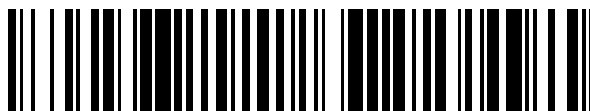


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 765**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 498/10	(2006.01)
A61K 31/5025	(2006.01)	C07D 295/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
A61P 25/20	(2006.01)	A61P 25/30	(2006.01)
A61P 25/22	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 237/20	(2006.01)		
C07D 233/56	(2006.01)		
C07D 207/08	(2006.01)		
C07D 211/26	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2008 E 08831515 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2178879**

54 Título: **6-Cicloamino-S-(piridazin-il)imidazo[1,2-B]-piridazina y sus derivados, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

19.07.2007 US 950711 P
19.07.2007 FR 0705224

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2013

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

BURNIER, PHILIPPE;
CHIANG, YULIN;
COTE-DES-COMBES, SYLVAIN;
LI, ADRIEN-TAK y
PUECH, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 429 765 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).

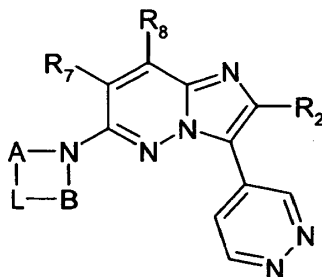
DESCRIPCIÓN

6-Cicloamino-S-(piridazin-il)imidazo[1,2-B]piridazina y sus derivados, su preparación y su aplicación en terapéutica

La presente invención se refiere a derivados de la 6-cicloamino-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina, a su preparación y a su aplicación en terapéutica, en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican a la caseína cinasa 1 épsilon y/o la caseína cinasa 1 delta.

Los derivados de imidazo[1,2-b]piridazina se describen en los documentos WO 89/01333 y WO 2007/013673.

La presente invención tiene como objetivo los compuestos que responden a la fórmula general (I):



en la que :

- 10
- R_2 representa un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -tio, fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquil C_{1-6} -oxi y -CN;
 - A representa un grupo alquileno C_{1-7} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_a ;
 - B representa un grupo alquileno C_{1-7} opcionalmente sustituido con un grupo R_b ;
- 15
- L representa bien un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo R_c o R_d , o bien un átomo de carbono sustituido con un grupo R_{e1} y un grupo R_d o dos grupos R_{e2} ;
 - estando los átomos de carbono de A y de B opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes el uno del otro;
 - - R_a , R_b y R_c se definen de forma que:
- 20
- dos grupos R_a pueden formar juntos un grupo alquileno C_{1-6} ;
 - R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileno C_{1-6} ;
 - R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileno C_{1-6} ;
 - R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileno C_{1-6} ;
- 25
- R_d representa un grupo elegido entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} y bencilo;
 - R_{e1} representa un grupo - NR_4R_5 o una monoamina cíclica que comprende opcionalmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica opcionalmente sustituida con uno o varios sustituyentes elegidos entre el átomo de flúor y los grupos alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi o hidroxilo;
- 30
- Dos R_{e2} forman con el átomo de carbono que les soporta una monoamina cíclica que comprende opcionalmente un átomo de oxígeno, estando esta monoamina cíclica opcionalmente sustituida con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes el uno del otro;
 - - R_f representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} o bencilo;
- 35
- R_4 y R_5 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} ;
 - R_7 y R_8 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en la forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman igualmente parte de la invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman igualmente parte de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por:

- Ct-z donde t y z pueden tener los valores de 1 a 7, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁₋₇ una cadena carbonada que puede tener de 1 a 7 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ representa una
15 cadena carbonada de 1 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o heptilo;
- alquileno, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileno C₁₋₆ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo un metileno, etileno, 1-metiletileno o propileno;
- 20 • cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;
- hidroxilo, un grupo -OH;
- -CN, un grupo nitrilo;
- 25 • monoamina cíclica, una cadena carbonada saturada cíclica o policíclica, opcionalmente con un enlace puente o condensada, que comprende 1 átomo de nitrógeno;
- Como ejemplo de compuesto formado por N, A, L y B que constituye una monoamina cíclica que comprende opcionalmente un átomo de oxígeno, se pueden citar principalmente la aziridina, la azetidina, la piperidina, la piperidina, azepina, la morfolina, la homopiperidina, la decahidroquinolina, la decahidroisoquinolina, el azabicyclo-heptano, el azabicyclo-octano, el azabicyclo-nonano, el aza-oxo-bicyclo-heptano y el aza-oxo-bicyclo-
30 octano;
- diamina cíclica, una cadena carbonada saturada cíclica o policíclica, opcionalmente con un enlace puente o condensada, que comprende 2 átomos de nitrógeno;
- Como ejemplo de compuesto formado por N, A, L y B que constituye una diamina cíclica que comprende opcionalmente un átomo de oxígeno, se pueden nombrar principalmente la piperazina, la homopiperazina, el diaza-
35 ciclo-octano, el diaza-ciclo-nonano, el diaza-ciclo-decano, el diaza-ciclo-undecano, la octahidro-pirrol-pirazina, la octahidro-pirrol-diazepina, el octahidro-pirrol-pirrol, el octahidro-pirrol-piridina, la decahidro-naftiridina, el diaza-bicyclo-heptano, el diaza-bicyclo-octano, el diaza-bicyclo-nonano, el diaza-espiro-heptano, el diaza-espiro-octano, el diaza-espiro-nonano, el diaza-espiro-decano, el diaza-espiro-undecano y el oxa-diaza-espiro-undecano;
- hidroxialquilo, un grupo alquilo en el que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo hidroxilo;
- 40 • alquiloxi, un grupo -O-alquilo;
- alquiltio, un grupo -S-alquilo;
- fluoroalquilo, un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- 45 • fluoroalquiloxi, un grupo alquiloxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- un átomo de halógeno, un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo;

- arilo, un grupo aromático mono- o bicíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupo arilo, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo.

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} ;

siendo A, L, B, R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de flúor, cloro o grupos metilo o trifluorometilo;

10 siendo A, L, B, R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa un fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo o 3,5-di(trifluorometil)fenilo;

siendo A, L, B, R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_7 y R_8 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

siendo R_2 , A, L y B tales como se han definido anteriormente.

20 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- A representa un grupo alquileo C_{1-7} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_a ;
- B representa un grupo alquileo C_{1-7} opcionalmente sustituido con un grupo R_b ;
- L representa un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo R_c o R_d ;
- estando los átomos de carbono de A y de B opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_i idénticos o diferentes el uno del otro;

25 • R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;

• R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;

• R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;

30 • R_d representa un sustituyente elegido entre un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} o bencilo;

• R_f representa un grupo alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} ;

• siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

35 la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazinilo, octa-hidro-pirrol-pirazinilo, diaza-biciclo-heptilo, hexa-hidro-pirrol-pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metilpropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroximetilpropilo, hidroximetilbutilo, fluorometilo, fluoroetilo o bencilo;

siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

40 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un séptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazin-1-ilo, 3-(R)-metil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-

5 1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-piperazin-1-ilo, (S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-isopropil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(bencil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 3-(hidroximetil)-piperazin-1-ilo o 3-fluorometil-piperazin-1-ilo;

siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un octavo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

10 la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazinilo, octa-hidro-pirrol-pirazinilo, diazabicyclo-heptilo, hexa-hidro-pirrol-pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metilpropilo, hidroxietilo, hidroxi(metil)propilo, hidroxi(metil)butilo, fluoroetilo o bencilo;

siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un noveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

20 la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazin-1-ilo, 3-(R)-metil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-piperazin-1-ilo, (S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-isopropil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo o 5-(bencil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo;

25 siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un décimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- A representa un grupo alquileo C_{1-7} ;
- B representa un grupo alquileo C_{1-7} ;
- 30 • L representa un átomo de carbono sustituido con dos grupos R_{e2} ;
- estando los átomos de carbono de A y de B opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes el uno del otro;
- R_f representa un grupo alquilo C_{1-6} ;
- dos R_{e2} forman, con el átomo de carbono que les soporta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina;
- 35 • siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un undécimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- 40 • la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo diaza-espiro-undecilo u oxa-diaza-espiro-undecilo;
- siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un duodécimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- 45 • la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo 2,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-ilo o 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-ilo;
- siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimotercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- A representa un grupo alquileo C₁₋₇;
- B representa un grupo alquileo C₁₋₇;
- 5 • L representa un átomo de carbono sustituido con un grupo R_{e1} y un grupo R_d;
- R_d representa un átomo de hidrógeno;
- R_{e1} representa un grupo -NR₄R₅ o una monoamina cíclica;
- R₄ y R₅ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;
- 10 • siendo R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimocuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo pirrolidina o piperidina, sustituido con un grupo pirrolidina;
- 15 • siendo R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimoquinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (R,S)-3-[pirrolidin-1-il]-pirrolidin-1-ilo o 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo;
- 20 • siendo R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimosexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- R₂ representa un grupo fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo o 3,5-di(trifluorometil)-fenilo;
- 25 • la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazin-1-ilo, 3-(R)-metil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-piperazin-1-ilo, (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-(1S,4S)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-isopropil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(bencil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 3-(hidroximetil)-piperazin-1-ilo o 3-fluorometil-piperazin-1-ilo;
- 30 • R₇ y R₈ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimoséptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- R₂ representa un grupo fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo o 3,5-di(trifluorometil)-fenilo;
- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazin-1-ilo, 3-(R)-metil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-piperazin-1-ilo, (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-(1S,4S)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-isopropil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo o 5-(bencil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo;
- 40 • R₇ y R₈ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 45 • R₇ y R₈ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimoctavo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- R_2 representa un grupo 4-fluoro-fenilo;
- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo 2,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-ilo o 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-ilo;
- R_7 y R_8 representan un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimonoveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- R_2 representa un grupo 4-fluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo o 3,5-di(trifluorometil)-fenilo;
- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (R,S)-3-[pirrolidin-1-il]-pirrolidin-1-ilo o 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo;
- R_7 y R_8 representan un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 2-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(4-fluoro-fenil)-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-((cis)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(4-fluoro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanol;
- 6-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-fenil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-fenil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(3-fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(4-fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(4-fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-7,8-dimetil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(3,5-dimetil-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(3,4-difluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(3,5-difluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(3,5-dicloro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(3,5-di(trifluorometil)-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
- 4-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-butan-2-ol;
- 2-(4-fluoro-fenil)-6-(S)-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-((1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

- 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-etanol;
 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-6-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 5 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-isopropil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-[(5-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-etanol];
 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-bencil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 9-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano;
 9-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undecano;
 10 6-[1,3']bipirrolidinil-1'-il-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3,5-dimetil-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3,5-difluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3,5-dicloro-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 15 2-(3,5-di(trifluorometil)-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 (+/-)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-il}-metanol;
 (+/-)-6-(3-fluorometil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3-fluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 20 2-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3,4-difluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina.

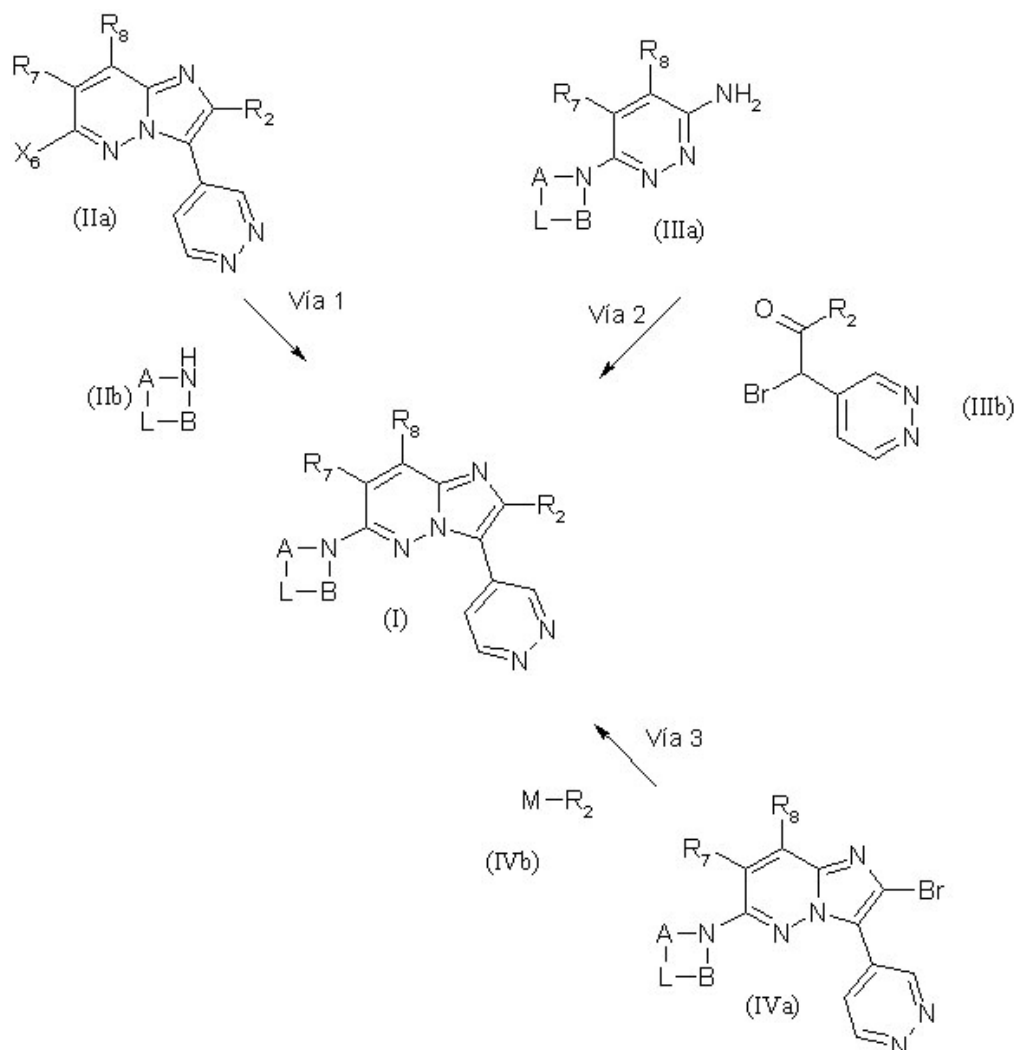
La invención tiene igualmente como objetivo un procedimiento de preparación de los compuestos de la invención de fórmula (I).

- 25 Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento general descrito en el esquema 1 siguiente.

De forma general y como se muestra en el esquema 1, los derivados de la 6-amino-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (I) en la que R₂, A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente se pueden preparar a partir de un derivado de la piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (IIa), en la que R₂, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente y X₆ representa un grupo saliente, tal como un halógeno, por tratamiento con una amina de fórmula general (IIb) en la que A, L y B son tales como se han definido anteriormente. Esta reacción se puede realizar por calentamiento de los reactivos en un disolvente polar, tal como el pentanol o el sulfóxido de dimetilo.

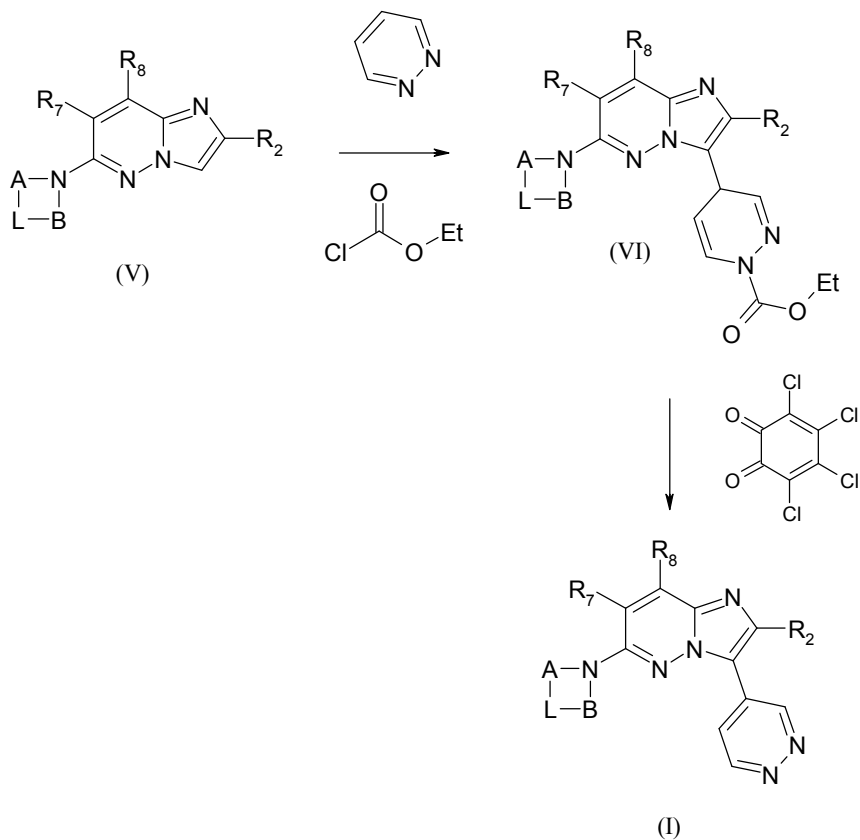
30 Los derivados de la 6-amino-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (I), en la que R₂, A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente, pueden prepararse igualmente por condensación entre un derivado de la piridazin-3-ilamina de fórmula general (IIIa), en la que A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente, y un derivado de la 2-bromo-2-(piridazin-4-il)-etan-1-ona de fórmula general (IIIb) en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente. Esta reacción se puede realizar por calentamiento de los reactivos en un disolvente polar, tales como los alcoholes alifáticos, por ejemplo etanol o butanol.

40

ESQUEMA 1

- Los derivados de la 6-amino-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (I), en la que R₂, A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente, se pueden preparar alternativamente por acoplamiento catalizado por un metal entre un derivado de la 2-bromo-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (IVa), en la que A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente, y un derivado de arilo de fórmula general (IVb) en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente y M representa un grupo trialquilestannilo, más frecuentemente un grupo tributilestannilo, o un grupo dihidroxiborilo o dialquioxiborilo, lo más frecuentemente un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,3,2-dioxaborolan-2-ilo, según las condiciones de Stille o de Suzuki.
- 10 Los acoplamientos según el método de Stille se realizan por ejemplo por calentamiento en presencia de un catalizador, tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio o el yoduro de cobre, en un disolvente tal como la N,N-dimetilacetamida.
- 15 Los acoplamientos según el método de Suzuki se realizan por ejemplo por calentamiento en presencia de un catalizador, tal como el 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio, de una base mineral, tal como el carbonato de cesio, en una mezcla de disolventes, tales como el dioxano y el agua.

ESQUEMA 2



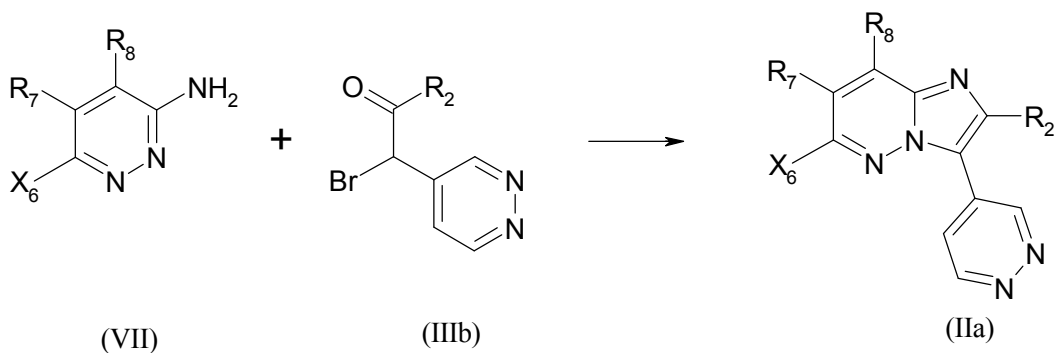
5 Por último, los derivados de la 6-amino-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (I) se pueden preparar en dos etapas a partir de un derivado de la 6-amino-imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (V) en la que R_2 , A, L, B, R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente.

10 Así, la reacción de un derivado de la 6-amino-imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (V) con piridazina y un cloroformiato de alquilo, por ejemplo el cloroformiato de etilo, lleva al derivado de fórmula general (VI) en la que R_2 , A, L, B, R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente. El derivado de fórmula general (VI) se oxida a continuación con orto-cloranilo en un disolvente, tal como el tolueno, para obtener los derivados de la 6-amino-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (I).

15 En algunos casos, los derivados de la 6-amino-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (I) para los que la amina formada por N, L, A y B comprende una segunda amina secundaria o terciaria se pueden preparar respectivamente a partir de la amina primaria o secundaria correspondiente por alquilación o amino-reducción según métodos usuales para el experto.

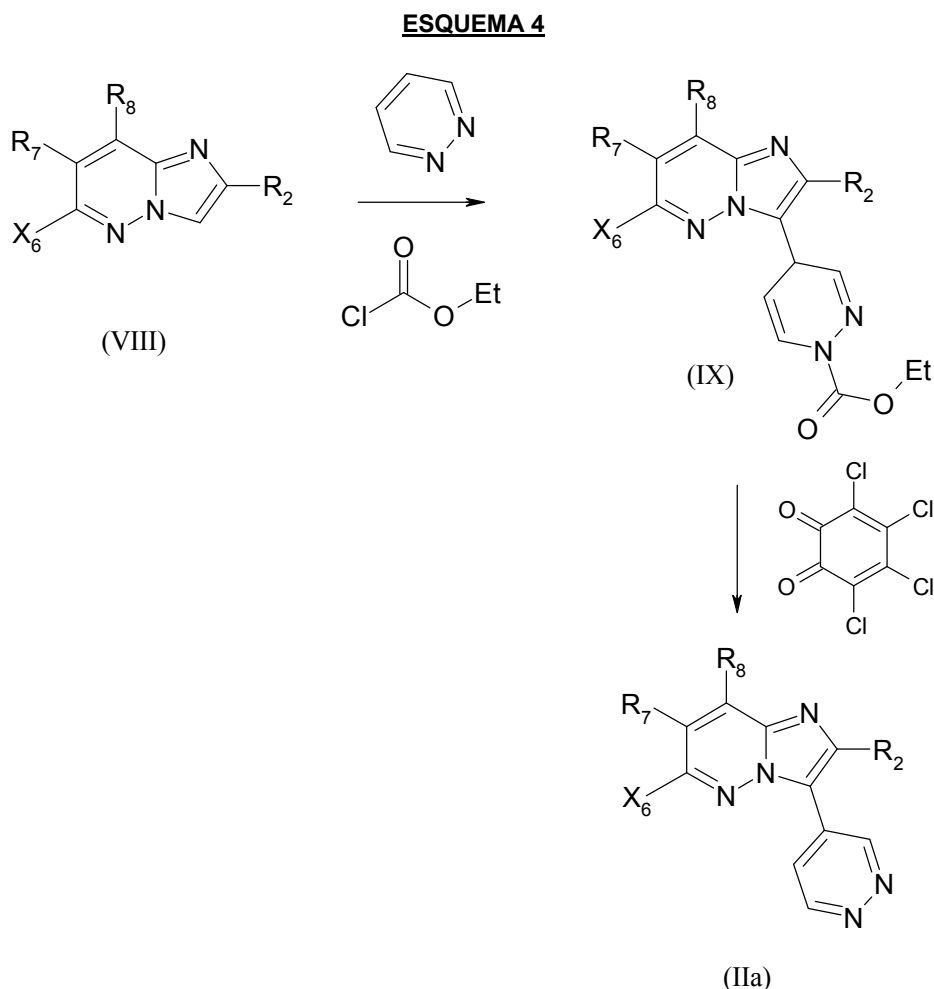
15 Síntesis de los precursores

ESQUEMA 3



5 Los derivados de la 3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (IIa), en la que R_2 , R_7 , R_8 y X_6 son tales como se han definido anteriormente, se pueden preparar por condensación entre un derivado de la piridazin-3-ilamina de fórmula general (VII), en la que R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente y X_6 representa un grupo saliente, y un derivado de la 2-bromo-2-(piridazin-4-il)-etan-1-ona de fórmula general (IIIb) en la que R_2 es tal como se ha definido anteriormente.

La reacción se puede realizar por calentamiento de los reactivos en un disolvente polar, tales como los alcoholes alifáticos, por ejemplo etanol o butanol.

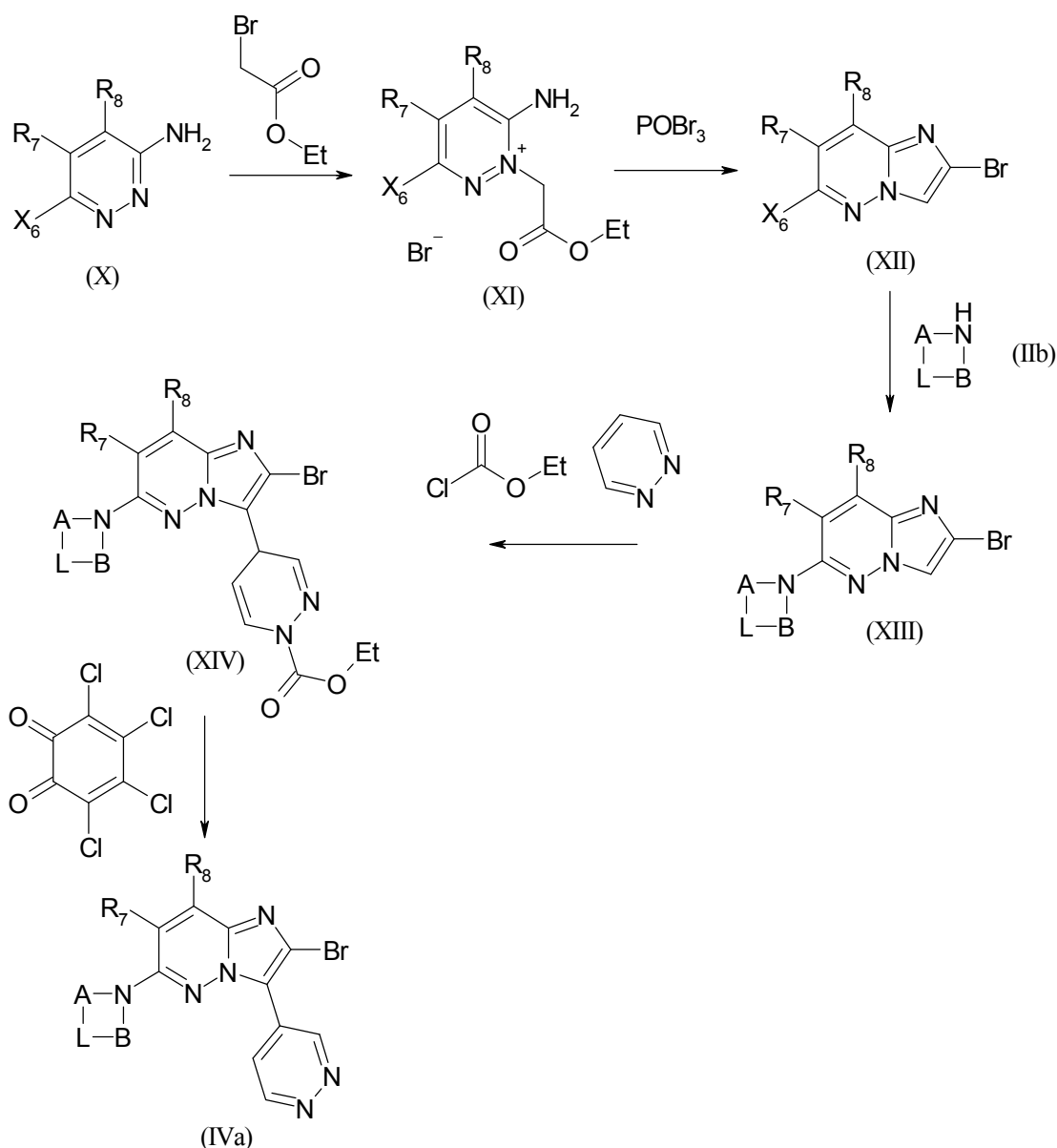


10 Los derivados de la 3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (IIa), en la que R_2 , R_7 , R_8 y X_6 son tales como se han definido anteriormente, se pueden preparar igualmente en dos etapas a partir de un derivado de la imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (VIII) en la que X_6 , R_2 , R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente.

15 Así, la reacción de un derivado de la imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (VIII) con piridazina y un cloroformiato de alquilo, por ejemplo el cloroformiato de etilo, lleva al derivado de fórmula general (IX) en la que X_6 , R_2 , R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente. El derivado de fórmula general (IX) se oxida a continuación con orto-cloranilo en un disolvente, tal como el tolueno, para obtener los derivados de la 3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (IIa).

20 Las preparaciones de los derivados de la pirazina de fórmula general (IIIa), en la que A , L , B , R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente, o de los derivados de la 6-amino-imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (V) se pueden realizar según los métodos descritos en los documentos DE-2737542 y DE-3542661 o bien según métodos análogos bien conocidos por el experto.

ESQUEMA 5



5

Los derivados de la 2-bromo-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (IVa), en la que R_7 , R_8 y A, L y B son tales como se han definido anteriormente, se pueden preparar en cinco etapas a partir de un derivado de la 3-amino-6-halogenopiridazina de fórmula general (X) en la que X_6 , R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente.

10

Así, la alquilación de un derivado de la 3-amino-6-halogenopiridazina de fórmula general (X) por medio de un 2-bromoacetato de alquilo, tal como el 2-bromoacetato de etilo, por calentamiento en un disolvente polar, tal como el etanol, lleva al hidrobromuro de fórmula (XI) en el que X_6 , R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente. Este último se cicla por calentamiento en presencia de oxibromuro de fósforo en un disolvente aprótico, tal como el tolueno, para obtener un derivado de la 6-halógeno-2-bromo-imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (XII) en la que X_6 , R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente.

15

Este se trata a continuación por calentamiento con una amina de fórmula general (IIb), en la que A, L y B son tales como se han definido anteriormente, para obtener una 6-amino-2-bromo-imidazo[1,2-b]piridazina de estructura general (XIII) en la que A, L, B, R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente.

Este derivado se trata con piridazina y un cloroformiato de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo, para obtener el derivado de fórmula general (XIV) en la que A, L, B, R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente. Por

último, el derivado de fórmula general (XIV) se oxida con un orto-cloranilo en un disolvente, tal como el tolueno, para obtener los derivados de la 6-amino-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula general (IVa).

- 5 En el texto anterior, se entiende por grupo saliente, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con separación de un par de electrones. Así, este grupo puede ser reemplazado fácilmente por otro grupo, por ejemplo, durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para sus preparaciones se proporcionan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3a Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

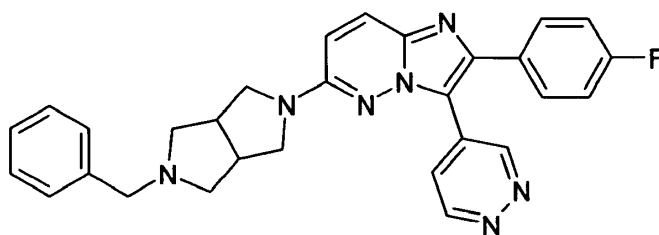
Grupos protectores

- 10 Para los compuestos de fórmula general (I) o (IIIa) tales como se han definido anteriormente y en el caso en el que el grupo N-A-L-B comprenda una función amina primaria o secundaria, esta función se puede proteger opcionalmente durante la síntesis con un grupo protector, por ejemplo un bencilo o un t-butiloxicarbonilo.

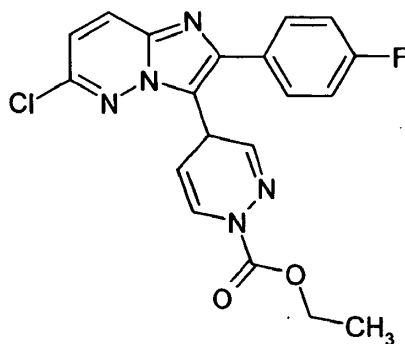
- 15 Los productos de estructura general (I) tales como se han definido anteriormente se obtienen según los procedimientos descritos después de una etapa final suplementaria de desprotección del grupo protector según las condiciones usuales conocidas por el experto.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los proporcionados en la tabla 1 siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas respectivamente de algunos compuestos según la invención.

- 20 Ejemplo 1 (compuesto N° 30): 6-(5-Bencil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



Etapas 1.1. 4-[6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4H-piridazin-1-carboxilato de etilo

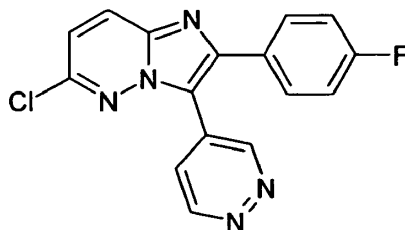


- 25 A una disolución de 3,00 g (12,1 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina (CAS: 244081-70-7) y de 4,40 ml (60,6 mmoles) de piridazina en 40 ml de diclorometano a 10°C, se le añaden gota a gota en 30 minutos 2,90 ml (30,3 mmoles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita a 10°C durante una hora más y luego se deja con agitación durante 3 horas. A continuación se vierte sobre agua helada y el producto se extrae con acetato de etilo.

- 30 La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,2/2/98) para obtener 2,3 g de una espuma anaranjada que contiene el producto con una pureza suficiente para ser utilizado en la etapa siguiente.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,9 (m, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H); 7,0-7,2 (m, 5H); 6,75 (m, 1H); 5,9 (2m, 1H); 5,0-4,8 (2m, aproximadamente 2H); 4,35 (m, >2H); 1,35 (m, >3H) ppm.

Etapa 1.2. 6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina

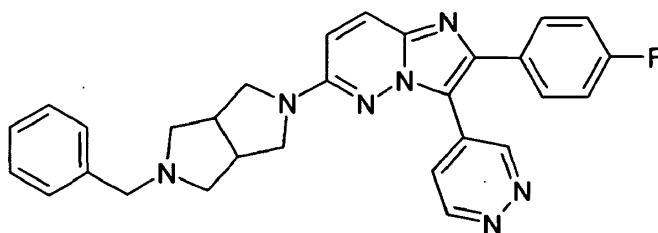


2,30 g (5,75 mmoles) del producto obtenido en la etapa precedente se disuelven en 30 ml de tolueno y se añaden 1,66 g (6,33 mmoles) de orto-cloranilo en disolución en tolueno. Se agita el medio de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se vierte sobre una disolución acuosa de sosa 2N. El producto se extrae con acetato de etilo.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,2/2/98) para obtener 1,0 g de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,35 (d, 1H); 9,25 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,0 -7,2 (m, 3H) ppm.

Etapa 1.3. 6-(5-Bencil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina

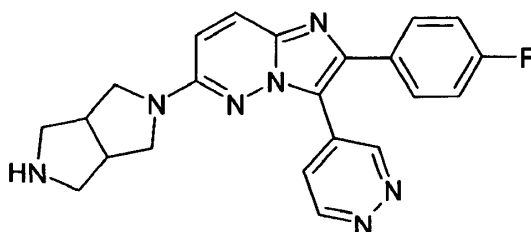


Una mezcla de 0,90 g (2,8 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y 1,7 g (8,3 mmoles) de 5-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol en 15 ml de pentanol se calienta en un tubo sellado a 150°C durante 18 horas.

El medio de reacción se vierte sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y la fase acuosa se lava con acetato de etilo. A continuación se alcaliniza la fase acuosa con sosa acuosa y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,2/2/98) para obtener 1,2 g de un sólido en forma de un merengue blanco amorfo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,60 (d, 1H); 9,10 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,2 (m, 5H); 6,80 (d, 1H); 3,6-3,7 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,4-2,7 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 2 (compuesto N° 26): 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



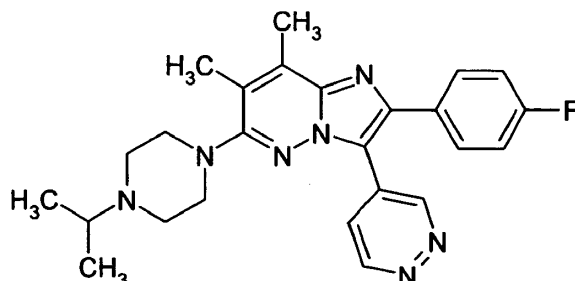
Una mezcla de 1,2 g (2,4 mmoles) de 6-(5-bencil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y 2,3 g (36 mmoles) de formiato de amonio en 40 ml de metanol se calienta a reflujo durante 2 horas en presencia de paladio sobre carbón (10%) que contiene 50% de humedad.

El medio de reacción se concentra a presión reducida, el residuo se recoge con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (10/90) para obtener 0,60 g de un sólido blanco.

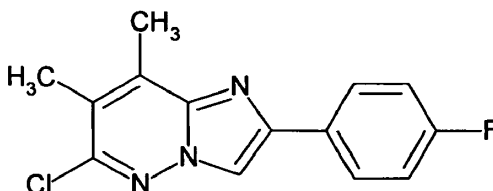
PF: 130-135°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,75 (d, 1H); 9,20 (d, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,40 (dd, 2H); 3,2 (m, 2H); 2,8-3,1 (m, 4H); 2,7 (señal ancha) ppm.

5 Ejemplo 3 (compuesto N° 12): 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-7,8-dimetil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



Etapa 3.1. 6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7,8-dimetil-imidazo[1,2-b]piridazina

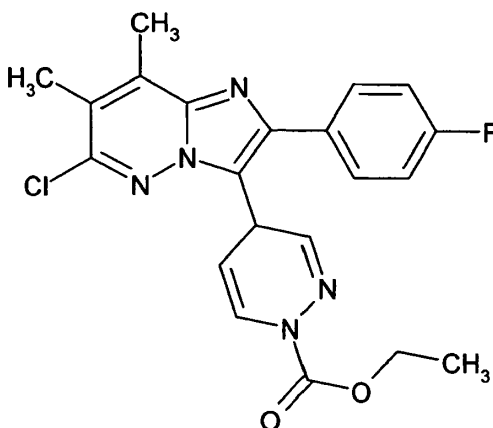


10 Una mezcla de 13,0 g (82,5 mmoles) de 6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-ilamina y 23,2 g (107 mmoles) de 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-etana en 130 ml de etanol se calienta a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evapora a presión reducida, el residuo se recoge con cloroformo y se lava con una disolución diluida de amoníaco. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El sólido castaño obtenido se tritura en acetona para obtener 19,2 g de polvo ocre después de filtración y secado.

PF: 172-174°C

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,10 (s, 1H); 8,00 (pseudo dd, 1H); 7,15 (pseudo t, 1H); 2,70 (s, 3H); 2,4 (s, 3H) ppm.

Etapa 3.2. 4-[6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7,8-dimetil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4H-piridazin-1-carboxilato de etilo



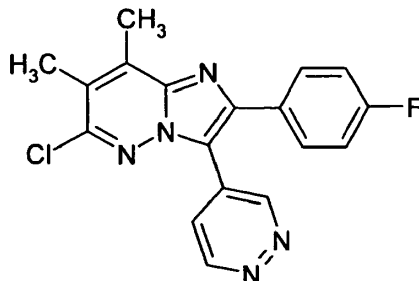
20 A una suspensión de 9,00 g (32,6 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7,8-dimetil-imidazo[1,2-b]piridazina y de 11,9 ml (163 mmoles) de piridazina en 160 ml de diclorometano a 10°C, se le añaden gota a gota 7,8 ml (82 mmoles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita a 10°C durante una hora más y luego se deja con agitación durante 3 horas. A continuación se vierte sobre agua helada y el producto se extrae con acetato de etilo. Después de varios lavados con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentra a presión reducida. A continuación se disuelve el residuo negro en diclorometano y se agita en presencia de negro animal para obtener un sólido marrón oscuro después de filtración sobre un Büchner y evaporación del disolvente a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de alúmina neutra eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter de petróleo (80/20) para obtener 11,5 g de polvo blanco después de cristalización en éter dietílico y secado.

25

PF: 159-161°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,65 (m, 2H); 7,1-7,25 (m, 3H); 6,8 (m, 1H); 5,0 (m, 1H); 4,90 (m, 1H); 4,45 (q, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,40 (m, >3H) ppm.

Etapa 3.3. 6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7,8-dimetil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



5

11,5 g (5,6 mmoles) de 4-[6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7,8-dimetil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4H-piridazina-1-carboxilato de etilo se disuelven en 300 ml de tolueno y aproximadamente 50 ml de cloroformo. Se añaden en porciones 7,3 g (30 mmoles) de orto-cloranilo con agitación fuerte.

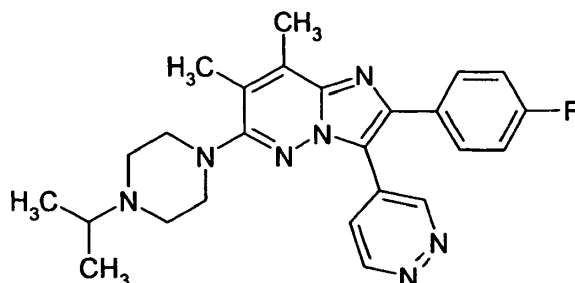
10 Se agita el medio de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y después se vierte sobre una disolución acuosa de sosa 2N. El producto se extrae con diclorometano.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El sólido negro obtenido se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,2/2/98) para obtener 6,0 g de un polvo ocre.

PF: 276-278°C

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,40 (d, 1H); 9,30 (dd, 1H); 7,95 (dd, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,15 (pt, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,50 (s, 3H) ppm.

Etapa 3.4. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-7,8-dimetil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



20 Una mezcla de 0,40 g (1,1 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7,8-dimetil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina, 0,16 ml (1,1 mmoles) de trietilamina y 0,29 g (2,3 mmoles) de 1-isopropilpiperazina en 4 ml de pentanol se calienta en microondas a 180°C (300 W) durante 6 horas.

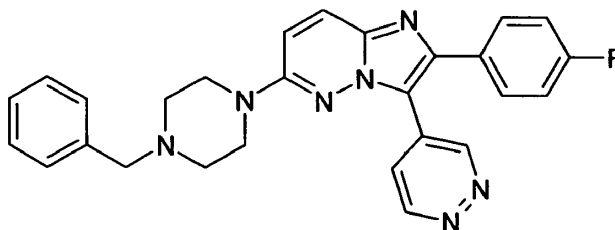
25 El medio de reacción se vierte sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y la fase acuosa se lava con acetato de etilo. A continuación se alcaliniza la fase acuosa con amoníaco y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El sólido marrón obtenido se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,3/3/97) para obtener 0,39 g de un sólido blanco.

PF: 222-224°C

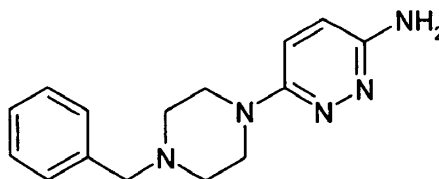
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,50 (d, 1H); 9,20 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,15 (pt, 2H); 3,2 (m, 4H); 2,75 (m, 5H); 2,65 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 1,15 (d, 6H) ppm.

30

Ejemplo 4 (compuesto N° 19): 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



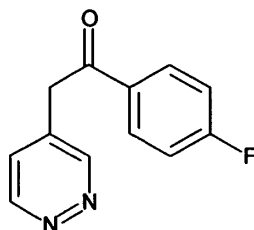
Etapa 4.1. 6-(4-Bencil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamina



- 5 Se calientan a 160°C durante 1 hora 48,9 g (278 mmoles) de 1-bencilpiperazina y 12,0 g (92,6 mmoles) de 3-amino-6-cloropiridazina. El aceite marrón obtenido se vierte en 500 ml de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y a continuación se concentra a presión reducida. El aceite obtenido se tritura en éter dietílico y se aíslan 20,5 g de sólido después de filtración y secado.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,45-7,65 (m, 6H); 7,20 (s, 1H); 5,5 (masivo ancho, 2H); 3,80 (s, 2H); 3,60-3,75 (m, 4H); 2,80-2,85 (m, 4H) ppm.

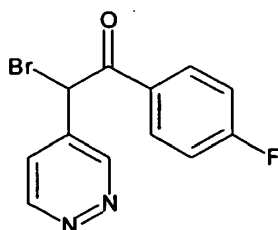
Etapa 4.2. 1-(4-Fluoro-fenil)-2-piridazin-4-il-etanona



- 15 Se enfría a 0°C una disolución en atmósfera de argón de 1,88 g (20,0 mmoles) de 4-metilpiridazina y de 3,36 g (20,0 mmoles) de 4-fluorobenzoato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro y luego se le añaden gota a gota 20,0 ml (40,0 mmoles) de una disolución 2M de hexametildisilazano de sodio en tetrahidrofurano (THF). Después de la adición, se deja que la temperatura vuelva a temperatura ambiente mientras que se observa una sedimentación compacta progresiva en el medio de reacción. Después de una hora, la mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de cloruro de amonio y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un sólido rojo-anaranjado. Este se tritura a reflujo en 80 ml de éter di-isopropílico que contiene algunos ml de alcohol isopropílico y luego el sólido se aísla por filtración después de enfriamiento a 0°C. Se aíslan así 3,35 g de polvo amarillo pálido después de secado.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,20 (m, 2H); 8,10 (dd, 2H); 7,50 (dd, 2H); 7,2 (d, 2H); 4,35 (s, 2H) ppm.

Etapa 4.3. 2-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-2-piridazin-4-il-etanona

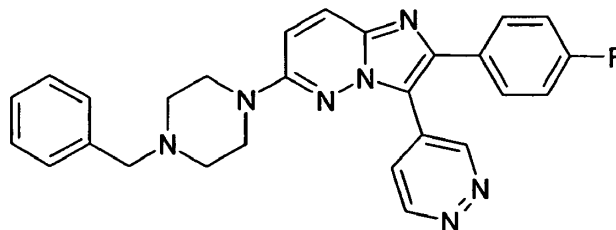


- 25 A una disolución de 1,02 g (4,70 mmoles) de 1-(4-fluoro-fenil)-2-piridazin-4-il-etanona en 20 ml de ácido acético se le añaden 0,70 g (5,2 mmoles) de acetato de sodio, luego se añaden gota a gota 0,26 ml (5,2 mmoles) de bromo en disolución en unos pocos ml de ácido acético (exotermia ligera). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el medio de reacción se enfría y se le añaden 60 ml de agua. El producto se extrae con éter dietílico. La fase orgánica

enfriada se lava con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra.

Esta disolución (aproximadamente 50 ml) se utiliza rápidamente tal cual en la parte siguiente de la síntesis.

Etapa 4.4. 6-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



5

A una disolución de 1,30 g (4,41 mmoles) de 6-(4-bencil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il-amina en 50 ml de butanol, se le añaden con precaución la disolución en éter de 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-2-piridazin-4-il-etanona obtenida anteriormente (aproximadamente 50 ml). Se separa el éter dietílico por destilación y la mezcla se agita a reflujo durante más de una hora. Después de enfriamiento, la mezcla se vierte sobre una disolución saturada de bicarbonato de sodio, el producto se extrae con acetato de etilo y la disolución se concentra a presión reducida. El aceite castaño obtenido se recoge con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N y esta disolución se lava con éter dietílico alcalinizado con amoníaco. Por último, el producto se extrae con cloroformo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,6 g de un merengue castaño que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,7/7/93) para obtener 0,6 g de un sólido amarillento.

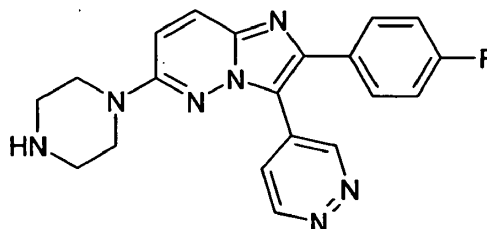
10

15

PF: 198-201°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,55 (d, 1H); 9,20 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,35 (m, 5H); 7,1 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 3,6 (m, 6H); 3,50 (s, 2H); 2,6 (m, >4H) ppm.

Ejemplo 5 (compuesto N° 1): 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



20

Una mezcla de 0,40 g (0,86 mmoles) de 6-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina, 0,81 g (13 mmoles) de formiato de amonio y 0,5 g de paladio sobre carbón (10%) que contiene 50% de humedad en 60 ml de metanol se agita a reflujo durante 15 minutos.

25

A continuación se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se recoge con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N y esta disolución se lava con éter dietílico, alcalinizado con amoníaco. Por último, el producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,27 g de un sólido amarillento que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (1/10/90) para obtener 0,15 g de un sólido amarillento.

30

Este último se recristaliza en 25 ml de acetonitrilo a reflujo al que se le añade butanol hasta solubilidad.

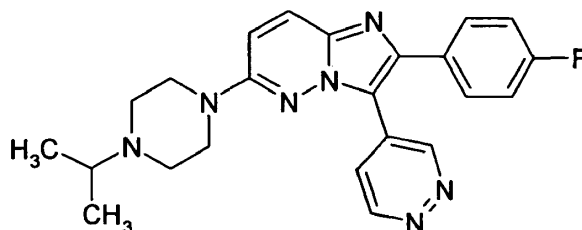
Por último se aíslan 0,11 g de sólido después de filtración y secado.

PF: 240-246°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,60 (d, 1H); 9,20 (dd, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 6,95-7,15 (m, 3H); 3,55 (m, 4H); 3,05 (m, 4H); 2,1 (sl, 1H) ppm.

35

Ejemplo 6 (compuesto N° 11): 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



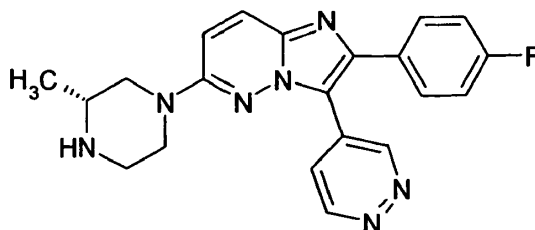
5 Una mezcla de 0,26 g (0,8 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y 0,66 g (3,2 mmoles) de 1-isopropil-piperazina en 6 ml de pentanol se calienta en un tubo sellado a 130°C durante 10 horas.

10 El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recoge con diclorometano y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoniaco, metanol y diclorometano (24/96) para obtener 0,25 g de sólido ocre después de cristalización en éter di-isopropílico y secado.

PF: 172-174°C

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,30 (d, 1H); 9,25 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,20 (pseudo t, 2H); 3,45 (m, 4H); 2,65 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 1,00 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 7 (compuesto N° 2): 2-(4-Fluoro-fenil)-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



15 Una mezcla de 0,26 g (0,8 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y 0,32 g (3,2 mmoles) de (R)-3-metil-piperazina en 4 ml de pentanol se calienta en un tubo sellado a 130°C durante 32 horas.

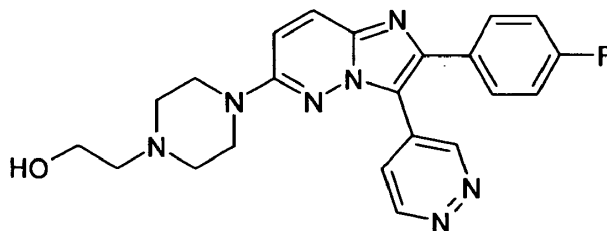
20 El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recoge con diclorometano y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoniaco, metanol y diclorometano (2/4/96) para obtener 0,24 g de sólido ocre después de cristalización en éter di-isopropílico y secado.

PF: 162-164°C

[Alfa]_D = -7,9° (c = 0,44 en MeOH)

25 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,35 (d, 1H); 9,25 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (pseudo t, 2H); 3,95 (m, 2H); 2,65-3,05 (m, 5H); 1,00 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 8 (compuesto N° 6): 2-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanol



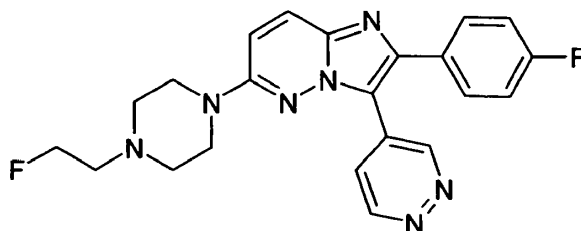
30 Una mezcla de 0,26 g (0,8 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y 0,425 g (3,2 mmoles) de 2-hidroxi-etil-piperazina en 4 ml de pentanol se calienta en un tubo sellado a 130°C durante 32 horas.

El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recoge con diclorometano y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (24/96) para obtener 0,29 g de sólido ocre después de cristalización en éter di-isopropílico y secado.

PF: 200-202°C

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,35 (d, 1H); 9,25 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (pseudo t, 2H); 4,45 (t, 1H); 3,4-3,6 (m, 6H); 2,35 -2,65 (m, >6H) ppm.

Ejemplo 9 (compuesto N° 8): 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-fluoroetil-piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina

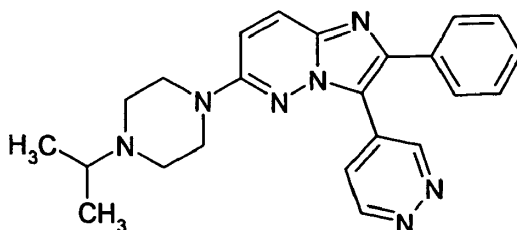


Una mezcla de 0,35 g (1,07 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina, 0,441 g (2,15 mmoles) de di-hidrocloreuro de 2-fluoroetil-piperazina y 0,75 ml (5,4 mmoles) de trietilamina en 4 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta en microondas a 85°C durante 1 hora. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,5/5/95) para obtener 0,17 g de polvo marrón después de cristalización en acetonitrilo y secado.

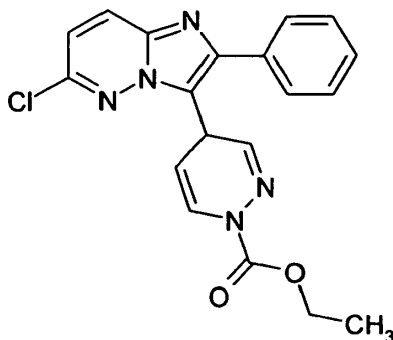
PF: 177-179°C

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,60 (d, 1H); 9,20 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,15 (pseudo t, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 3,6 (m, 4H); 2,85 -2,75 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 10 (compuesto N° 9): 2-Fenil-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



Etapla 10.1. 4-[6-Cloro-2-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4H-piridazin-1-carboxilato de etilo



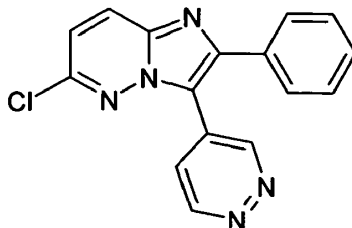
A una disolución de 25,2 g (109 mmoles) de 6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina y 39,8 ml (548 mmoles) de piridazina en 550 ml de diclorometano a 8°C, se le añaden gota a gota en 30 minutos 26,2 ml (30,3 mmoles) de cloroformiato de etilo. El medio de reacción se agita a 10°C durante una hora más y luego se deja con agitación durante 1 hora suplementaria. Se enfría el medio a 8°C y se añaden entonces 14,9 ml (273 mmoles) de piridazina y 13,1 ml (137 mmoles) de cloroformiato de etilo en quince minutos. Se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente con agitación durante una hora suplementaria. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se recoge con 1 l de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de

hidrogenocarbonato de sodio y luego con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto se cromatografía sobre columna de alúmina neutra eluyendo con una mezcla de cloroformo y ciclohexano (6/4) para obtener 35 g de sólido anaranjado que se cristaliza en 250 ml de éter dietílico para obtener 30,1 g de un sólido ocre.

5 PF: 126-131°C

RMN ¹H (DMSOd₆) δ: 8,30 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,4-7,6 (m, 7H); 7,2 (d, 1H); 6,95 (d, 1 H); 5,1 (m, 2H); 4,3 (c, 2H); 1,33 (t, 3H) ppm.

Etapa 10.2. 6-Cloro-2-fenil-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina

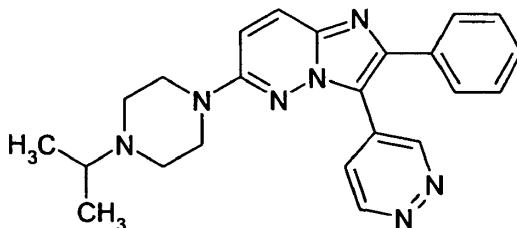


10 22,3 g (58,4 mmoles) de 4-[6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4H-piridazina-1-carboxilato de etilo se disuelven en 450 ml de cloroformo y se añaden en porciones 15,1 g (61,3 mmoles) de orto-cloranilo. Se agita el medio de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se vierte sobre una disolución acuosa de sosa 2N. El producto se extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo ocre oscuro se cristaliza en una mezcla de 80 ml de isopropanol y 60 ml de éter di-isopropílico en caliente para obtener 12,8 g de polvo ocre después de enfriamiento y aislamiento por filtración y secado.

PF: 200-207°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,40 (s, 1H); 9,30 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,45 (m, 3H); 7,25 (m, 1 H) ppm.

20 Etapa 10.3. 2-Fenil-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



Una mezcla de 0,45 g (1,5 mmoles) de 6-cloro-2-fenil-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y 0,38 g (2,9 mmoles) de 1-isopropil-piperazina en 6 ml de pentanol se calienta en un tubo sellado a 150°C durante 2 días. La mezcla se enfría y se vierte sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta disolución se lava con éter dietílico y luego se alcaliniza con una disolución acuosa de sosa. Por último, el producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene un aceite castaño que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco, metanol y diclorometano (0,4/4/96) para obtener 0,50 g de un sólido.

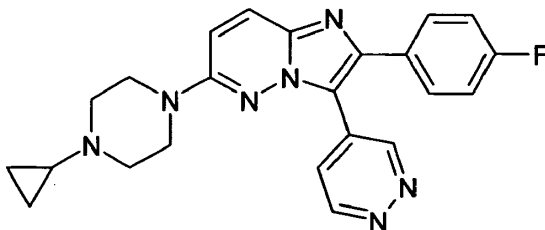
30 Este último se recristaliza en 30 ml de éter dietílico. Por último se aíslan 0,29 g de sólido blanco después de filtración y secado.

PF: 154-156°C

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,35 (d, 1H); 9,30 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (dd, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,4 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 2,70 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 1,00 (d, 6H) ppm.

35

Ejemplo 11 (compuesto N° 18): 2-(4-Fluorofenil)-6-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina

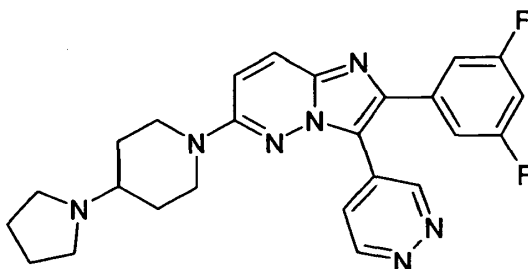


5 A 0,10 g (0,27 mmoles) de 2-(4-fluoro-fenil)-6-(piperazin-1-il)-3-(piridazin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina en 3 ml de metanol, se le añaden en un reactor 0,15 ml de ácido acético y 0,32 ml (1,6 mmoles) de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano. A continuación se añaden 1,2 ml (1,2 mmoles) de una disolución molar de cianoborohidruro de sodio en tetrahidrofurano. Después de 15 minutos de agitación, la mezcla se calienta a 50°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, el producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se filtra sobre un cartucho hidrófobo y luego se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice para obtener 0,064 g del producto. Este se cristaliza en éter di-isopropílico para obtener 0,053 g de cristales amarillos claros después de secado.

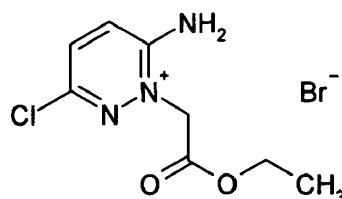
PF: 206-209°C

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,35 (s, 1H); 9,30 (d, 1 H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (dd, 1 H); 7,60 (m, 2H); 7,40 (d, 1 H); 7,25 (pseudo t, 2H); 3,45 (m, 4H); 2,70 (m, 4H); 1,70 (m, 1 H); 0,45 (m, 2H); 0,35 (m, 2H) ppm.

15 Ejemplo 12 (compuesto N° 36): 2-(3,5-Difluorofenil)-3-(piridazin-4-il)-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



Etapla 12.1. Bromuro de 6-amino-3-cloro-1-(etoxicarbonilmetil)-piridazin-1-ilo



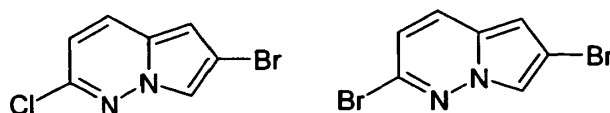
20 Una mezcla de 25,6 g (198 mmoles) de 6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina en 230 ml de etanol caliente se trata con 34,0 g (206 mmoles) de bromoacetato de etilo. Después de calentamiento a reflujo durante 24 horas, la mezcla se enfría y los cristales se separan por filtración.

Se aíslan 36,6 g del producto después de secado.

Se aíslan 7,1 g suplementarios por evaporación del disolvente a presión reducida y recristalización en etanol.

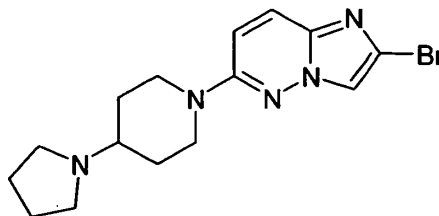
25 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,8 (señal ancha, 1H); 9,4 (señal ancha, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 5,3 (s, 1 H); 4,1 (d, 2H); 1,2 (t, 3H) ppm.

Etapla 12.2. 2-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina y 2,6-dibromo-imidazo[1,2-b]piridazina



La mezcla de 20 g (65 mmoles) de bromuro de 6-amino-3-cloro-1-(etoxicarbonilmetil)-piridazin-1-ilo y 63 g de oxibromuro de fósforo en 50 ml de tolueno se calienta a 160°C durante 3 horas. A continuación la mezcla de reacción se vierte sobre hielo (300 ml). Después de agitación, el sólido se separa por filtración y luego se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de 0 a 10% de metanol en diclorometano. Se aíslan así 8,05 g de la mezcla de los dos productos que se utilizan tal cual en la continuación de la síntesis.

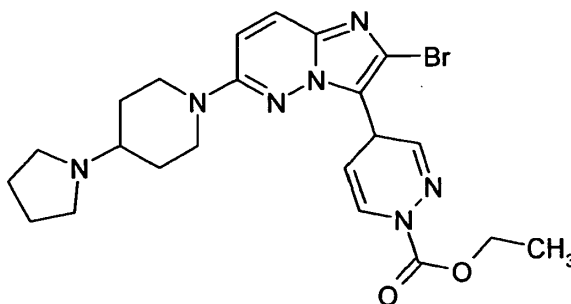
Etapa 12.3. 2-Bromo-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



1,42 g (5,1 mmoles) de la mezcla obtenida en la etapa precedente y 2,42 g (15,7 mmoles) de 4-pirrolidin-1-il-piperidina en 15 ml de butanol se calientan en microondas a 180°C durante 5 horas en un tubo sellado. El disolvente se elimina a continuación por evaporación a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de 0 a 10% de metanol en diclorometano. Se aíslan de este modo 1,58 g del producto.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,6 (d+s, 2H); 6,8 (d, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,0 (m, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,2 (m, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,6 (m, 2H) ppm.

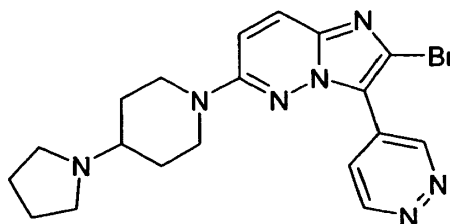
Etapa 12.4. 4-[2-Bromo-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4H-piridazin-1-carboxilato de etilo



A una mezcla de 1,68 g (4,8 mmoles) de 2-bromo-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y 1,92 g (24 mmoles) de piridazina en 25 ml de cloroformo, se le añaden 1,3 g (12 mmoles) de cloroformiato de etilo gota a gota durante 5 minutos enfriando con un baño de hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se diluye con diclorometano y la disolución se lava sucesivamente con una disolución de bicarbonato de sodio y luego con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida después de adición de gel de sílice. El residuo de evaporación se deposita sobre una columna de gel de sílice y el producto se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de 0 a 10% de metanol en diclorometano. De esta forma se aíslan 1,93 g de producto suficientemente puro para la continuación de la síntesis.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,5 (d, 1H); 7,3 (m); 6,8 (m, 2H); 4,8 (m, 1H); 4,7 (m, 1H); 4,3 (c, 2H); 3,95 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,5 (m, 4H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,5 (m, 4H); 1,3 (t, 3H) ppm.

Etapa 12.5. 2-Bromo-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina

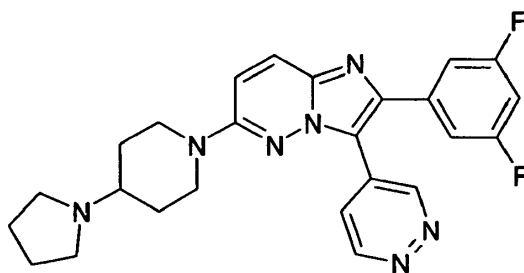


A una mezcla de 0,16 g (0,32 mmoles) de 4-[2-bromo-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4H-piridazin-1-carboxilato de etilo en 4 ml de cloroformo, se le añaden 0,101 g de ortocloranilo (0,41 mmoles) en disolución en 1 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después de diluir con 40 ml de diclorometano. La disolución se lava con 2 ml de una disolución acuosa de sosa 2N y luego con

una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida después de adición de gel de sílice. El residuo de evaporación se deposita sobre una columna de gel de sílice y el producto se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de 0 a 10% de metanol en diclorometano. Se aislan de este modo 0,080 g del producto.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,95 (d, 1 H); 9,29 (d, 1H); 8,15 (dd, 1 H); 7,60 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 2,7 (m, 4H); 2,3 (m, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,7 (m, 2H) ppm.

Etapa 12.6. 2-(3,5-Difluorofenil)-3-(piridazin-4-il)-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina



- 10 Una mezcla de 0,090 g (0,21 mmoles) de 2-bromo-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina, 0,014 g (0,02 mmoles) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio y 0,043 g (0,27 mmoles) de ácido 3,5-difluorofenilborónico y de una disolución acuosa de carbonato de cesio 2M en 2 ml de dioxano se calienta a 120°C durante 20 minutos en horno microondas. A continuación se inyecta en el tubo 1 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y 4 ml de acetato de etilo. Después de agitación, la fase orgánica se retira con una jeringa y se pasa sobre un cartucho de sulfato de sodio. La disolución se inyecta directamente sobre una
- 15 columna de gel de sílice y se cromatografía eluyendo con una mezcla de 0 a 10% de metanol en diclorometano. Se aislan de este modo 0,037 g del producto.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,6 (m, 1H); 9,2 (d, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,05 (d, 1H); 6,9 (m, 1 H); 4,10 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,7 (m, 4H); 2,35 (m, 1 H); 2,1 (m, 2H); 1,9 (m, 4H); 1,7 (m, 2H) ppm.

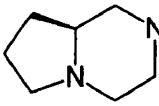
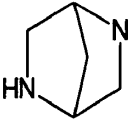
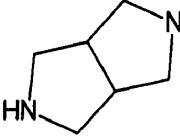
- 20 La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

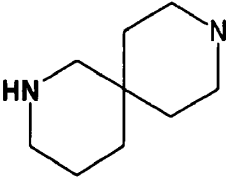
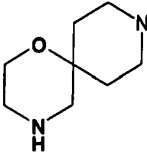
En esta tabla :

- la columna "PF°C" muestra los puntos de fusión de los productos en grados Celsius. "N.D" significa que el punto de fusión no se ha determinado.
 - la columna "LC-MS o (MS)" muestra el resultado del análisis de los productos por LC-MS (cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas) realizado en un aparato de tipo Agilent LC-MSD Trap en modo ESI positivo o por MS (espectrometría de masas) en un aparato Autospec M (EBE) utilizando la técnica DCI-NH₃,
 - "CH₃-" significa metilo.
- 25

Tabla 1

N°	-N-A-L-B-	R7	R8	R2	PF °C	M+H
1	Piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	240-246	376
2	3-(R)-Metil-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	162-164	390
3	3,3-Dimetil-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	226-228	404
4	cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	197-199	404
5	4-Metil-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	232-233	390
6	4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	200-202	420
7	4-(2-Fluoroetil)-piperazin-1-il	H	H	Fenil	156-158	404

N°	-N-A-L-B-	R7	R8	R2	PF °C	M+H
8	4-(2-Fluoroetil)-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	177-179	422
9	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	Fenil	154-156	400
10	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	3-Fluoro-fenil	197-199	418
11	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	172-174	418
12	4-Isopropil-piperazin-1-il	CH3-	CH3-	4-Fluoro-fenil	222-224	446
13	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	3,5-Dimetil-fenil	183-184	428
14	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	3,4-Difluoro-fenil	192-194	436
15	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	3,5-Difluoro-fenil	N D.	436
16	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	3,5-Dicloro-fenil	N.D	468
17	4-Isopropil-piperazin-1-il	H	H	3,5-Di(trifluorometil)-fenil	N.D.	536
18	4-Ciclopropil-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	206-209	416
19	4-Bencil-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	198-201	466
20	4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	200-202	448
21	4-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	148-150	462
22	(S)-Octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il	H	H	4-Fluoro-fenil	203-205	416
						
23	(1S,4S)-2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il	H	H	4-Fluoro-fenil	205-207	388
						
24	5-(2-Hidroxi-etil)-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il	H	H	4-Fluoro-fenil	175-177	432
25	5-Isopropil-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il	H	H	4-Fluoro-fenil	201-203	430
26	Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	4-Fluoro-fenil	130-135	402
						

N°	-N-A-L-B-	R7	R8	R2	PF °C	M+H
27	5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	4-Fluoro-fenil	150-152	416
28	5-(2-Isopropil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	4-Fluoro-fenil	198-200	444
29	5-(2-Hidroxi-etil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	4-Fluoro-fenil	208-210	446
30	5-(Bencil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	4-Fluoro-fenil	N.D.	492
31	2,9-Diaza-espiro[5.5]undec-9-il	H	H	4-Fluoro-fenil	203-205	444
						
32	1-Oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-il	H	H	4-Fluoro-fenil	212-214	446
						
33	(R,S)-3-[Pirrolidin-1-il]-pirrolidin-1-il-	H	H	4-Fluoro-fenil	182-184	430
34	4-(Pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	196-198	444
35	4-(Pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il	H	H	3,5-Dimetil-fenil	N.D.	454
36	4-(Pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il	H	H	3,5-Difluoro-fenil	N.D.	426
37	4-(Pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il	H	H	3,5-Dicloro-fenil	N.D.	494
38	4-(Pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il	H	H	3,5-Di(trifluorometil)-fenil	N.D.	526
39	3-(Hidroxi-metil)-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	205-212	406
40	3-(Fluorometil)-piperazin-1-il	H	H	4-Fluoro-fenil	184-189	408
41	5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	Fenil	154-157	398
42	5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	3-Fluoro-fenil	168-170	416
43	5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	CH3-	H	4-Fluoro-fenil	187-189	430
44	5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	CH3-	4-Fluoro-fenil	255-257	430
45	5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il	H	H	3,4-Difluoro-fenil	186-188	434

Ejemplos biológicos

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de la caseína por las caseína cinasas 1 epsilon y delta se puede evaluar según el procedimiento descrito en el documento US20050131012.

Dosificación sobre placa-filtro de ATP-³³P para la selección de los inhibidores de la CK1 epsilon :

5 Se mide el efecto de los compuestos para inhibir la fosforilación de la caseína por la enzima caseína cinasa 1 epsilon (CK1 epsilon) usando una dosificación de la caseína por filtración de ATP-³³P *in vitro*.

10 La caseína cinasa 1 epsilon (0,58 mg/ml) se obtiene por procedimientos de fermentación y de purificación realizados según métodos bien conocidos por el experto o igualmente se puede obtener de Invitrogen Corporation™ (CK1 epsilon humana). Los compuestos se ensayan a cinco concentraciones diferentes de forma que se generen valores de la CI₅₀, es decir la concentración a la que un compuesto es capaz de inhibir la actividad enzimática en 50%, o bien la inhibición en % a una concentración 10 micromolar.

15 Se preparan placas Falcon con fondo en "U" colocando 5 µl de las disoluciones de los compuestos según la invención a concentraciones de 10, 1, 0,1, 0,01 ó 0,001 µM en diferentes pozos. Las disoluciones de los compuestos según la invención a estas concentraciones diferentes se preparan por dilución en una disolución tampón de ensayo (Tris 50mM pH 7,5, MgCl₂ 10M, DTT 2mM y EGTA 1mM) a partir de una disolución madre en DMSO de concentración 10mM. A continuación se añaden 5 µl de caseína desfosforilada a la concentración final de 0,2 µg/µl, 20 µl de CK1 epsilon a la concentración final de 3 ng/µl y 20 µl de ATP-³³P a la concentración final de 0,02 µCi/µl mezclado con ATP frío (10µM final - aproximadamente 2×10⁶ CPM por pozo). El volumen final total de ensayo por pozo es igual a 50 µl.

20 La placa de ensayo Falcon® con fondo en "U" citada anteriormente se agita con una centrifugadora y luego se incuba a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, se detiene la reacción por adición de una disolución helada de 65 µl de ATP frío (2mM) preparada en disolución tampón de ensayo.

A continuación se transfieren 100 µl de la mezcla de reacción de la placa Falcon® con fondo en "U" a placas de filtración MAPH Millipore®, impregnadas previamente con 25 µl de TCA helado al 100%

25 Se agitan suavemente las placas de filtración MAPH Millipore y se les deja en reposo a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para precipitar las proteínas. Después de 30 minutos, se lavan y se filtran secuencialmente las placas de filtración con 2×150 µl de TCA al 20%, 2×150 µl de TCA al 10% y 2×150 µl de TCA al 5% (6 lavados en total por cada placa/900 µl por pozo).

30 Se dejan secar las placas durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se añaden 40 µl de líquido de centelleo Microscint-20 Packard® por pozo y se cierran las placas de forma estanca. Entonces se mide la radiación emitida por cada pozo durante 2 minutos en un contador de centelleo Topcount NXT Packard® en el que se miden los valores de CPM /pozo.

35 Se determina la inhibición en % de la capacidad de la enzima para fosforilar el sustrato (caseína) para cada concentración del compuesto ensayado. Estos datos de inhibición expresados en % se utilizan para calcular el valor de la CI₅₀ para cada compuesto en comparación con los controles.

Los estudios cinéticos han determinado un valor de KM para el ATP de 21µM en este sistema de ensayo.

La tabla 2 siguiente presenta los valores de la CI₅₀ para la inhibición de la fosforilación de la caseína cinasa 1 epsilon para algunos compuestos según la invención.

Tabla 2

Nº de Compuesto	CI ₅₀ (nM) para la CK1 epsilon
5	16 - 33
21	134 - 166
28	54 - 69
39	98

40

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CI_{50} (concentración que inhibe en 50% la actividad enzimática de la caseína cinasa 1 épsilon) comprendidos entre 1nM y 2 μ M.

5 La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de la caseína por las caseína cinasas 1 épsilon y delta se puede evaluar usando un ensayo de fluorescencia FRET ("transferencia de energía entre moléculas fluorescentes", del inglés: "Fluorescence Resonance Energy Transfert") a partir del kit "Z'Lyte™ kinase assay Kit" (referencia PV3670; Invitrogen Corporation™) siguiendo las instrucciones del suministrador.

Las caseína cinasas 1 usadas se obtienen de Invitrogen Corporation (CK1 épsilon humana PV3500 CK1 delta humana PV3665).

10 Un péptido sustrato marcado en su dos extremos con un grupo fluoróforo dador (la cumarina) y un grupo fluoróforo aceptor (la fluoresceína) que constituye un sistema FRET se fosforila en presencia de ATP por las caseína cinasas 1 épsilon o delta en presencia de concentraciones crecientes de compuestos de la invención.

La mezcla se trata con una proteasa específica de sitio que corta específicamente el péptido sustrato para formar dos fragmentos fluorescentes que presentan una relación de emisión por fluorescencia grande.

15 La fluorescencia observada se relaciona por lo tanto con la capacidad de los productos de la invención para inhibir la fosforilación del péptido sustrato por la caseína cinasa 1 épsilon o por la caseína cinasa 1 delta.

Los compuestos de la invención se ponen en disolución a concentraciones diferentes a partir de una disolución madre 10mM en DMSO diluida en una disolución tampón que contiene HEPS 50mM, pH 7,5, EGTA 1mM, 0,01% de Brij-35, MgCl 10mM para la caseína cinasa 1 épsilon y suplementada con Trizma Base (50mM), pH 8,0 y NaN₃ (0,01% final) para la caseína cinasa 1 delta.

20 La fosforilación del péptido sustrato SER/THR 11 obtenido de Invitrogen Corporation™ se realiza a la concentración final de 2 μ M. La concentración en ATP es de 4 veces la KM, siendo esta de 2 μ M para la caseína cinasa 1 épsilon y de 4 μ M para la caseína cinasa 1 delta.

La medida de la fluorescencia emitida se mide a las longitudes de onda de 445 y 520 nm (excitación a 400 nm).

25 La tabla 3 siguiente presenta los valores de la CI_{50} para la inhibición de la fosforilación de la caseína cinasa 1 delta para algunos compuestos según la invención.

Tabla 3

N° de Compuesto	CI_{50} (nM) para la CK1 delta
1	1
5	41 - 56
11	50 - 65

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CI_{50} (concentración que inhibe en 50% la actividad enzimática de la caseína cinasa 1 Delta) comprendidos entre 1nM y 2 μ M.

30 Por lo tanto, parece que los compuestos según la invención presentan una actividad inhibidora de la enzima caseína cinasa 1 épsilon o caseína cinasa 1 delta.

Protocolos experimentales de dosificación circadiana celular

35 Se han realizado cultivos de fibroblastos Mper1-luc Rat-1 (P2C4) dividiendo los cultivos cada 3-4 días (aproximadamente 10-20% de confluencia) en frascos de cultivo de tejidos de poliestireno desgasificados de 150 cm² (Falcon® # 35-5001) y se han mantenido en medio de crecimiento [EMEM (Cellgro #10-010-CV); suero bovino fetal al 10% (FBS; Gibco #16000-044); y 50 I.U./ml de penicilina-estreptomicina (Cellgro #30-001-CI)] a 37°C y en atmósfera de CO₂ al 5%.

40 Las células obtenidas de los cultivos de fibroblastos Rat-1 con 30-50% de confluencia, tal como se ha descrito anteriormente, han sido co-transfectadas con vectores que contenían el marcador de selección para la resistencia a la zeocina para una transfección estable y un gen indicador de la luciferasa dirigido por el promotor mPer-1. Después de 24 a 48 horas, los cultivos se han dividido en placas de 96 pozos y se han mantenido en medio de crecimiento con adición de 50-100 μ g/ml de zeocina (Invitrogen® #45-0430) durante 10-14 días. Se ha evaluado la expresión del indicador en los transfectantes estables resistentes a la zeocina añadiendo al medio de crecimiento

5 luciferina 100µM (Promega® #E1603®) y dosificando la actividad de la luciferasa con un contador de centelleo TopCount® (Packard Modelo #C384V00). Los clones de célula Rat-1 que expresan tanto la resistencia a la zeocina como la actividad de la luciferasa dirigida por el mPer1 han sido sincronizados por choque de suero con suero de caballo al 50% [HS (Gibco® #16050-122)] y se ha evaluado la actividad del indicador circadiano. Se ha elegido el clon P2C4 de fibroblastos Mper1-luc Rat-1 para el ensayo del compuesto.

10 Se han extendido fibroblastos Mper1-luc Rat-1 (P2C4) con 40-50% de confluencia, obtenidos según el protocolo descrito anteriormente, sobre placas de cultivo de tejidos opacas de 96 pozos (Perkin Elmer® #6005680). Los cultivos se mantienen en medio de crecimiento con adición de 100 µg/ml de zeocina (Invitrogen #45-0430), hasta que alcanzaron un 100% de confluencia (48-72 h). A continuación, los cultivos se han sincronizado con 100 µl de medio de sincronización [EMEM (Cellgro #10-010-CV); 100 I.U./ml de penicilina-estreptomicina (Cellgro #30-001-C1); HS al 50% (Gibco #16050-122)] durante 2 horas a 37°C y en atmósfera de CO2 al 5%. Después de la sincronización, se han lavado los cultivos con 100 µl de EMEM (Cellgro #10-010-CV) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después del lavado, el medio se ha reemplazado con 300 µl de medio independiente del CO2 [CO2I (Gibco #18045-088); L-glutamina 2mM (Cellgro #25-005-C1); 100 I.U./ml de penicilina-estreptomicina (Cellgro #30-001-C1); luciferina 100µM (Promega #E 1603)]. Se han añadido los compuestos de la invención ensayados por sus efectos circadianos al medio independiente del CO2 en DMSO al 0,3% (concentración final). Se han cerrado los cultivos inmediatamente de forma estanca con película TopSeal-A® (Packard #6005185) y se han transferido para la medida de la actividad luciferasa.

20 Después de la sincronización, las placas de ensayo se han mantenido a 37°C en una estufa de cultivo de tejidos (Forma Scientific Modelo #3914). Se ha calculado la actividad de luciferasa *in vivo* midiendo la emisión relativa de luz en un contador de centelleo TopCount (Packard Modelo #C384V00).

25 El análisis de los periodos se ha realizado bien determinando el intervalo entre los mínimos de emisión relativa de luz a lo largo de varios días o bien por transformada de Fourier. Los dos métodos han producido una estimación del periodo prácticamente idéntica en una serie de periodos circadianos. La potencia se da como CE Delta (t+1h), que se presenta como la concentración micromolar eficaz que ha inducido una prolongación de 1 hora del periodo. Los datos se han analizado por ajuste de una curva hiperbólica a los datos expresados como cambio de periodo (ordenada) en función de la concentración del compuesto de ensayo (abscisa) con el programa XLfit™ y los valores de CE Delta (t+1h) han sido interpolados a partir de esta curva.

La tabla 4 siguiente presenta los valores de CE Delta (t+1h) para algunos compuestos según la invención.

30 Tabla 4

N° de Compuesto	CE Delta (t+1h) (nM)
2	164
5	5
14	62
39	178

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CE Delta (t+1h) (concentración micromolar eficaz que ha inducido una prolongación del periodo de 1 hora) comprendidos entre 1nM y 2µM.

35 Al inhibir las enzimas CK1 épsilon y/o CK1 delta, los compuestos de la invención modulan el ritmo circadiano y pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos relacionados con el ritmo circadiano.

40 Los compuestos según la invención pueden ser útiles principalmente para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar los trastornos del sueño; los trastornos del ritmo circadiano, tales como principalmente los debidos al desajuste horario o al trabajo por turnos. Entre los trastornos del sueño, se distinguen principalmente los trastornos primarios del sueño, tales como la disomnia (por ejemplo, el insomnio primario), la parasomnia, el hipersomnio (por ejemplo la somnolencia excesiva), la narcolepsia, los trastornos del sueño relacionados con la apnea del sueño, los trastornos del sueño relacionados con el ritmo circadiano y las disomnias no específicas por otro lado y los trastornos del sueño asociados a los trastornos médicos/psiquiátricos.

Los compuestos objetivo de la invención provocan igualmente un desplazamiento de la fase circadiana y dicha propiedad puede ser útil en el marco de una monoterapia o una terapia combinada potencial clínicamente eficaz para los trastornos del humor.

5 Entre los trastornos del humor se distinguen principalmente los trastornos depresivos (depresión unipolar), los trastornos bipolares, los trastornos del humor debidos a una afección médica general así como los trastornos del humor inducidos por sustancias farmacológicas.

Entre los trastornos bipolares se distinguen principalmente los trastornos bipolares y los trastornos bipolares II, entre ellos principalmente los trastornos afectivos estacionales.

10 Los compuestos objetivo de la invención que modulan el ritmo circadiano pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresivos debidos en particular a una alteración de la secreción de CRF.

Entre los trastornos depresivos, se distinguen principalmente los trastornos depresivos mayores, los trastornos distímicos y los trastornos depresivos no especificados en otra parte.

15 Los compuestos objetivo de la invención que modulan el ritmo circadiano pueden ser útiles para la preparación de un medicamento destinado a tratar las enfermedades relacionadas con la dependencia de sustancias de abuso, tales como la cocaína, la morfina, la nicotina, el etanol y el cannabis.

Al inhibir la caseína cinasa 1 épsilon y/o la caseína cinasa 1 delta, los compuestos según la invención se pueden utilizar para la preparación de medicamentos, principalmente para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la hiperfosforilación de la proteína tau, principalmente la enfermedad de Alzheimer.

20 Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de las células y en particular de células tumorales.

25 Como inhibidor de la proliferación de las células tumorales, estos compuestos son útiles en la prevención y el tratamiento de tumores líquidos, tales como las leucemias, tumores sólidos a la vez primarios y metastásicos, carcinomas y cánceres, en particular: cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, de la orofaringe y de la hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo el riñón, el urotelio y la vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital masculino, incluido el cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas, incluido el cáncer de tiroides, de hipófisis y de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel, incluidos los hemangiomas, melanomas, sarcomas, incluido el sarcoma de Kaposi; tumores del cerebro, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluidos los astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas, meningiomas; tumores malignos hematopoyéticos; leucemias, (Leucemia Aguda Linfocítica (ALL por sus siglas en inglés), Leucemia Aguda Mieloide (AML por sus siglas en inglés), Leucemia Mieloide Crónica (CML por sus siglas en inglés), Leucemia Linfocítica Crónica (CLL por sus siglas en inglés)); cloromas, plasmocitomas, leucemias de células T o B, linfomas no Hodgkin o linfomas de Hodgkin, mielomas y hemopatías malignas diversas.

40 Los compuestos según la invención pueden por lo tanto utilizarse para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de la caseína cinasa 1 épsilon y/o de la caseína cinasa 1 delta.

Por lo tanto, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último con un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

45 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

50 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en una forma unitaria de administración o mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

- 5 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

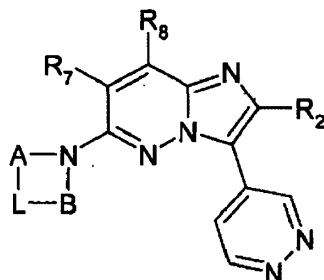
A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxiopropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- 10 Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar 0,1 a 20 mg/kg, en una o varias tomas. Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.
- 15 Se describe igualmente un método de tratamiento de las patologías anteriormente indicadas que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



en la que:

- 5 R_2 representa un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi, alquil C_{1-6} -tio, fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquil C_{1-6} -oxi y -CN;
- A representa un grupo alquileo C_{1-7} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_a ;
- B representa un grupo alquileo C_{1-7} opcionalmente sustituido con un grupo R_b ;
- 10 L representa bien un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo R_c o R_d , o bien un átomo de carbono sustituido con un grupo R_{e1} y un grupo R_d o dos grupos R_{e2} ;
- estando los átomos de carbono de A y de B opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes el uno del otro;
- R_a , R_b y R_c se definen de forma que:
- dos grupos R_a pueden formar juntos un grupo alquileo C_{1-6} ;
- 15 R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;
- R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;
- R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;
- R_d representa un grupo elegido entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} y bencilo;
- 20 R_{e1} representa un grupo $-NR_4R_5$ o una monoamina cíclica que comprende opcionalmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica opcionalmente sustituida con uno o varios sustituyentes elegidos entre el átomo de flúor y los grupos alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-8} -oxi o hidroxilo;
- 25 Dos R_{e2} forman con el átomo de carbono que les soporta una monoamina cíclica que comprende opcionalmente un átomo de oxígeno, estando esta monoamina cíclica opcionalmente sustituida con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes el uno del otro;
- R_f representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} o bencilo;
- 30 R_4 y R_5 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} ;
- R_7 y R_8 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;
- en estado de base o de sal de adición a un ácido.
2. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo C_{1-8} o fluoroalquilo C_{1-8} .
- 35 3. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_2 representa un fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo o 3,5-di(trifluorometil)-fenilo.

4. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_7 y R_8 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque:

- A representa un grupo alquileo C_{1-7} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_a ;

5 - B representa un grupo alquileo C_{1-7} opcionalmente sustituido con un grupo R_b ;

- L representa un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo R_c o R_d ;

estando los átomos de carbono de A y de B opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes el uno del otro;

- R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;

10 - R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;

- R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} ;

- R_d representa un sustituyente elegido entre un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-8} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} o bencilo;

- R_f representa un grupo alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -oxi-alquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} .

15 6. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazin-1-ilo, 3-(R)-metil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-piperazin-1-ilo, (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-(1S,4S)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-isopropil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(bencil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 3-(hidroximetil)-piperazin-1-ilo o 3-fluorometil-piperazin-1-ilo.

7. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque:

25 - A representa un grupo alquileo C_{1-7} ;

- B representa un grupo alquileo C_{1-7} ;

- L representa un átomo de carbono sustituido con dos grupos R_{e2} ;

estando los átomos de carbono de A y de B opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes el uno del otro;

30 - R_f representa un grupo alquilo C_{1-6} ;

- dos R_{e2} forman, con el átomo de carbono que les soporta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina.

8. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo 2,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-ilo o 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-ilo.

35 9. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque:

- A representa un grupo alquileo C_{1-7} ;

- B representa un grupo alquileo C_{1-7} ;

- L representa un átomo de carbono sustituido con un grupo R_{e1} y un grupo R_d ;

- R_d representa un átomo de hidrógeno;

40 - R_{e1} representa un grupo $-NR_4R_5$ o una monoamina cíclica;

- R_4 y R_5 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} .

10. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque:

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (R,S)-3-[pirrolidin-1-il]-pirrolidin-1-ilo o 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo.

11. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

5 - R₂ representa un grupo fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo o 3,5-di(trifluorometil)-fenilo;

10 la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazin-1-ilo, 3-(R)-metil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-piperazin-1-ilo, (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-(1S,4S)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-isopropil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(2-hidroxi-etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 5-(bencil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 3-(hidroximetil)-piperazin-1-ilo o 3-fluorometil-piperazin-1-ilo;

- R₇ y R₈ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 12. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- R₂ representa un grupo 4-fluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo o 3,5-di(trifluorometil)-fenilo;

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (R,S)-3-[pirrolidin-1-il]-pirrolidin-1-ilo o 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo;

20 - R₇ y R₈ representan un átomo de hidrógeno.

13. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre los compuesto siguientes:

2-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(4-fluoro-fenil)-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

25 6-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

6-((cis)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(4-fluoro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanol;

6-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-fenil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

30 6-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-fenil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(3-fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(4-fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(4-fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-7,8-dimetil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

35 2-(3,5-dimetil-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(3,4-difluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(3,5-difluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(3,5-dicloro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

2-(3,5-di(trifluorometil)-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

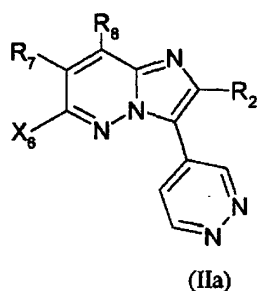
40 6-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

6-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;

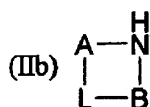
1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;

- 4-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-butan-2-ol;
 2-(4-fluoro-fenil)-6-(S)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 6-((1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-etanol;
 5 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-isopropil-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-6-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-isopropil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-etanol;
 10 2-(4-fluoro-fenil)-6-(5-bencil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 9-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano;
 9-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undecano;
 6-[1,3']bipirrolidinil-1'-il-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 15 2-(3,5-dimetil-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3,5-difluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3,5-dicloro-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3,5-di(trifluorometil)-fenil)-3-piridazin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;
 (+/-)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-il}-metanol;
 20 (+/-)-6-(3-fluorometil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 6-(5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-[3,4-c]pirrol-2(1H)-2-fenil-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(3-fluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-7-metil-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina;
 25 2-(3,4-difluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-piridazin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina.

14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIa):

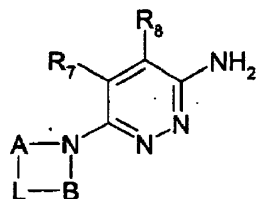


en la que R_2 , R_7 y R_8 son tales como se han definido en la reivindicación 1 y X_6 representa un grupo saliente, tal como un halógeno, con una amina de fórmula general (IIb):



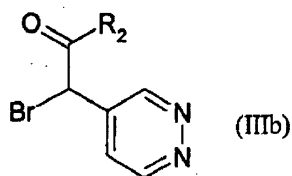
en la que N, L, A y B son tales como se han definido en la reivindicación 1, en un disolvente polar.

- 5 15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa):



(IIIa)

en la que A, L, B, R_7 y R_8 son tales como se han definido en la reivindicación 1, con un derivado 2-bromo-2-(piridazin-4-il)-etan-1-ona de fórmula general (IIIb):

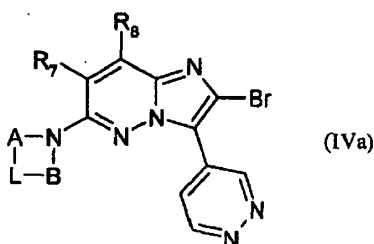


(IIIb)

10

en la que R_2 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, en un disolvente polar.

16. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IVa):



(IVa)

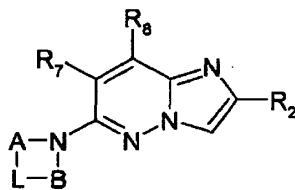
- 15 en la que A, L, B, R_7 y R_8 son tales como se han definido en la reivindicación 1, con un derivado de arilo de fórmula general (IVb):



en la que R_2 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y M representa un grupo trialkylestannilo o un grupo dihidroxiborilo o dialquioxiborilo, en presencia de un catalizador en un disolvente.

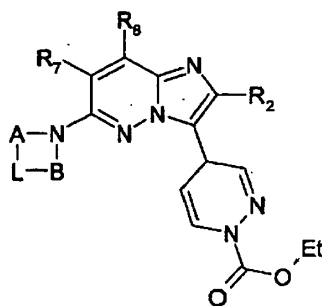
- 20 17. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que R₂, A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se han definido en la reivindicación 1, con piridazina y un cloroformiato de alquilo para obtener un compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

5

en la que R₂, A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se han definido en la reivindicación 1;

b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula general (VI) obtenido en la etapa precedente con orto-cloranilo en un disolvente.

10 18. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

19. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 20. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización para el tratamiento o la prevención de trastornos del sueño y trastornos del ritmo circadiano.

21. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con la dependencia de las sustancias de abuso.

22. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

20 23. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de las células.

24. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 23, caracterizado porque las células son células tumorales.