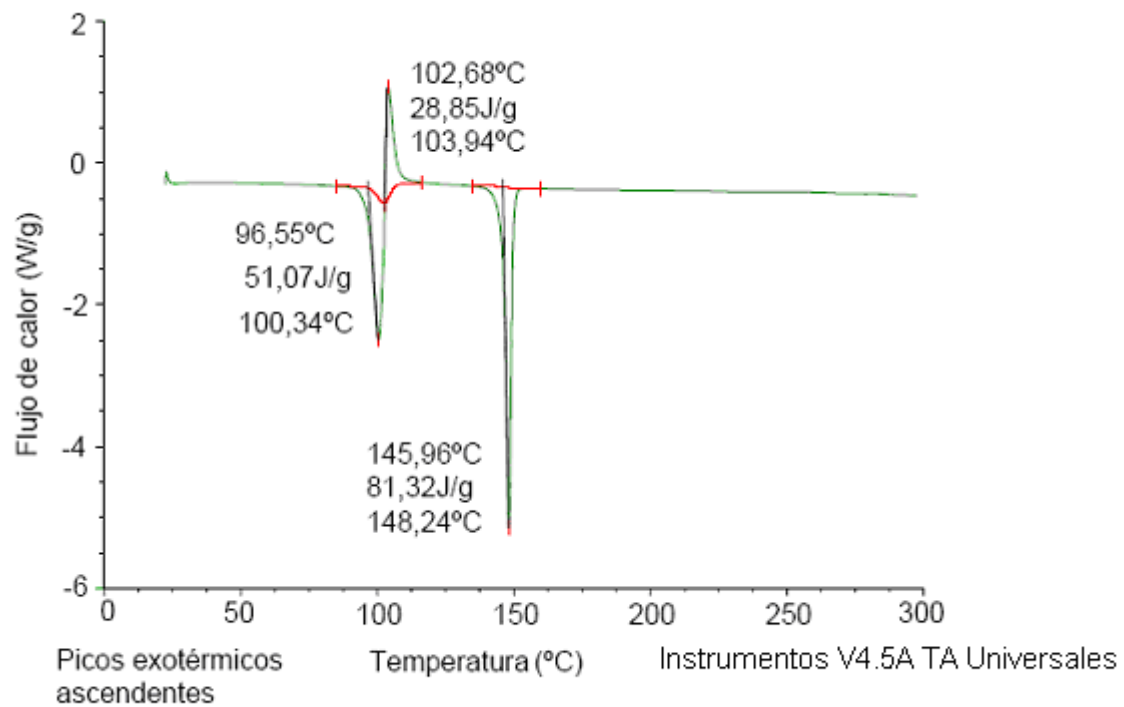
**Figura D**

Figura E: Termograma de DSC de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A.



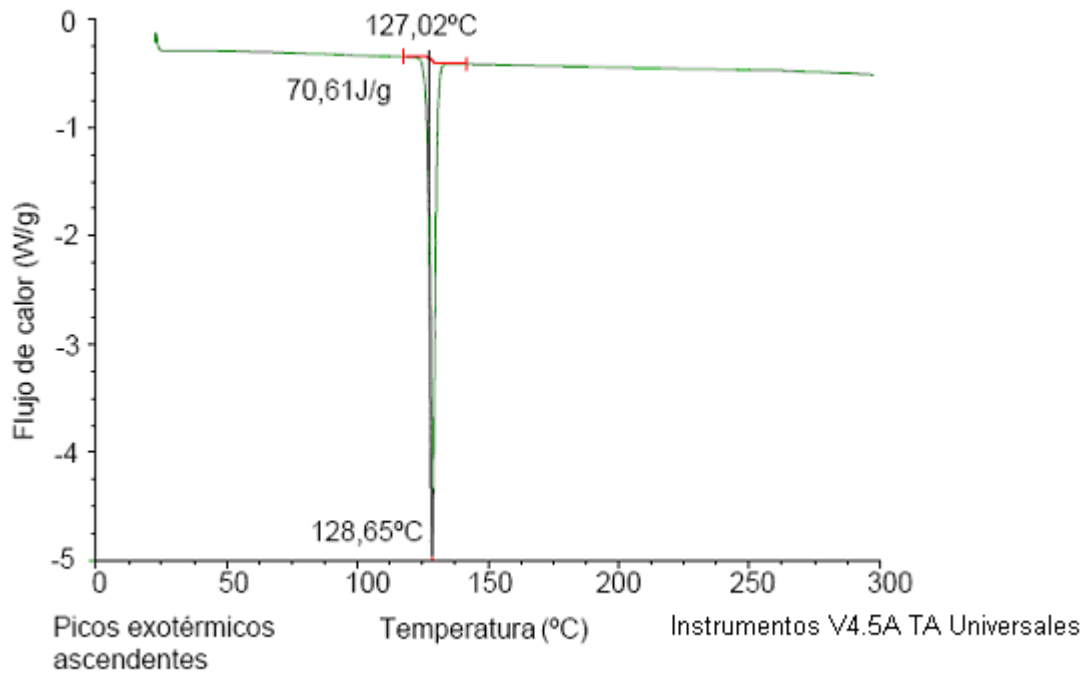
**Figura E**

Figura F: Termograma de DSC de 6-[4-[4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, solvato de etilacetato de Forma A.



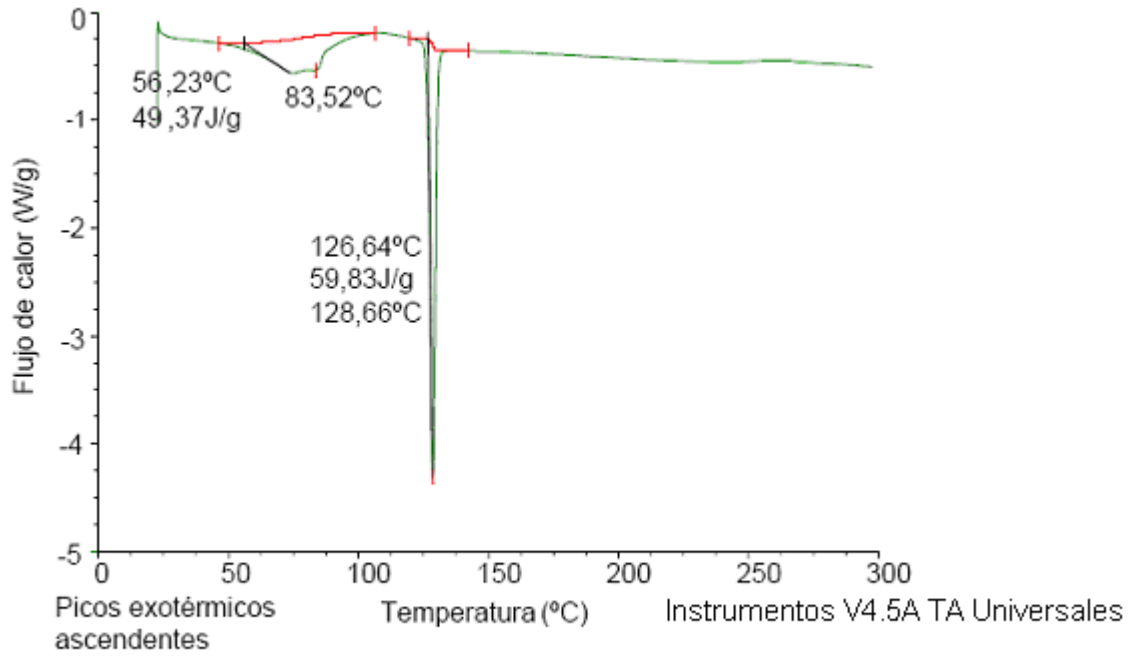
**Figura F**

Figura G: Termograma de DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando el material cristalino está en la orientación preferida.



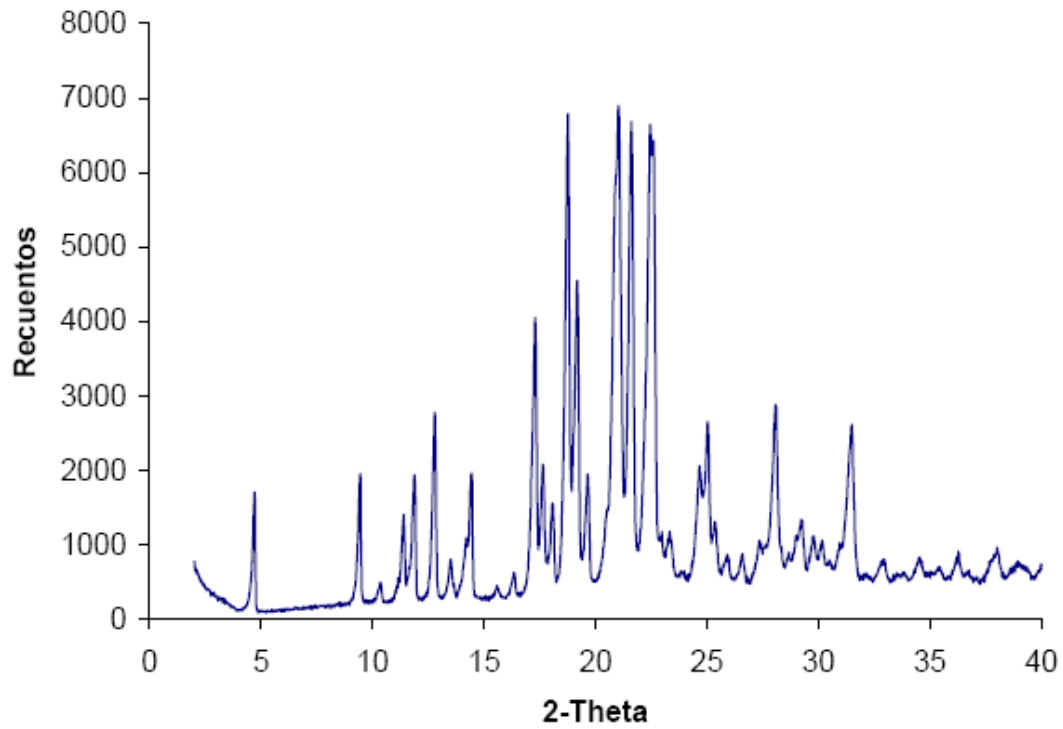
**Figura G**

Figura H: Termograma de DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, hidrato de Forma A.



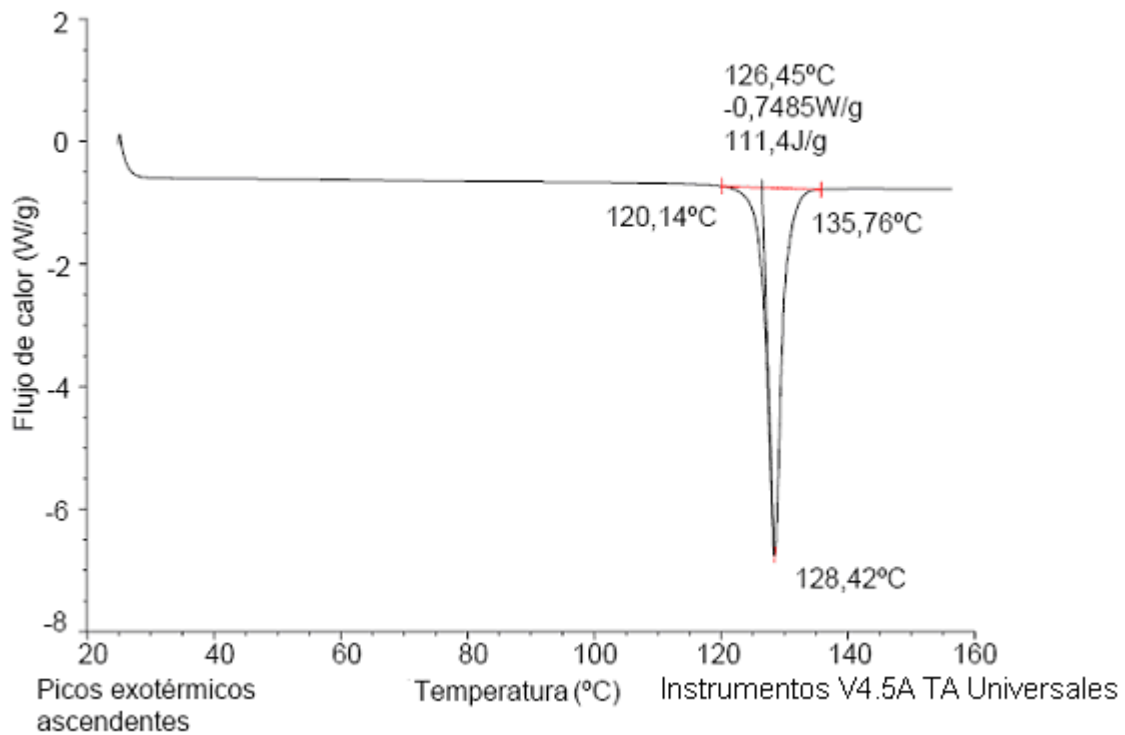
**Figura H**

Figura I: Patrón de difracción de polvo de rayos X alternativo para 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ , obtenido de una morfología de cristal alternativa.



**Figura I**

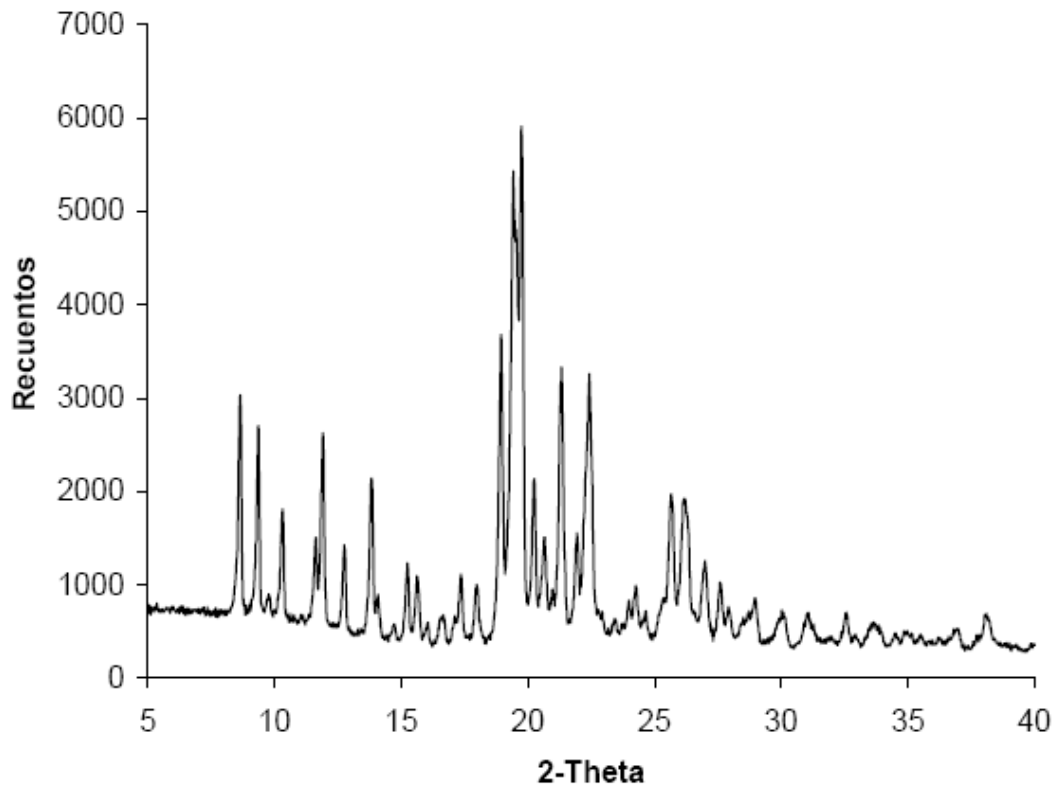
Figura J: Termograma de DSC de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Forma A, obtenido de una morfología alternativa del material cristalino de la Forma A.



**Figura J**

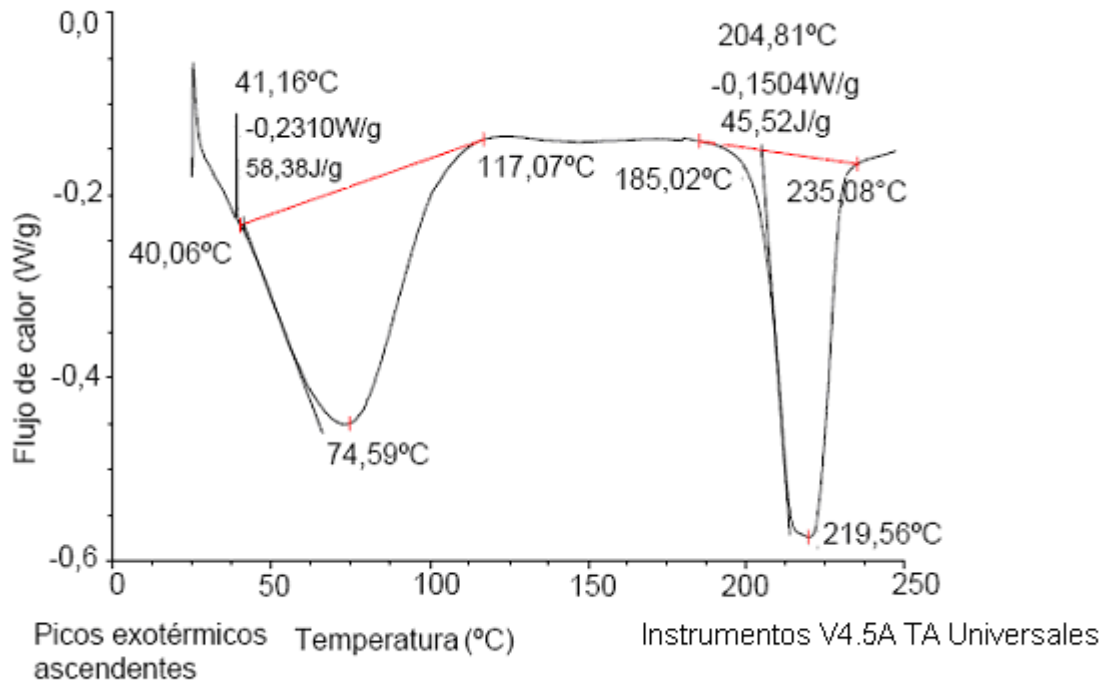


Figura K: Patrón de difracción de polvo de rayos X para napadisilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .



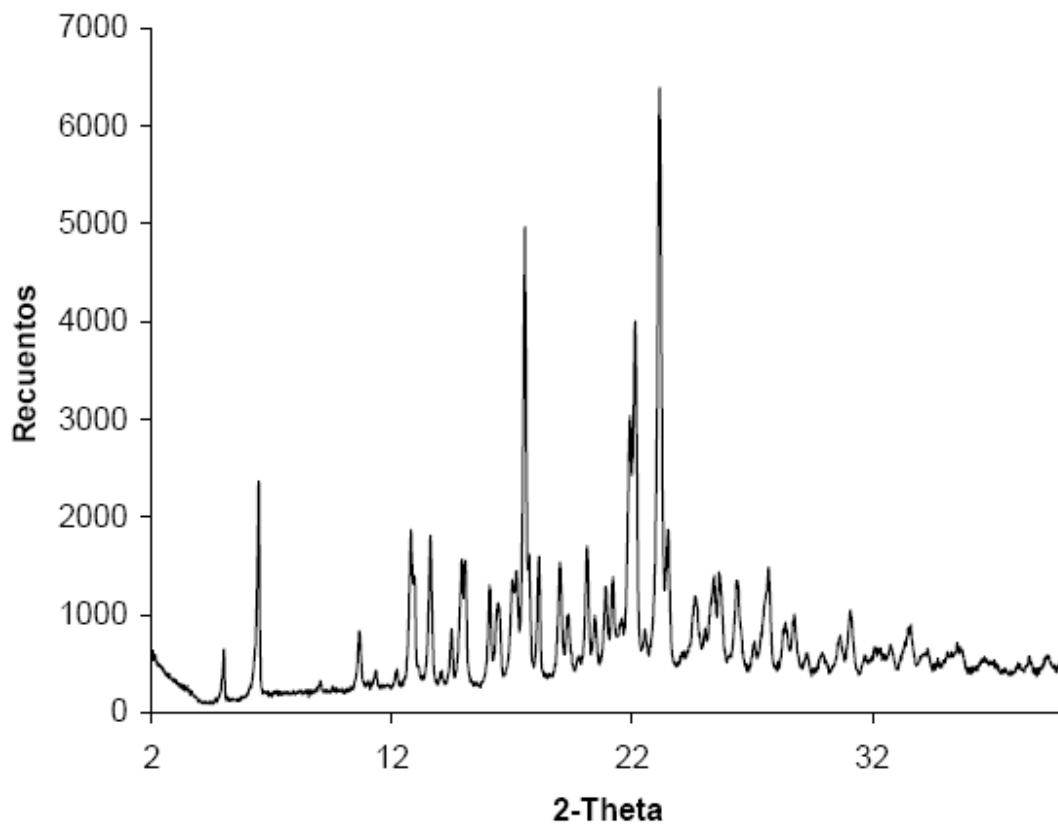
**Figura K**

Figura L: Termograma de DSC de napadisilato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.



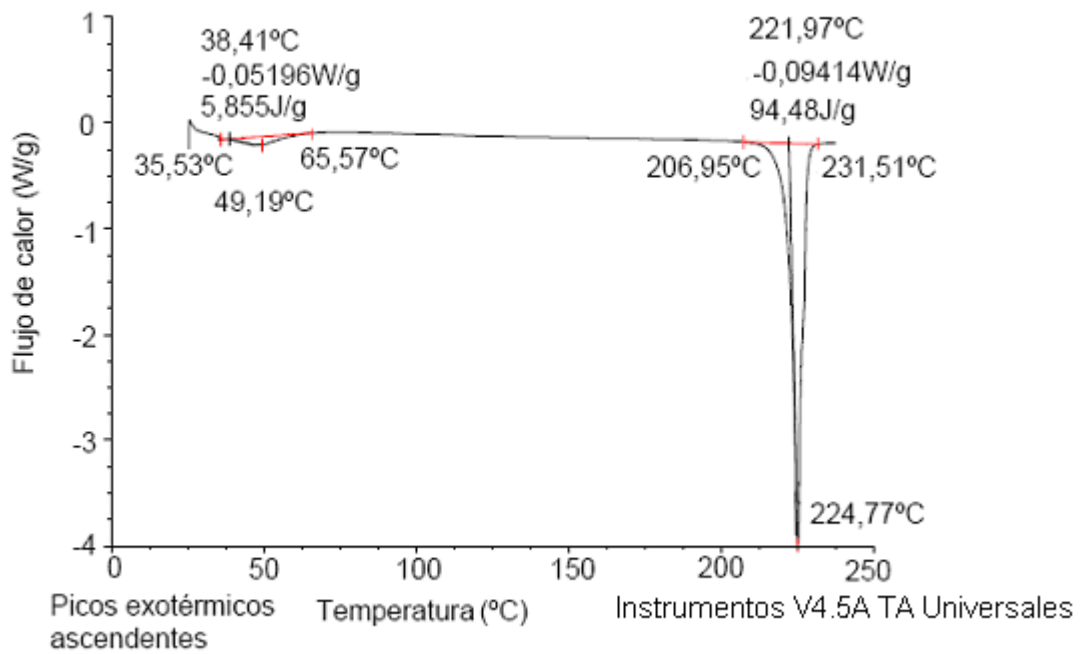
**Figura L**

Figura M: Patrón de difracción de polvo de rayos X para di-tosilato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .



**Figura M**

Figura N: Termograma de DSC de di-tosilato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.



**Figura N**

Figura O: Patrón de difracción de polvo de rayos X para maleato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuKa.

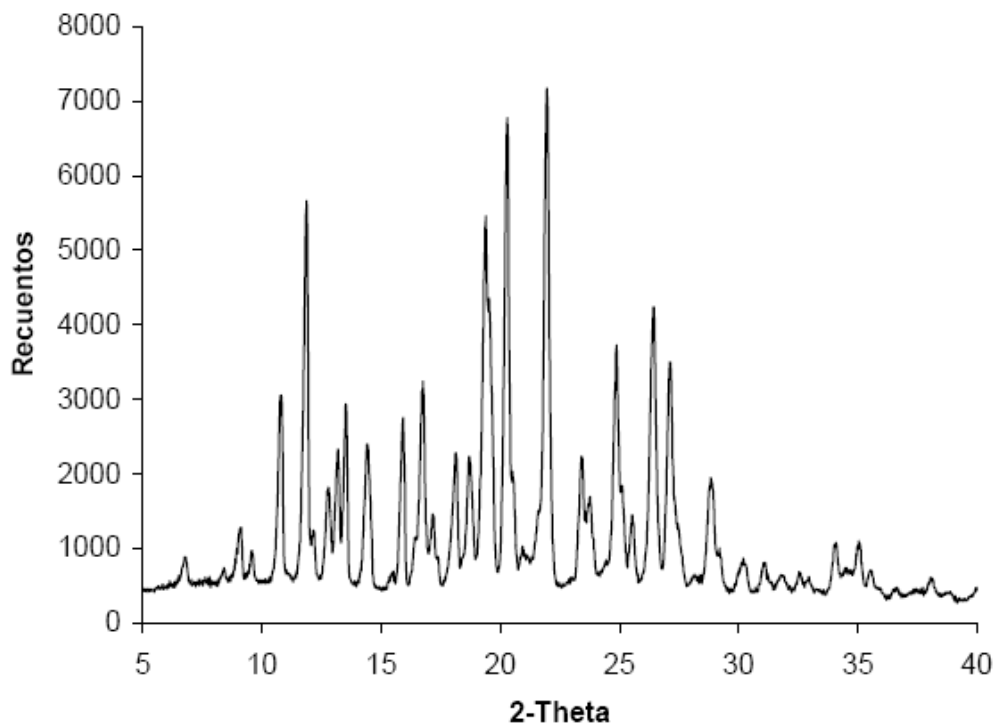
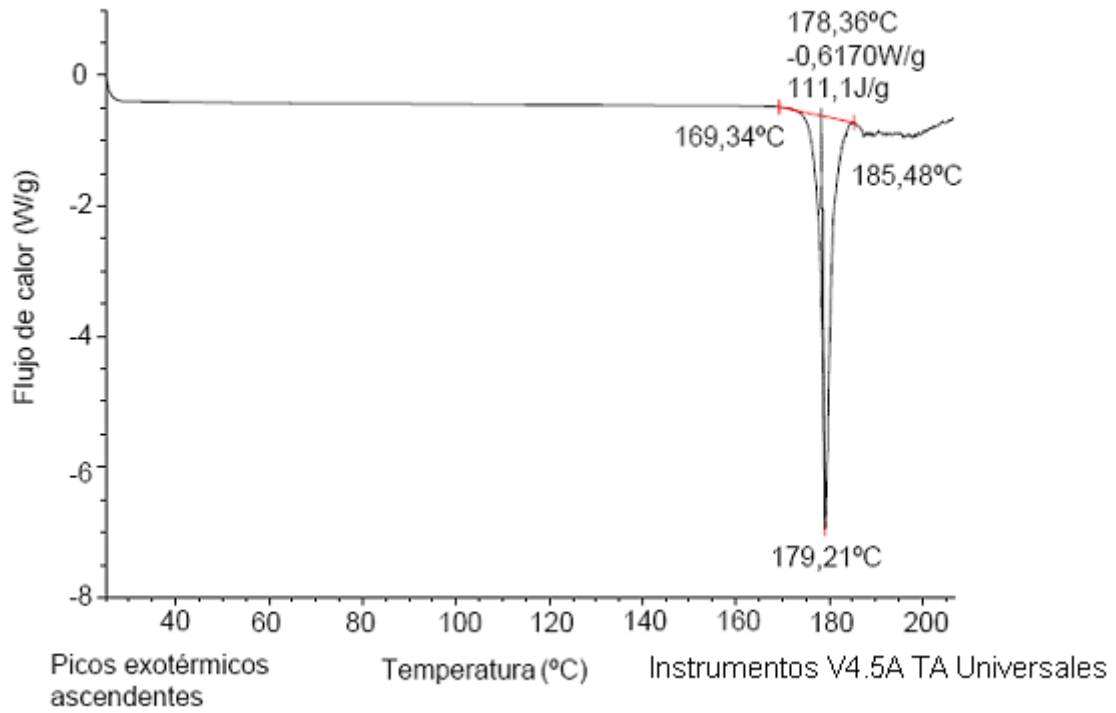


Figura O

Figura P: Termograma de DSC de maleato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.



**Figura P**

Figura Q: Patrón de difracción de polvo de rayos X para fumarato de 6-(4-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina cuando se midió utilizando radiación CuK $\alpha$ .

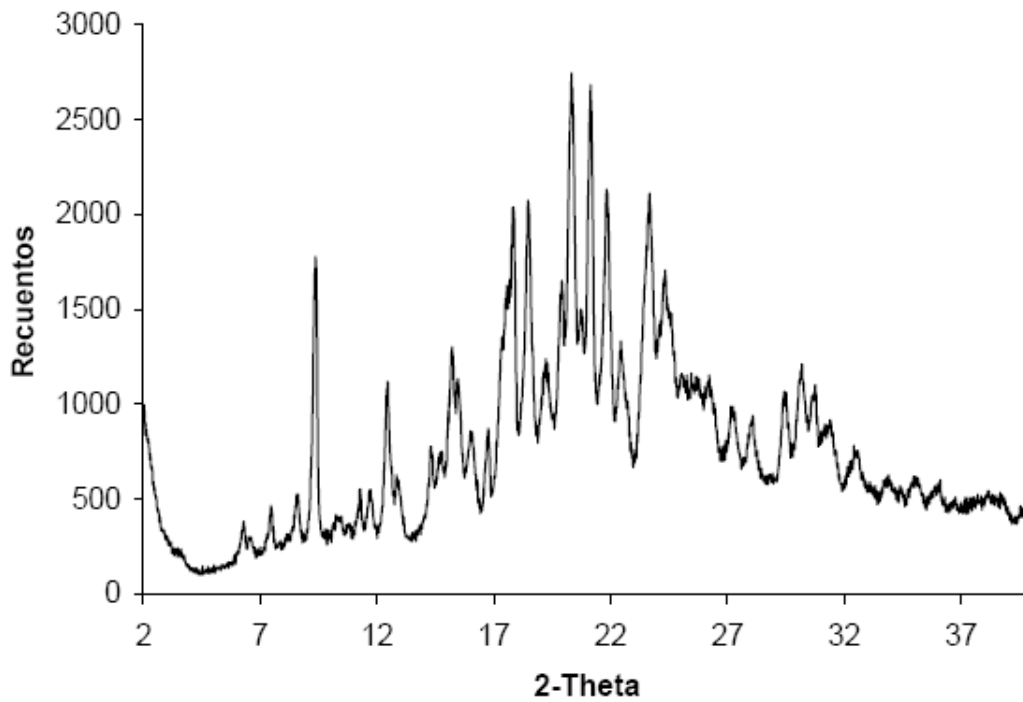
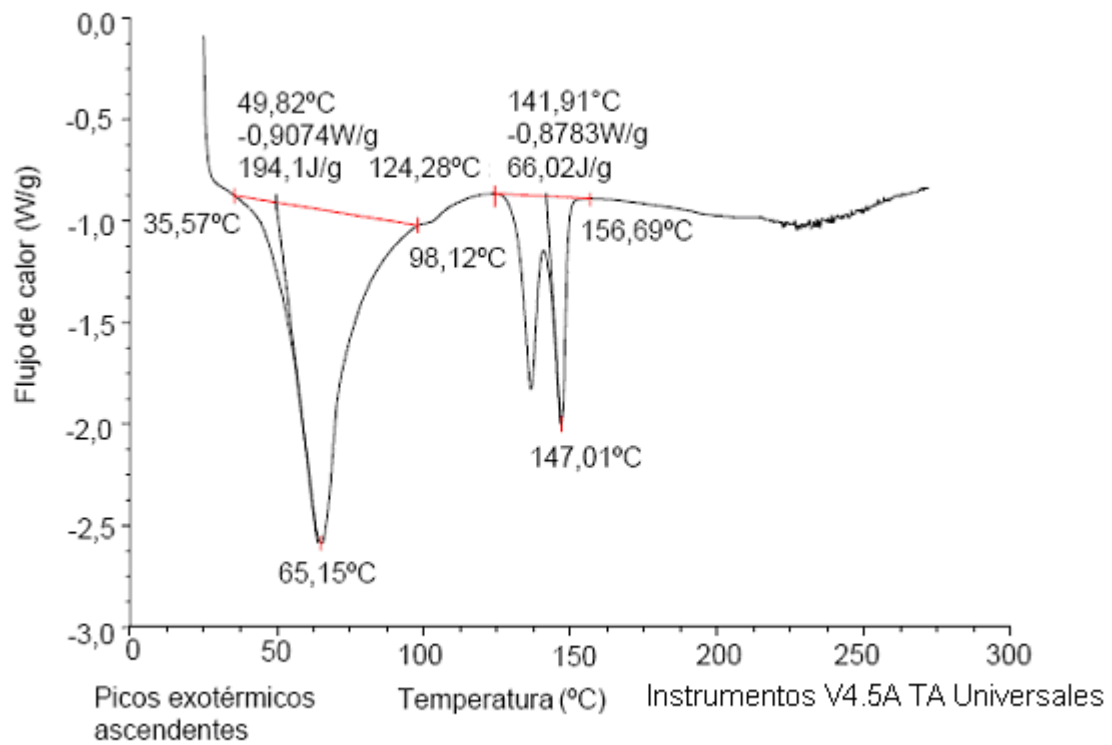


Figura Q

Figura R: Termograma de DSC de fumarato de 6-(4-(4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.



**Figura R**