

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 085**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2009 E 09797121 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2370446**

54 Título: **Derivados de 6-cicloamino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

01.12.2008 FR 0806723

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

10.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PACAUD, CHRISTOPHE y
PUECH, FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 563 085 T3

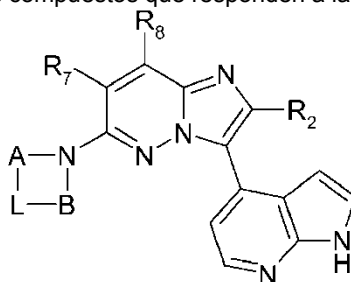
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-cicloamino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, su preparación y su aplicación en terapéutica

5 La presente invención se refiere a unos derivados de 6-cicloamino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, a su preparación y a su aplicación en terapéutica, en el tratamiento o en la prevención de enfermedades que implican la caseína quinasa 1 epsilon y/o la caseína quinasa 1 delta.

10 La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula general (I)



en la que:

15 - R₂ representa un grupo arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, fluoroalcoxi de C₁₋₆, -CN o R₂ representa un grupo alquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆;

20 - A representa un grupo alquileno de C₁₋₇ eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_a;

- B representa un grupo alquileno de C₁₋₇ eventualmente sustituido con un grupo R_b;

25 - L representa, o bien un átomo de nitrógeno eventualmente 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 eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;

30 - R_a, R_b y R_c se definen de tal manera que:

dos grupos R_a pueden formar juntos un grupo alquileno de C₁₋₆;

R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileno de C₁₋₆;

35 R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileno de C₁₋₆;

R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileno de C₁₋₆;

40 - R_d representa un grupo seleccionado entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tioalquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆ o bencilo;

45 - R_{e1} representa un grupo -NR₄R₅ o una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el átomo de flúor y los grupos alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, hidroxilo;

50 - dos R_{e2} forman, con el átomo de carbono que los lleva, una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;

- R_f representa un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo;

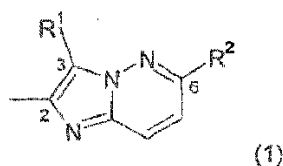
55 - R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆;

- R₇ y R₈ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden por lo tanto existir en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros. Estos enantiómeros, diaestereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, pertenecen a la invención.

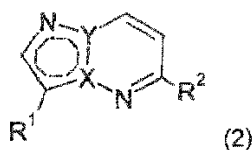
Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición a unos ácidos. Tales sales de adición pertenecen a la invención. Estas sales son ventajosamente preparadas con unos ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) también pertenecen a la invención.

Se conoce de la técnica anterior el documento WO 2008/138834 que divulga unos derivados de imidazo[1,2-b]piridazinas 2,3,6-trisustituidas de la fórmula general (1) siguiente como inhibidores de quinasas de la familia de las proteínas quinasas enlazadas a la quinasa PI3:



Sin embargo, los compuestos de fórmula (1) no poseen azaciclo como grupo R².

Se conoce también por la técnica anterior el documento WO 2008/138889 que describe unos derivados de imidazo[1,2-b]piridazinas 3,6-disustituidas de la fórmula general (2) siguiente como inhibidores de quinasas de la familia de las proteínas quinasas enlazadas con quinasa PI3:



Sin embargo, estos compuestos no están sustituidos en la posición 2.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o más moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también pertenecen a la invención.

En el ámbito de la invención, se entiende por:

- C_{t-z} en el que 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 de C₁₋₇ representa una cadena carbonada de 1 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, hexilo, heptilo;
- alquileo, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo de C₁₋₆ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo un metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno, butileno;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo un grupo cicloalquilo de C₃₋₇ representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo;
- hidroxilo, un grupo -OH;
- -CN, un grupo nitrilo;
- monoamina cíclica, una cadena carbonada saturada cíclica o policíclica, eventualmente puenteada o fusionada que comprende 1 átomo de nitrógeno;

A título de ejemplo de monoamina cíclica formada por N, A, L y B que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, se pueden citar en particular la aziridina, la azetidina, la piperidina, la piperidina, la azepina, la morfolina, la

homopiperidina, la decahidroquinolina, la decahidroisoquinolina, el azabicyclo-heptano, el azabicyclo-octano, el azabicyclo-nonano, el aza-oxo-bicyclo-heptano, el aza-oxo-bicyclo-octano;

- 5
- hidroxialquilo, un grupo alquilo cuyo átomo de hidrógeno se ha sustituido con un grupo hidroxilo;
 - alquiloxi, un grupo -O-alquilo;
 - alquiltio, un grupo -S-alquilo;
- 10
- fluoroalquilo, un grupo alquilo del cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;
 - fluoroalquiloxi, un grupo alquiloxi del cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;
- 15
- 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. A título de ejemplo de grupo arilo, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo.
- 20

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

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

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_2 representa un fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de flúor;

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

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_2 representa un 3-fluoro-fenilo o un 4-fluoro-fenilo;

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

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_2 representa un grupo alquilo de C_{1-6} , fluoroalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} ;

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

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_2 representa un grupo metilo;

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

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_7 y R_8 representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

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

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

- 55
- A representa un grupo alquileo de C_{1-7} eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_a ;
- 60
- B representa un grupo alquileo de C_{1-7} eventualmente sustituido con un grupo R_b ;
 - L representa un átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R_c o R_d , estando eventualmente los átomos de carbono de A y de B sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;
- 65
- dos grupos R_a pueden formar juntos un grupo alquileo de C_{1-6} ;

- R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;
- R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;
- 5 - R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;
- R_d representa un grupo seleccionado entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, fluoroalquilo de C₁₋₆, bencilo;
- 10 - R_f representa un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆ o fenilo;
- siendo R_a, R_b, R_c, R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido antes.

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

- 20 - la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo piperazinilo, diazabicycloheptilo, hexahidropirrolpirrolilo, octahidro-pirrol-piridinilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos metilo, isopropilo, butileno, fenilo, bencilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetil-propilo, hidroximetil-butilo;
- siendo R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente.

25 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un noveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

- 30 - la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (R)-3-metilpiperazin-1-ilo, 3,3-dimetilpiperazin-1-ilo, (cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 6,9-diaza-espiro[4.5]dec-9-ilo, 3-fenil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 3-hidroximetil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, (R)-4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo, (S)-4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metil-butyl)-piperazin-1-ilo, (R)-3-fenil-piperazin-1-ilo, (S)-3-fenil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, (cis)-5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, (cis)-5-(2-hidroxi-etil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, (4aR, 7aR)-1-metil-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo, (4aS, 7aS)-1-metil-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo;
- 35 - siendo R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente.

40 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un decimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

- 45 - A representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_a;
- B representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con un grupo R_b;
- L representa un átomo de carbono sustituido con dos grupos R_{e2};
- 50 - siendo los átomos de carbono de A y de B eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;
- Dos R_{e2} forman, con el átomo de carbono que los lleva, una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando esta monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o
- 55 - varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;
- R_f representa un grupo C₁₋₆-alquilo;
- siendo R_a, R_b, R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente.

60 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un decimoprimer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

- 65 - la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo diaza-espiro-undecilo;
- siendo R₂, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un decimosegundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

- 5
- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo 2,9-diazaspiro[5.5]undec-9-ilo;
 - siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

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

- 15
- A representa un grupo alquileo de C_{1-7} ;
 - B representa un grupo alquileo de 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;
 - 20 - R_{e1} representa un grupo $-NR_4R_5$ o una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o varios R_f idénticos o diferentes entre sí;
 - R_f representa un grupo alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} ;
 - 25 - siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

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

- 35
- A representa un grupo $-C_2H_4-$;
 - B representa un grupo $-C_2H_4-$;
 - 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 pirrolidinilo;
 - 40 - siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

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

- 50
- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo;
 - siendo R_2 , R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente.

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

- 60
- R_2 representa un grupo metilo;
 - La amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (3R)-3-metilpiperazin-1-ilo; 3,3-dimetilpiperazin-1-ilo, (cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, (cis)-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo;
 - R_7 y R_8 representan un átomo de hidrógeno.

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

- R_2 representa un 3-fluoro-fenilo o un 4-fluoro-fenilo;

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (*R*)-3-metilpiperazin-1-ilo, 3,3-dimetilpiperazin-1-ilo, (*cis*)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 6,9-diaza-espiro[4.5]dec-9-ilo, 3-fenil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 3-hidroximetil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, (*R*)-4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo, (*S*)-4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metil-butil)-piperazin-1-ilo, (*R*)-3-fenil-piperazin-1-il, (*S*)-3-fenil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, (*cis*)-5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(*1H*)-ilo, (*cis*)-5-(2-hidroxi-etil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(*1H*)-ilo, (*4aR*, *7aR*)-1-metil-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (*4aS*, *7aS*)-1-metil-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (*1S*,*4S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo;

- R_7 y R_8 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

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

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

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

- R_2 representa un grupo 4-fluoro-fenilo;
- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo 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 en particular los compuestos siguientes:

1. 2-Metil-6-[(*R*)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
2. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóridato;
3. 6-[(*cis*)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóridato;
4. 6-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóridato;
5. 2-Metil-6-[(*cis*)-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(*1H*)-il]-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóridato;
6. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-[(*R*)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
7. {4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-2-il}-metanol;
8. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
9. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenil)-8-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
10. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
11. 6-[(*cis*)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
12. 2-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanol;
13. 2-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanol;
14. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
15. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-8-metil-3-(*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;

16. (R)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol
- 5 17. (S)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol
18. 6-(6,9-Diaza-espiro[4.5]dec-9-il)-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina
- 10 19. 2-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ol
- 15 20. 1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
21. 1-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
- 20 22. 1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
23. 4-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-butan-2-ol;
- 25 24. (R)-2-(4-Fluoro-fenil)-6-[3-fenil-piperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóhidrato;
25. (S)-2-(4-Fluoro-fenil)-6-[3-fenil-piperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóhidrato;
- 30 26. 2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-[3-fenil-piperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
27. 6-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
- 35 28. (*cis*)-2-(4-Fluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
29. (*cis*)-2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
- 40 30. (*cis*)-2-{5-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-etanol};
- 45 31. (*cis*)-2-{5-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-etanol};
32. 2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-((4*aR*,7*aR*)-1-metil-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina
- 50 33. 2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-((4*aS*,7*aS*)-1-metil-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina
34. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
- 55 35. 9-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano;
36. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina.
- 60 La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la invención de la fórmula (I).

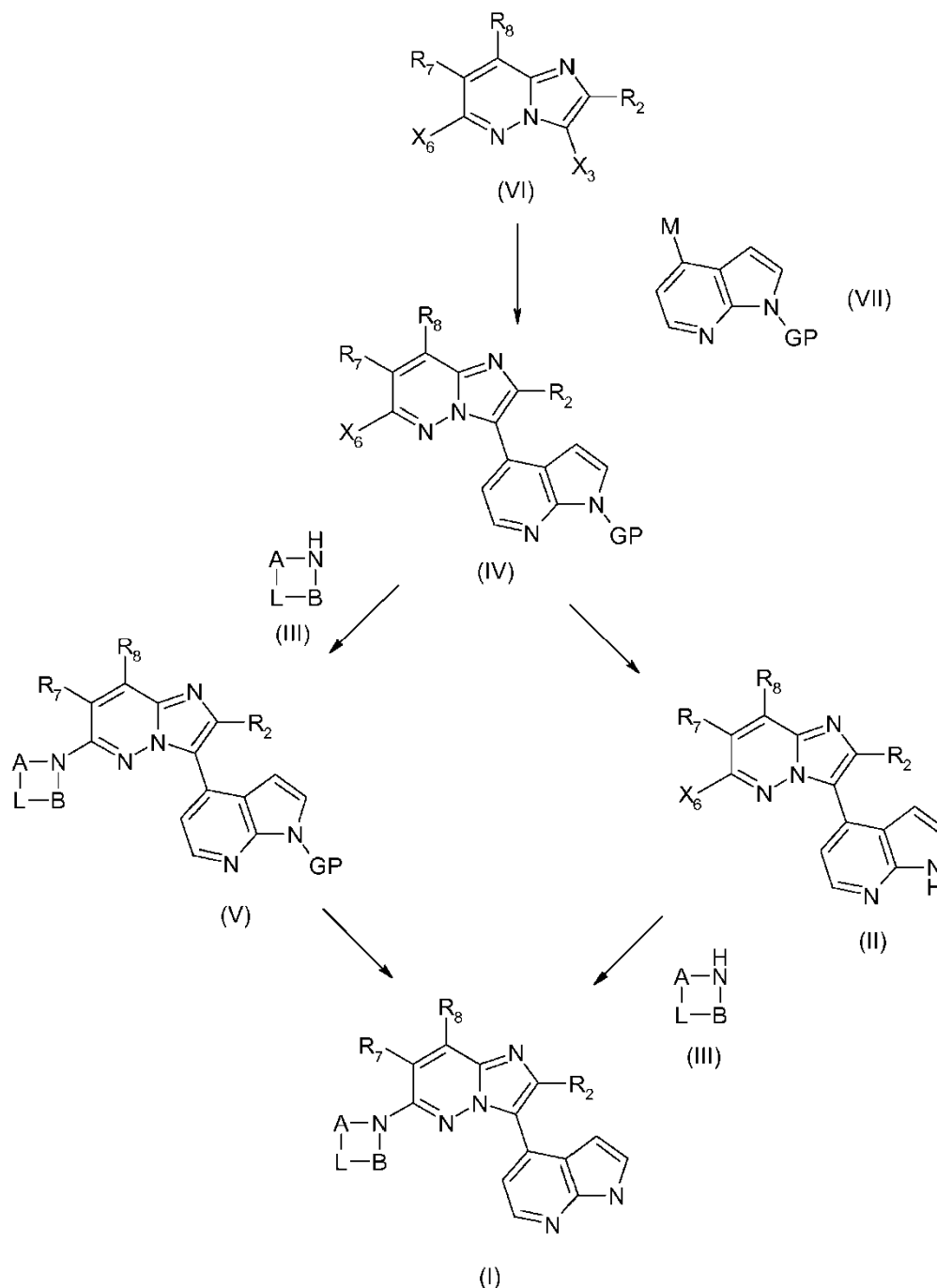
Conforme a la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (I) según el procedimiento general descrito en el esquema 1 siguiente.

65

De manera general y como se ilustra en el esquema 1, los derivados de 6-cicloamino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, de la 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 (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de la fórmula general (II), en la que R₂, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente y X₆ representa un grupo saliente tal como un halógeno, mediante el tratamiento con una amina de la fórmula general (III) en la que A, L y B son tales como se han definido anteriormente. Esta reacción se puede efectuar por calentamiento de los reactivos en un disolvente polar tal como el pentanol o el dimetilsulfóxido.

Los derivados de (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de la fórmula general (II) tales como se han definido anteriormente se pueden obtener a partir de derivados de la fórmula general (IV) en la que R₂, X₆, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente, y GP representa un grupo protector de función amina tal como un sulfonato, por ejemplo el tosilato o cualquier otro grupo habitualmente utilizado para la protección de imidazol, de pirrol o de indol («Protective groups in organic chemistry», T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 2^a edición, Wiley Interscience, p. 385-397). La transformación de los derivados de la fórmula general (IV) se efectúa entonces mediante una reacción de desprotección, por ejemplo, por tratamiento mediante una base tal como sosa cuando GP representa un grupo benceno o tolueno sulfonilo.

ESQUEMA 1



5 De manera alternativa, los derivados de 6-cicloamino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de la fórmula general (I) se pueden preparar también por desprotección de un derivado (1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de la fórmula general (V) en la que R_2 , A, L, B, R_7 , R_8 y GP son tales como se han definido anteriormente. La transformación de los derivados de la fórmula general (V) se efectúa entonces mediante una reacción de desprotección, por ejemplo, por tratamiento mediante una base tal como sosa cuando GP representa un grupo benceno o tolueno sulfonilo.

10 Los derivados de la fórmula general (V) se pueden preparar a partir de derivados de la fórmula general (IV) tales como se han definido anteriormente por tratamiento mediante una amina de la fórmula general (III) en la que A, L y B son tales como se han definido anteriormente. Esta reacción se puede efectuar por calentamiento de los reactivos en un disolvente polar tal como el pentanol o el dimetilsulfóxido.

15 Los derivados de (1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina de la fórmula general (IV), en la que R_2 , X_6 , R_7 , R_8 y GP son tales como se han definido anteriormente se pueden preparar por acoplamiento metalocatalizado según

las condiciones de Suzuki entre un derivado de 3-halógeno-imidazo[1,2-*b*]piridazina de la fórmula general (VI) en la que R₂, X₆, R₇ y R₈ son tales como se han definido anteriormente, mientras que X₃ representa un átomo de bromo o de yodo con un derivado de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina de la fórmula general (VII), en la que GP es tal como se ha definido anteriormente y M representa un grupo dihidroxiborilo o dialquiloxiborilo, generalmente un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

Los acoplamientos según el método de Suzuki son por ejemplo realizados por calentamiento en presencia de un catalizador tal como el 1,1'-bis (difenílfosfino)ferrocenodichloropaladio, de una base mineral tal como el carbonato de cesio, en una mezcla de disolventes tales como el dioxano y el agua.

Los derivados de 3-halógeno-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de la fórmula general (VI) y los derivados de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina de la fórmula general (VII) tales como se han definido anteriormente son conocidos o se pueden preparar según métodos conocidos por el experto en la materia.

En algunos casos, los derivados de 6-cicloamino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de la fórmula general (I) para los cuales 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 habituales para el experto en la materia.

Grupos protectores

En algunos casos, los derivados de las fórmulas generales (I) o (V) tales como se han definido anteriormente con un grupo N-A-L-B que comprende una función amina primaria o secundaria, pueden ser protegidos durante la síntesis en esta función amina primaria o secundaria por un grupo protector, por ejemplo un bencilo o un t-butiloxicarbonilo.

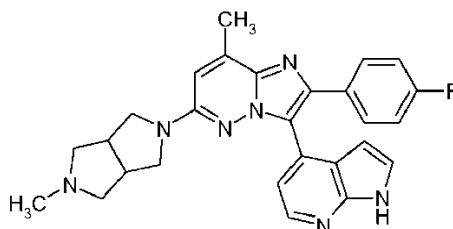
Los productos de la estructura general (I) tales como se han definido anteriormente se obtienen entonces según los procedimientos descritos después de una etapa suplementaria de desprotección del grupo protector según las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia.

Grupos salientes

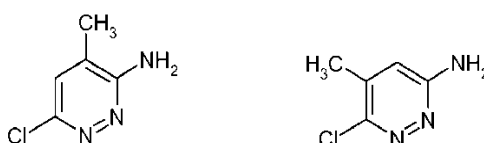
En lo anterior, se entiende por grupo saliente un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con separación de un par electrónico. Este grupo puede, por ejemplo, ser así reemplazado fácilmente con otro grupo durante una reacción de sustitución. Tales 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 las referencias para sus preparaciones se dan en «Advances in Organic Chemistry», J. March, 3ª edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos conformes a la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los dados en la tabla 1 siguiente, que ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas, respectivamente, de algunos compuestos según la invención.

Ejemplo 1 (compuesto n° 29): (*Cis*)-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina



Etapa 1.1 6-Cloro-4-metil-piridazin-3-ilamina y 6-cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina

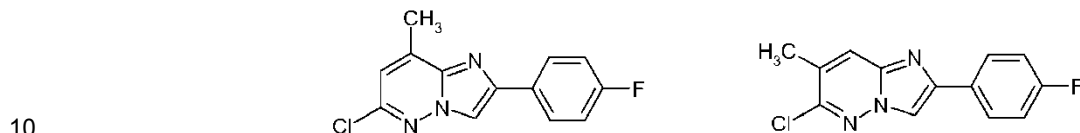


Se calienta una mezcla de 50,0 g (307 mmoles) de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina en 170 ml de amoníaco (30%) a 120°C durante 16 h en un reactor de acero a la presión interna de 10 bars.

Se enfría el reactor y se vierte la mezcla de reacción en 200 ml de agua. Se aísla el sólido formado por filtración y se seca al vacío para dar 38,7 g de una mezcla que contiene aproximadamente un 45% de 6-cloro-4-metil-piridazin-3-ilamina (CAS 64068-00-4) y un 55% de 6-cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina (CAS 66346-87-0).

5 **[0050]** RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,20 y 6,75 (2s, 1H); (d, 0,55H); 4,9 (s a, 2H); 2,40 y 2,25 (2s, 3H) ppm.

Etapa 1.2 6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina



Se calienta la mezcla de 76 g (350 mmoles) de 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (CAS 403-29-2) con 38,7 g (269 mmoles) de la mezcla de 6-cloro-4-metil-piridazin-3-ilamina y de 6-cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina obtenida en la etapa 1.1 en 500 ml de n-butanol a 120°C durante 18 horas.

15 El disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida y el sólido se tritura en acetona. Después del enfriamiento con hielo, el sólido se separa por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se tritura en éter dietílico. Después del enfriamiento con hielo, el sólido se separa de nuevo por filtración. Los dos lotes de sólido (75 g) se juntan y se disuelven en 1 l de agua. La solución se basicifica por adición de amoníaco y el producto se extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar un sólido rojo-marrón. La separación de los dos isómeros se realiza por cromatografía sobre columna de gel de sílice (2x800 g) eluyendo con diclorometano. Se obtienen 21,9 g de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de un sólido beige después de la trituración en éter isopropílico, del enfriamiento con hielo, de la filtración y del secado.

25 **[0054]** PF: 210-212°C

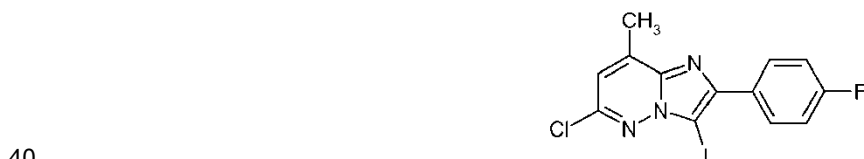
[0055] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,20 (s, 1 H); 8,00 (dd, 2H); 7,25 (pt, 2H); 6,95 (s, 1 H); 2,75 (s, 3H) ppm.

30 La continuación de la elución con una mezcla de un 2% de metanol en el diclorometano da 22,0 g de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de un sólido beige después de la trituración en éter isopropílico, del enfriamiento con hielo, de la filtración y del secado.

35 **[0057]** PF: 196-198°C

[0058] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H); 8,00 (dd, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,20 (pt, 2H); 2,55 (s, 3H) ppm.

Etapa 1.3 6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-yodo-8-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina



45 A una suspensión de 21,9 g (83,7 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina en 500 ml de cloroformo se añaden 20,4 g (126 mmoles) de monoclóruo de yodo en solución en 40 a 50 ml de metanol. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden de nuevo 5,0 g (31 mmoles) de monoclóruo de yodo en solución en aproximadamente 10 ml de metanol.

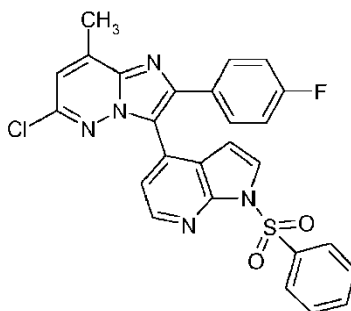
Después de 2 horas adicionales de agitación, la solución se vierte sobre 500 ml de una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se trata bajo fuerte agitación con tiosulfato de sodio que se añade por partes hasta la decoloración de la mezcla (rojo a amarillo).

50 La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El sólido obtenido se tritura entonces después en acetonitrilo, se enfría con hielo la suspensión y el sólido se aísla por filtración para dar 30,7 g de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-yodo-8-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de polvo beige.

55 **[0063]** PF: 190-192°C

[0064] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,05 (dd, 2H); 7,10 (pt, 2H); 6,90 (s, 1H); 2,65 (s, 3H) ppm.

Etapa 1.4 6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina



5

A una mezcla previamente desgasificada y bajo argón de 5,00 g (12,9 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-yodo-8-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina, de 5,95 g (15,5 mmoles) de 1-(fenilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (CAS 942919-24-6) y de 12,6 g (38,7 mmoles) de carbonato de cesio en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y de agua (9/1) se añade 0,95 g (1,2 mmoles) de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y de diclorometano.

10

La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas, después se vierte en 300 ml de agua. El producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El sólido marrón obtenido se cromatografía entonces sobre columna de gel de sílice (200 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoniaco (97/3/0,3) para dar 5,99 g de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-3-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de polvo amarillo después de la trituración en éter isopropílico, del enfriamiento con hielo, de la filtración y del secado.

15

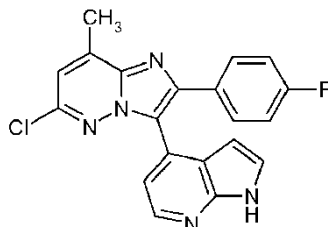
[0068] PF: 226-228°C

20

[0069] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,65 (d, 1 H); 8,30 (d, 2H); 7,6 (m, 7H); 7,05 (m, 3H); 6,10 (d, 1H); 2,80 (s, 3H) ppm.

Etapa 1.5 6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

25



30

A una suspensión de 0,50 g (0,97 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-3-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina en 10 ml de una mezcla de metanol y algunos ml de tetrahidrofurano, se añade 0,32 ml (1,9 mmoles) de una solución acuosa 6N de sosa. La mezcla se vuelve progresivamente homogénea y la reacción se agita durante 30 minutos. El medio de reacción se diluye con 100 ml de agua y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El sólido naranja obtenido se cromatografía entonces sobre columna de gel de sílice (35 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoniaco (95/5/0,5) para dar 0,293 g de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de polvo amarillo después de la trituración en éter isopropílico, del enfriamiento con hielo, de la filtración y del secado.

35

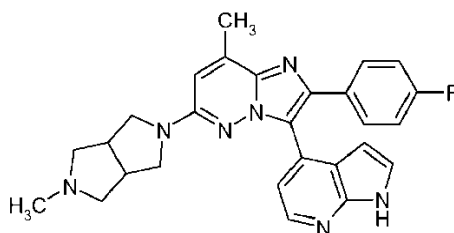
[0072] PF: 226-228°C

[0073] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,5 (s a, 1 H); 8,40 (d, 1 H); 7,55 (d, 2H); 7,30 (d, 1 H); 7,2 (m, 1 H); 6,9 (m, 3H); 5,90 (m, 1 H); 2,70 (s, 3H) ppm.

40

Etapa 1.6 (Cis)-2-(4-Fluorofenil)-8-metil-6-[(cis)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

45

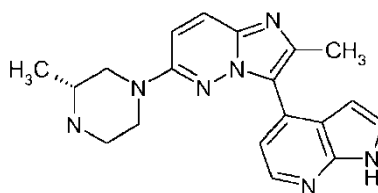


En un tubo sellado, la mezcla de 0,29 g (0,77 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, de 0,12 g (0,92 mmoles) de (*cis*)-octahidro-6*H*-2-metil-pirrol[3,4-*c*]pirrol (CAS 172739-03-6) y de 0,11 ml (0,77 mmoles) de trietilamina en 4 ml de pentanol se calienta a 150°C durante 26 horas. Después del enfriamiento, el medio de reacción se vierte en 60 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y la solución se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se basicifica entonces por adición de amoníaco y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El aceite marrón obtenido se cromatografía entonces sobre columna de gel de sílice (35 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco (90/10/1) para dar 0,101 g de 2-(4-fluorofenil)-8-metil-6-[(*cis*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de polvo beige después de la trituración en éter dietílico, del enfriamiento con hielo, de la filtración y del secado.

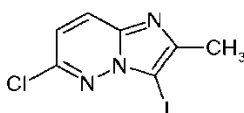
P.f.: 255°C (descomposición)

[0077] RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 11,7 (s, 1 H); 8,35 (d, 1 H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (d, 1 H); 7,30 (d, 1 H); 7,1 (pt, 2H); 6,90 (m, 1 H); 5,90 (d, 1 H); 3,50 (m, 2H); 3,20 (dd, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 2,45 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,20 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 2 (compuesto n° 1): 2-Metil-6-[(*R*)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



Etapla 2.1. 6-Cloro-3-yodo-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina

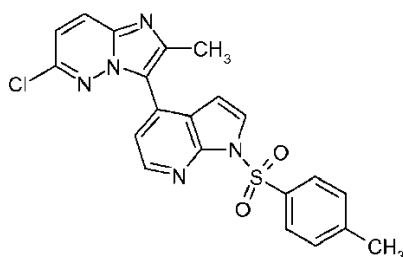


A una solución de 7,00 g (41,8 mmoles) de 6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina (CAS 14793-00-1) en 300 ml de cloroformo enfriada a 0°C, se añaden 10,2 g (62,7 mmoles) de monoclóruo de yodo en solución en 20 ml de metanol. Se deja después la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y después se vierte sobre una mezcla de una solución de tiosulfato de sodio al 5% y de hidrógenocarbonato de sodio. El producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo presión reducida.

El residuo sólido se tritura con acetonitrilo y después se aísla por filtración para dar, después del secado, 8,5 g de 6-cloro-3-yodo-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de un sólido amarillo.

[0082] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,80 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 2,55 (s, 3H) ppm.

Etapla 2.2. 6-Cloro-2-metil-3-{1-[4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina

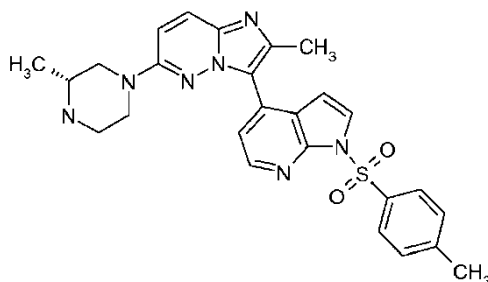


A una mezcla previamente desgasificada y bajo argón de 0,470 g (1,60 mmoles) de 6-cloro-3 iodo-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina, de 0,765 g (1,92 mmoles) de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (CAS 916176-50-6) y de 1,56 g (4,80 mmoles) de carbonato de cesio en 10 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y de agua (9/1), se añaden 0,12 g (0,14 mmoles) de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y de diclorometano. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas, después se vierte en 100 ml de agua. El producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El sólido marrón obtenido se cromatografía entonces sobre columna de gel de sílice injertada de tipo aminopropilo (*SiNH2*; 30 g), eluyendo con una mezcla de diclorometano y éter de petróleo (70/30) para dar 0,42 g de 6-cloro-2-metil-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de polvo blanco.

[0085] PF: 138-140°C

[0086] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (d, 1H); 8,10 (d, 2H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,05 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,35 (s, 3H) ppm.

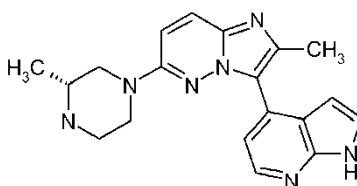
Etapa 2.3. 2-Metil-6-[(*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina



Una mezcla de 0,325 g (0,97 mmoles) de 6-cloro-2-metil-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina, de 0,15 g (1,5 mmoles) de (*2R*)-2-metilpiperazina y de 0,10 ml (0,74 mmoles) de trietilamina en 5 ml de pentanol se calienta a reflujo durante 3 días a 150°C. El medio de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y la solución se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se basifica entonces por adición de amoníaco y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El aceite marrón obtenido se cromatografía entonces sobre columna de gel de sílice (35 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco (90/10/1) para dar 0,293 g de 2-metil-6-[(*3R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de un aceite amarillo después del secado.

[0089] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,60 (d, 1H); 8,20 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,35 (d, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 3,8 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 2,7 (m, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,25 (s a, 1h); 0,95 (d, 3H) ppm.

Etapa 2.4. 2-Metil-6-[(*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



A una solución de 0,300 g (0,60 mmoles) de 2-metil-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-[1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina en 5 ml de metanol, se añade 0,20 ml (1,6 mmoles) de una solución acuosa 6N de sosa.

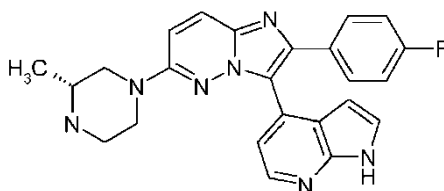
- 5 La mezcla se calienta a 60°C durante 1 hora, después se vierte en 100 ml de agua. El producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía entonces sobre columna de gel de sílice (15 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco (90/10/1) para dar 0,195 g de 2-metil-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina después de la trituración en éter diisopropílico, del enfriamiento con hielo, de la filtración y del secado.

[0093] PF: 202-204°C

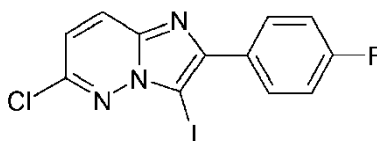
[0094] [alfa]_D = + 29,0° (CH₃OH, c= 0,683 g/100ml)

- 15 [0095] RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,35 (d, 1 H); 7,80 (d, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 7,30 (d, 1 H); 7,20 (d, 1H); 6,30 (d, 1 H); 3,85 (m, 2H); 2,9 (m, 1 H); 2,7 (m, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,35 (m, 1 H); 2,2 (s a, 1 H); 0,95 (d, 3H) ppm.

- 20 Ejemplo 3 (compuesto n° 6): 2-(4-Fluorofenil)-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



- 25 Etapa 3.1. 6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-yodo-imidazo[1,2-*b*]piridazina

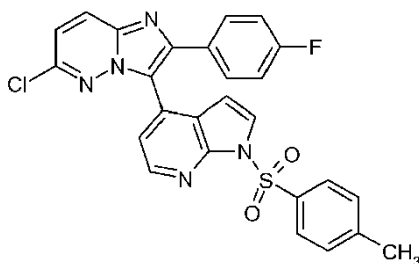


- 30 A una solución enfriada a 0°C de 5,20 g (21,0 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (número CAS: 244081-70-7) en 130 ml de cloroformo, se añade gota a gota rápidamente una solución de 6,61 g (40,9 mmoles) de monocloruro de yodo en 40 ml de cloroformo. Después de volver a temperatura ambiente y 4 horas de agitación, la mezcla se trata con una solución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio. El producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca por filtración sobre cartucho filtrante hidrófobo y se concentra bajo presión reducida. El residuo se tritura en acetonitrilo, el sólido se aísla después de la filtración y del aclarado con éter diisopropílico. Se aíslan 5,7 g de polvo beige después del secado a vacío.

35 [0099] PF: 215°C

[0100] RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,20 (m; 3H), 7,40 (m, 3H) ppm.

- 40 Etapa 3.2. 6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-[1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina



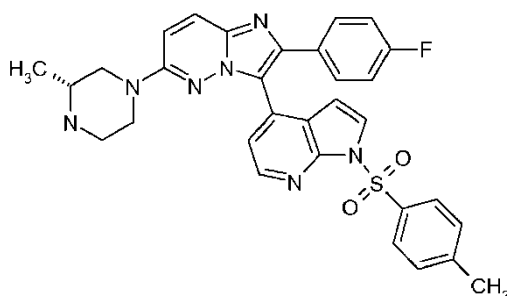
- 45 A una mezcla previamente desgasificada y bajo argón de 0,782 g (2,09 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3-yodo-imidazo[1,2-*b*]piridazina, de 1,00 g (2,51 mmoles) de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (CAS 916176-50-6) y de 2,05 g (6,28 mmoles) de carbonato de cesio en 15 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y de agua (9/1), se añade 0,15 g (0,19 mmoles) de complejo de dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y de diclorometano. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas, después

se vierte en 100 ml de agua. El producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El sólido marrón obtenido se cromatografía entonces sobre columna de gel de sílice injertada de tipo aminopropilo (*SiNH2*; 30 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter de petróleo (70/30) para dar 0,62 g de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de polvo blanco.

[0103] PF: 244-246°C

[0104] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (d, 1 H); 8,05 (d, 2H); 7,95 (d, 1 H); 7,55 (d, 1 H); 7,4 (m, 3H); 7,25 (m, 2H); 7,10 (d, 1 H); 6,30 (t, 2H); 5,95 (d, 1H); 2,35 (s, 3H) ppm.

Etapa 3.3. 2-(4-Fluorofenil)-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina

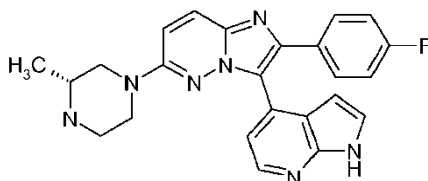


Una mezcla de 0,330 g (0,58 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina, de 0,116 g (1,16 mmoles) de (2*R*)-2-metilpiperazina y de 0,08 ml (0,6 mmoles) de trietilamina en 5 ml de pentanol se calienta a reflujo durante 24 horas. El medio de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico y la solución se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se basicifica entonces por adición de amoníaco y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El sólido marrón obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre columna de gel de sílice (35 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco (95/5/0,5) para dar 0,232 g de 2-(4-fluorofenil)-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de polvo amarillo después del secado.

[0107] PF: 253-256°C

[0108] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,85 (d, 1 H); 8,20 (d, 2H); 7,85 (d, 1 H); 7,65 (d, 1 H); 7,5 (m, 3H); 7,35 (m, 2H); 7,0 (m, 3H); 6,20 (d, 1 H); 3,9 (m, 2H); 3,1 (m, 1 H); 2,9 (m, 3H); 2,55 (m, 1 H); 2,50 (s, 3H); 1,8 (s a); 1,10 (d, 3H) ppm.

Etapa 3.4. 2-(4-Fluorofenil)-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



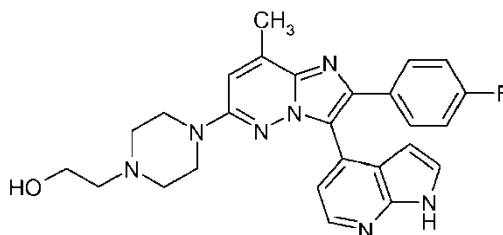
A una solución de 0,230 g (0,40 mmoles) de 2-(4-fluorofenil)-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}imidazo[1,2-*b*]piridazina obtenida en la etapa 3.3 en 5 ml de metanol, se añade 0,13 ml (0,76 mmoles) de una solución acuosa 6*N* de sosa. La mezcla se calienta a 60°C durante 30 minutos después se vierte en 100 ml de agua. El producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystaliza en acetonitrilo para dar 0,156 g de 2-(4-fluorofenil)-6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina después del secado.

[0111] PF: 285-287°C

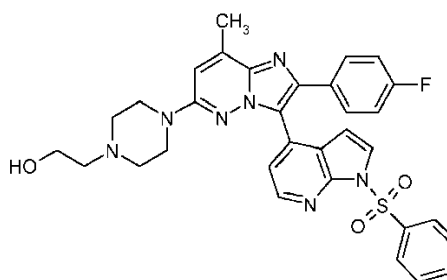
[α]_D = + 4,8° (diclorometano, c = 0,998 g/100ml)

[0113] RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,3 (s a, 1 H); 8,35 (d, 1 H); 7,85 (d, 1 H); 7,50 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,15 (d, 1 H); 6,085 (m, 4H); 6,0 (s, 1 H); 3,80 (m, 2H); 3,45 (s, 1 H); 2,95 (s, 1 H); 2,80 (m, 3H); 2,40 (m, 2H); 1,00 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 4 (compuesto n°13): 2-{4-[2-(4-Fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]piperazin-1-il}etanol



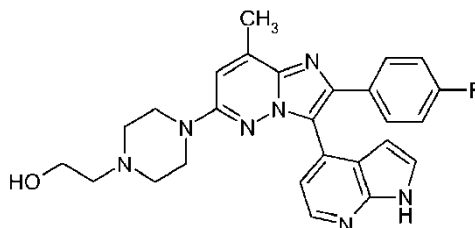
5 Etapa 4.1. 2-{4-[2-(4-Fluorofenil)-8-metil-3-{1-[fenilsulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]piperazin-1-il}etanol



10 Una mezcla de 0,530 g (1,02 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-{1-[fenilsulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, preparada según el método descrito en la etapa 1.4 del ejemplo 1, de 0,266 g (2,05 mmoles) de 1-(2-hidroxiethyl)piperazina (CAS 103-76-4) y de 0,14 ml (1,0 mmoles) de trietilamina en 5 ml de pentanol se agita durante 2 días a 150°C. El medio de reacción se diluye con 20 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico y la solución se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se basifica entonces por adición de amoníaco y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El aceite marrón obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco (95/5/0,5) para dar 0,220 g de 2-{4-[2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-{1-[fenilsulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]piperazin-1-il}etanol en forma de polvo amorfo que se introduce en la etapa siguiente.

15 **[0117]** RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,40 (d, 1H); 8,15 (d, 2H); 7,6-7,3 (m, 7H); 6,85 (pt, 2H); 6,65 (s, 1 H); 6,05 (d, 1 H); 3,6 (m, 2H); 3,3 (m, 4H); 2,6 (s, 3H); 2,5 (m, 6H) ppm.

25 Etapa 4.2. 2-{4-[2-(4-Fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]piperazin-1-il}etanol

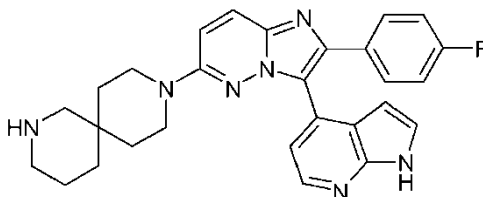


30 A una solución de 0,22 g (0,36 mmoles) de 2-{4-[2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-{1-[fenilsulfonil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]piperazin-1-il}etanol en 5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y de metanol (1/1), se añade 0,12 ml (0,72 mmoles) de una solución acuosa 6N de sosa. La mezcla se calienta a 50°C durante 1 hora después se vierte en 20 ml de agua. El producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo amarillento obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco (95/5/0,5) para dar 0,110 g de 2-{4-[2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]piperazin-1-il}etanol después de la cristalización en 10 ml de acetonitrilo, de la filtración y del secado.

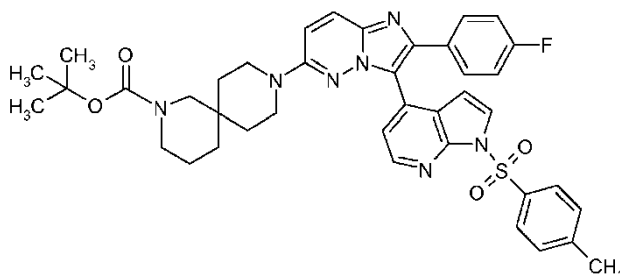
35 **[0120]** PF: 239-242°C

40 **[0121]** RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (d, 1 H); 7,55 (2d, 2H); 7,40 (d, 1 H); 7,30 (d, 1 H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (pt, 2H); 5,90 (d, 1 H); 4,40 (t, 1 H); 3,50 (m, 2H); 3,3 (m, 4H); 2,60 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 2,40 (t, 2H) ppm.

Ejemplo 5 (compuesto n°35): 9-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano

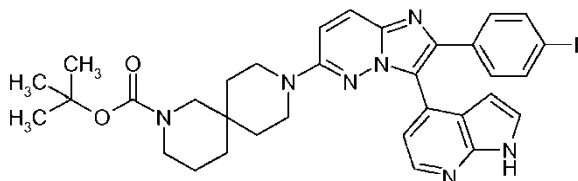


5
Etapa 5.1. 9-[2-(4-Fluorofenil)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tertio-butilo



10
Una mezcla de 0,15 g (0,29 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina, preparada según el método descrito en la etapa 3.2 del ejemplo 3, de 0,337 g (1,15 mmoles) de clorhidrato (1:1) de 2,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tertio-butilo (CAS 1023301-88-3) y de 0,224 g (1,7 mmoles) de diisopropiltilamina en 2 ml de pentanol se calienta a reflujo durante 40 horas a 140°C. El disolvente se evapora entonces bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, de metanol y de amoniaco (de 100/0/0 a 90/10/1) para dar 0,190 mg de 9-[2-(4-fluorofenil)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tertio-butilo después de la cristalización en metanol.

20
Etapa 5.2. 9-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tertio-butilo



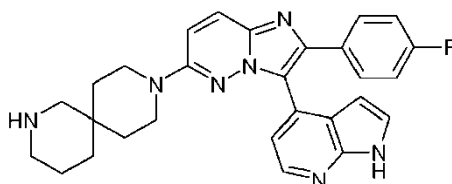
25
El 9-[2-(4-fluorofenil)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tertio-butilo obtenido en la etapa 5.1 se disuelve en 3 ml de una mezcla de metanol y de tetrahidrofurano (2/1) y se trata mediante 0,09 ml (0,54 mmoles) de una solución acuosa de sosa 6*N* a 60°C durante 1 hora y media. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se recoge en 3 ml de agua. El producto se extrae 2 veces con 3 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre columna de gel de sílice (4 g) eluyendo con un gradiente de diclorometano, de metanol y de amoniaco (de 95/5/05 a 90/10/1) para dar 0,06 g de 9-[2-(4-fluorofenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tertio-butilo después de la cristalización en 10 ml de acetonitrilo, de la filtración y del secado.

[0127] PF: 192-193°C

[0128] M+H = 582

40
[0129] RMN ¹H (DMSO_d₆) δ: 8,35 (d, 1 H); 7,95 (d, 1 H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (d, 1 H); 7,30 (m, 2H); 7,10 (pt, 2H); 5,85 (d, 1H); 3,55 (s a); 3,40-3,10 (m); 1,2-15 (m) ppm.

45
Etapa 5.3. 9-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano



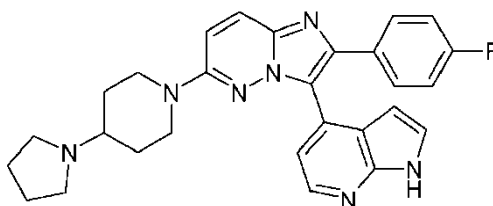
Se trata 0,20 mg (0,34 mmoles) de 9-[2-(4-fluorofenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tertio-butilo por 5 ml de ácido clorhídrico 3N acuoso durante 18 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en 20 ml de agua y se neutraliza por adición de sosa concentrada. Se extrae después el producto con diclorometano y después se seca la fase orgánica sobre sulfato sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida.

El residuo obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoniaco (90/10/1) para dar 0,07 g de 9-[2-(4-fluorofenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diazaspiro[5.5]undecano.

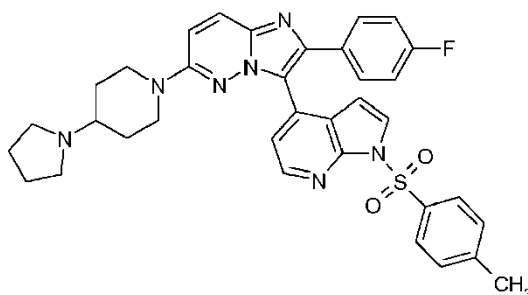
[0133] PF: 279-280°C

[0134] RMN ¹H (DMSO_d₆) δ: 11,7 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,10 (pt, 2H); 5,90 (d, 1H); 3,4-3,25 (2m, 4H); 2,6 (m, 4H); 1,6-1,35 (2m, 8H) ppm.

Ejemplo 6 (compuesto n° 36): 2-(4-Fluorofenil)-6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



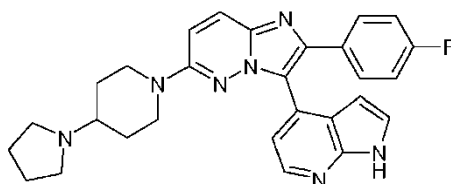
Etapa 6.1. 2-(4-Fluorofenil)-6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina



Una mezcla de 0,15 g (0,29 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina, preparada según el método descrito en la etapa 3.2 del ejemplo 3, y de 0,179 g (1,16 mmoles) de 4-pirrolidin-1-il-piperidina se calienta a reflujo durante 40 horas a 140°C. El medio de reacción se enfría. El sólido cristalizado que se forma en el enfriamiento se tritura en 1 ml de éter diisopropílico y se aísla por centrifugación y eliminación del sobrenadante para dar 0,144 g de 2-(4-fluorofenil)-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina, utilizada sin más purificación a continuación de la síntesis.

[0138] M+H = 636

Etapa 6.2. 2-(4-Fluorofenil)-6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



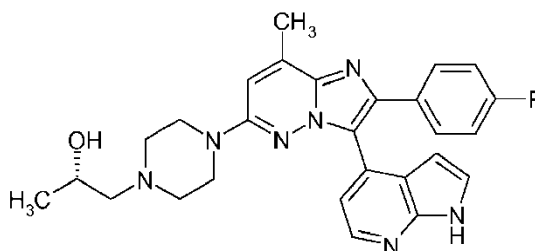
La 2-(4-fluorofenil)-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-3-[1-(4-metilfenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazina obtenida en la etapa 6.1, se disuelve en 3 ml de una mezcla de metanol y de tetrahidrofurano (2/1), después se trata mediante 0,09 ml (0,54 mmoles) de una solución acuosa de sosa 6N a 60°C durante 1 hora y media. El disolvente se evapora y el residuo se recoge en 3 ml de agua. El producto se extrae 2 veces con 3 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por evaporación bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre columna de gel de sílice (4 g) eluyendo con un gradiente de diclorometano, de metanol y de amoniaco (de 95/5/05 a 90/10/1) para dar 0,064 g de 2-(4-fluorofenil)-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina después de la cristalización en 10 ml de acetonitrilo, de la filtración y del secado.

[0141] PF: 261-264°C

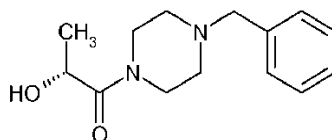
15 [0142] M+H = 582

[0143] RMN ¹H (DMSO_d₆) δ: 11,7 (s, 1 H); 8,35 (d, 1 H); 7,95 (d, 1 H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,10 (pt, 2H); 5,85 (d, 1 H); 2,9 (m, 2H); 2,45 (m, 4H); 2,15 (m, 1H); 1,85 (m, 2H); 1,7 (m, 4H), 1,4 (m, 2H) ppm.

20 Ejemplo 7 (compuesto n° 16): (R)-1-(4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il)-propan-2-ol



25 Etapa 7.1. (R)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona

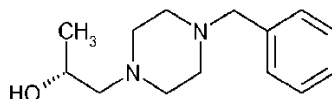


30 Una mezcla de 10,3 g (87,2 mmoles) de (R)-lactato de etilo (CAS 7699-00-5) y de 15,3 g de bencilpiperazina (CAS 2759-28-6) se calienta a 150°C en un horno microondas durante 2 horas. El medio de reacción se enfría y se cromatografía sobre cartucho de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y de metanol (99/1 y después 98/2) para llevar a 10 g de (R)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona en forma de un aceite marrón.

35 [0147] [alfa]_D = +2,4° (metanol, c = 1g/100ml)

[0148] RMN ¹H (DMSO _d₆) δ: 7,35 (m, 5H); 4,45 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,5 (m, 4H); 1,35 (d, 3H) ppm.

40 Etapa 7.2. (R)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-propan-2-ol



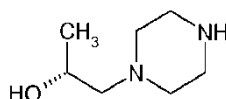
45 A una suspensión de 3,9 g (103 mmoles) de hidruro de litio aluminio en 200 ml de tetrahidrofurano, a 20°C bajo agitación se añaden gota a gota en 20 minutos 12,8 g (51,7 mmoles) de (R)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona en solución en 100 ml de tetrahidrofurano. Se observa un aumento de la temperatura del medio de

reacción hasta 35°C y se deja la temperatura de reacción volver a la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el exceso de hidruro se hidroliza por adición de sulfato de sodio hidratado y después la mezcla se filtra entonces y el residuo sólido se lava con tetrahidrofurano. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 11 g de un aceite amarillo que se cromatografía sobre cartucho de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo, de metanol y de amoniaco (95/5/0,5) para conducir a 6,4 g de (*R*)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-propan-2-ol en forma de un aceite amarillo.

[0151] $[\alpha]_D = -20,5^\circ$ (metanol, $c = 0,1\text{g}/100\text{ml}$)

10 [0152] RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,25 (m, 5H); 4,20 (d, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,45 (s, 2H); 2,4 y 2,2 (m, 10H); 1,0 (d, 3H) ppm.

Etapa 7.3. Diclorhidrato de (*R*)-1-(piperazin-1-il)-propan-2-ol



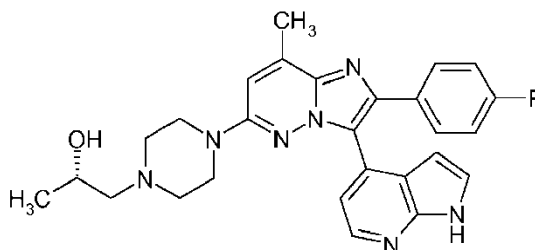
15 Una solución de 6,2 g (26,5 mmoles) de (*R*)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-propan-2-ol en 60 ml de metanol se hidrogena bajo una presión de hidrógeno de 60 psi a temperatura ambiente durante 2 horas en presencia de 2,95 g de hidróxido de paladio sobre carbono (CAS 12135-22-7). La mezcla se filtra después sobre Büchner y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 3,8 g de aceite amarillo. El aceite se diluye en aproximadamente 60 ml de isopropanol y la solución se acidifica por adición de ácido clorhídrico 5-6 N en solución en el isopropanol. Se agita el precipitado durante 15 minutos y se aísla por filtración para dar después del secado 4,97 g de diclorhidrato de (*R*)-1-(piperazin-1-il)-propan-2-ol en forma de polvo blanco.

25 [0155] PF: 222-224°C

[0156] $[\alpha]_D = -29,2^\circ$ (metanol, $c = 1\text{g}/100\text{ml}$)

[0157] RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,8 (m, 1H); 2,9 (m, 3H); 2,65 (m, 4H); 2,35 y 2,2 (m y m, 3H); 1,15 (d, 3H) ppm..

30 Etapa 7.4. (*R*)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol



35 Una solución de 0,450 g (1,19 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, preparada según el método descrito en la etapa 1.5 del ejemplo 1, de 0,517 g (2,38 mmoles) de diclorhidrato de (*R*)-1-(piperazin-1-il)-propan-2-ol y de 0,98 ml de diisopropil-etil-amina en 5 ml de dimetilsulfóxido se calienta a 85°C durante 7 días. Después del enfriamiento, el medio de reacción se vierte en agua y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de sodio y después se concentra bajo presión reducida. El residuo marrón obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoniaco (95/5/0,5) para llevar a 0,04 g de (*R*)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol después de la recristalización en 40 ml de acetonitrilo, de la filtración y del secado.

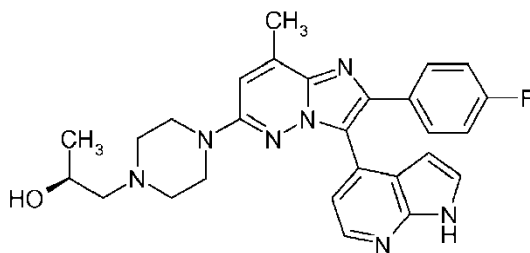
45 [0160] PF: >350°C

[0161] $[\alpha]_D = -12,6^\circ$ (metanol, $c = 0,09\text{g}/100\text{ml}$)

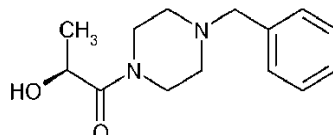
50 [0162] RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$) δ : 11,7 (s large, 1 H); 8,35 (d, 1 H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (m, 1 H); 7,30 (dd, 1 H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (m, 2H); 5,85 (m, 1 H); 4,30 (m, 1 H); 3,80 (m, 1 H); 3,35 (m, 4H+H₂O)); 2,60 (s, 3H); 2,40 (m, 4H+DMSO_d); 2,25 (m, 2H); 1,05 (d, 3H).

Ejemplo 8 (compuesto n° 17): (*S*)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol

55



Etapa 8.1. (S)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona



5

Una mezcla de 6,00 g (50,8 mmoles) de (S)-lactato de etilo (CAS 687-47-8) y de 9,85 g (50,8 mmoles) de bencilpiperazina (CAS 2759-28-6) se calienta a 140°C en un horno microondas (300W) durante 1 hora. El medio de reacción se enfría y después se cromatografía sobre cartucho de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoniaco (95/5/0,5) para dar 7g de aceite amarillo. Este aceite se diluye en acetona y el clorhidrato de (S)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona se forma por adición de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol. El precipitado blanco formado se aísla por filtración y después se recoge en agua y se trata mediante amoniaco. El producto se extrae entonces mediante diclorometano, la solución se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo presión reducida para llegar a 3,7 g de (S)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona en forma de un aceite incoloro.

10

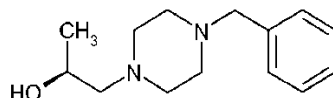
15

[0166] $[\alpha]_D = -2,2^\circ$ (metanol, $c = 1,56$ g/100ml)

[0167] RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,25 (m, 5H); 4,35 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,6 (m, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,4 (m, 4H); 1,25 (d, 3H) ppm.

20

Etapa 8.2. (S)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-propan-2-ol



25

A una suspensión de 1,13 g (29,8 mmoles) de hidruro de litio-aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano, a 20°C bajo agitación se añaden gota a gota 3,70 g (14,9 mmoles) de (S)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona en solución en 100 ml de tetrahidrofurano. Se deja disminuir la temperatura de reacción hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas, se hidroliza el exceso de hidruro por adición de sulfato de sodio hidratado y después se filtra entonces la mezcla y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se cromatografía sobre cartucho de gel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol y de amoniaco en el diclorometano (100/0/0 a 95/5/0,5) para dar 1,2 g de (S)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-propan-2-ol en forma de un aceite amarillo.

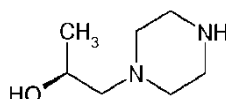
30

[0170] $[\alpha]_D = +23,2^\circ$ (metanol, $c = 1$ g/100ml)

35

[0171] RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,3 (m, 5H); 3,85 (m, 1H); 3,65 (s, 2H); 2,8-2,2 (m, 10H); 1,15 (d, 3H) ppm.

Etapa 8.3. (S)-1-(piperazin-1-il)-propan-2-ol



40

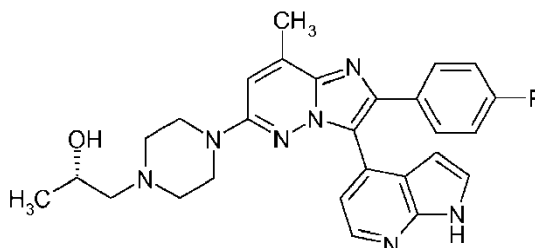
Una solución de 1,2 g (5,1 mmoles) de (S)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-propan-2-ol en 50 ml de metanol se hidrogena bajo una presión de hidrógeno de 50 psi a temperatura ambiente durante 2 horas en presencia de 0,6 g de hidróxido de paladio. La mezcla se filtra después sobre Büchner y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 0,5 g de aceite amarillo.

45

[0174] $[\alpha]_D = +30,5^\circ$ (metanol, $c = 1$ g/100ml)

[0175] RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,8 (m, 1H); 2,8 (m, 4H); 2,65 -2,05 (m, 8H); 1,05 (d, 3H) ppm.

Etapa 8.4. (S)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol



5

Una solución de 0,300 g (0,79 mmoles) de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, preparada según el método descrito en la etapa 1.5 del ejemplo 1, de 0,345 g (1,59 mmoles) de (S)-1-(piperazin-1-il)-propan-2-ol y de 0,45 ml (3,18 mmoles) de diisopropil-etil-amina en 5 ml de pentanol se calienta a 150°C durante 8 días. Después del enfriamiento, el medio de reacción se vierte en una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y la fase acuosa se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se basifica entonces mediante una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de sodio y después se concentra bajo presión reducida. El residuo marrón obtenido se purifica entonces por cromatografía sobre cartucho de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco (95/5/0,5) para dar 0,05 g de (S)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol después de la recristalización en acetonitrilo, de la filtración y del secado.

10

15

[0178] PF: >350°C

20 **[0179]** [Alfa]_D = +13,9° (metanol, c = 0,2 g/100ml)

[0180] RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 11,7 (s ancho, 1 H); 8,35 (d, 1 H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (m, 1 H); 7,30 (dd, 1 H); 7,20 (s, 1 H); 7,10 (m, 2H); 5,85 (m, 1 H); 4,30 (m, 1 H); 3,80 (m, 1 H); 3,35 (m, 4H); 2,60 (s, 3H); 2,40 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 1,05 (d, 3H).

25

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

En esta tabla:

30

- en la columna «Sal», «-» representa un compuesto en forma de base libre, mientras que «HCl» representa un compuesto en forma de clorhidrato y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base);

35

- la columna "PF°C" enseña los puntos de fusión de los productos en grados Celsius. "N.D" significa que el punto de fusión es no determinado,

40

- la columna [α]_D enseña el resultado de análisis del poder rotativo de los compuestos de la tabla a la longitud de onda de 589 nm; el disolvente indicado entre paréntesis corresponde al disolvente empleado para realizar la medición del poder rotativo en grados y la letra «c» indica la concentración del disolvente en g/100 ml. «N.A.» significa que la medición del poder rotativo no es aplicable,

45

- la columna "m/z" enseña el ión molecular (M+H⁺) o (M⁺) observado por análisis de los productos por espectrometría de masas, bien por LC-MS (liquid chromatography coupled to Mass Spectroscopy) realizada en un aparato de tipo Agilent LC-MSD Trap en modo ESI positivo, bien por introducción directa por MS (Mass Spectroscopy) sobre un aparato Autospec M (EBE) utilizando la técnica DCI-NH₃ o utilizando la técnica de impacto electrónico sobre un aparato de tipo Waters GCT. Los valores que tienen un asterisco «*» corresponden a la detección del ión (M⁺).

50

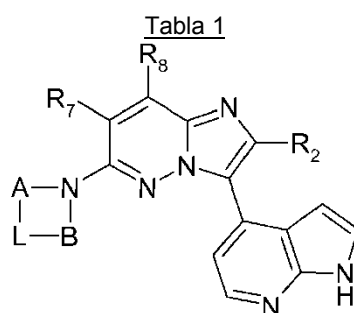
- «CH₃-» significa metilo,

- «CH₃OH» significa metanol,

- «CH₂Cl₂» significa diclorometano,

55

- «DMSO» significa dimetilsulfóxido.



No	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	Sal	m/z	[α] _D (°) (c en g/100ml; disolvente)	PF°C
1	(R)-3-Metil-piperazin-1-ilo	H	H	CH ₃ -	-	348	+ 29 (c=0,683; CH ₃ OH)	202-204
2	3,3-Dimetil-piperazin-1-ilo	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	362	N.A.	220 descomposición
3	(cis)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilo	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	362	N.A.	235 descomposición
4	4-Isopropil-piperazin-1-ilo	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	376	N.A.	195
5	(cis)-5-Metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	*373	N.A.	205 descomposición
6	(R)-3-Metil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	428	+ 4,8 (c=0,998; CH ₂ Cl ₂)	285-287
7	3-Hidroximetil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	444	N.A.	234-238
8	3,3-Dimetil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	442	N.A.	284-287
9	3,3-Dimetil-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	3-F-Fenilo	-	456	N.A.	270-273
10	3,3-Dimetil-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	456	N.A.	> 300
11	(cis)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	442	N.A.	288-290
12	4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	3-F-Fenilo	-	472	N.A.	201-203
13	4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	472	N.A.	239-242 (butanol) 187-198 (acetonitrilo)
14	4-Isopropil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	456	N.A.	271-273
15	4-Isopropil-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	470	N.A.	285-291
16	(R)-4-(2-Hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	486	-12,6 (c=0,09; CH ₃ OH)	>350°C
17	(S)-4-(2-Hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	486	+13,9 (c = 0,2; CH ₃ OH)	>350°C
18	6,9-Diaza-espiro[4.5]dec-9-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	482	N.A.	293-299
19	4-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	486	N.A.	>250°C
20	4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	486	N.A.	273-276
21	4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	3-F-Fenilo	-	500	N.A.	>270°C
22	4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	500	N.A.	265-268
23	4-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	500	N.A.	73-75

24	(R)-3-Fenil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	HCl (3:1)	490	-27 (c=0,714; CH ₃ OH)	215°C descomposición
25	(S)-3-Fenil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	HCl (3:1)	490	+22 (c=0,622; CH ₃ OH)	215°C descomposición
26	3-Fenil-piperazin-1-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	504	N.A.	253-257
27	4-Bencil-piperazin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	504	N.A.	274-278
28	(cis)-5-Metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	454	N.A.	238-239
29	(cis)-5-Metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	468	N.A.	255 descomposición
30	(cis)-5-(2-Hidroxi-etil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	484	N.A.	175-180
31	(cis)-5-(2-Hidroxi-etil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	498	N.A.	271-275
32	(4aR, 7aR)-1-metil-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	482	+24,4 (c=0,492; CH ₃ OH)	>260°C
33	(4aS, 7aS)-1-metil-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo	H	CH ₃	4-F-Fenilo	-	482	-21,8 (c=0,478; CH ₃ OH)	>260°C
34	(1S,4S)-5-Metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	440	-66,0 (c= 0,961; DMSO)	148-168
35	2,9-Diaza-espiro[5.5]undec-9-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	482	N.A.	279-280
36	4-(Pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo	H	H	4-F-Fenilo	-	482	N.A.	261-264

Ejemplos biológicos

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

Ensayo sobre placa-filtro-de ATP-³³P para el cribado de los inhibidores de CK1épsilon:

10 Se mide el efecto de los compuestos para inhibir la fosforilación de la caseína por la enzima caseína quinasa 1 épsilon (CK1 épsilon) utilizando un ensayo de la caseína por filtración de ATP-³³P *in vitro*.

15 La Caseína quinasa 1 épsilon (0,58 mg/ml) se obtiene mediante unos procedimientos de fermentación y de purificación efectuados según unos métodos bien conocidos por el experto en la materia o puede también ser obtenida de Invitrogen Corporation™ (human CK1 épsilon).

Los compuestos se ensayan a cinco concentraciones diferentes a fin de generar unas CI₅₀, es decir la concentración a la que un compuesto es capaz de inhibir la actividad enzimática del 50%, o bien la inhibición en % a una concentración de 10 micromolares.

20 Se preparan unas placas Falcon de fondo en "U" colocando 5 µl de soluciones de los compuestos según la invención a las concentraciones de 10, 1, 0,1, 0,01 o 0,001 µM en diferentes pocillos. Las soluciones de los compuestos según la invención a estas diferentes concentraciones son preparadas por dilución en un tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 M, DTT 2 mM y EGTA 1 mM) de una solución madre en el DMSO a la concentración de 10 mM. Después, se añaden 5 µl de caseína desfosforilada a la concentración final de 0,2 µg/µl, 25 20 µl de CK1 épsilon a la concentración final de 3 ng/µl, y 20 µl de ATP-³³P a la concentración final de 0,02 µCi/µl mezclada con ATP fría (10 µM final - aproximadamente 2x10⁶ CPM por pocillo). El volumen final de ensayo por pocillo es igual a 50 µl.

30 La placa de ensayo Falcon® de fondo en "U" citada anteriormente se agita con vórtex, después se incuba a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, la reacción se detiene por adición de una solución helada de 65 µl de ATP fría (2 mM) preparada en tampón de ensayo.

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

5 Las placas de filtración MAPH Millipore se agitan suavemente y se dejan en reposo a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para precipitar las proteínas.

Después de 30 minutos, las placas de filtración son secuencialmente lavadas y filtradas con 2x150 µl de TCA al 20%, 2x150 µl de TCA al 10% y 2x150 µl de TCA al 5% (6 lavados en total por placa/900 µl por pocillo).

10 Se dejan las placas secar durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añaden 40 µl de líquido de centelleo Microscint-20 Packard® por pocillo, y las placas se cierran de manera estanca. Se mide entonces la radiación emitida por cada pocillo durante 2 minutos en un contador de centelleo Topcount NXT Packard® en el que se miden los valores de CPM /pocillo.

15 Se determina la inhibición en % de la capacidad de la enzima para fosforilar el sustrato (caseína) para cada concentración de compuesto ensayado. Estos datos de inhibición expresados en % se utilizan para calcular el valor de CI_{50} para cada compuesto en comparación con los controles.

20 Los estudios cinéticos han determinado el valor de K_M para ATP como de 21 µM en este sistema de ensayo.

La tabla 2 siguiente presenta las CI_{50} de inhibición de la fosforilación de la caseína quinasa 1 Épsilon para algunos compuestos según la invención.

Tabla 2

Compuesto N°	CK1 épsilon CI_{50} (nM)
3	303
6	1-2
35	6
36	5-8

25 En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan unas CI_{50} (concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática de la caseína quinasa 1 Épsilon) comprendidas entre 1 nM y 2 µM.

30 La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de la caseína por las caseínas quinasas 1 épsilon y delta se puede evaluar utilizando 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™) según las instrucciones del fabricante.

35 Las caseínas quinasas 1 utilizadas se obtienen de Invitrogen Corporation (human CK1 épsilon PV3500 y human CK1 delta PV3665).

40 Un péptido sustrato, marcado en sus dos extremos por un grupo fluoróforo donante (la cumarina) y un grupo fluoróforo aceptor (la fluoresceína), que constituye un sistema FRET, se fosforila en presencia de ATP por la caseína quinasa 1 épsilon o delta en presencia de concentraciones crecientes de compuestos de la invención.

La mezcla se trata mediante una proteasa específica del sitio que escinde específicamente el péptido sustrato para formar dos fragmentos fluorescentes que presentan una gran relación de emisión por fluorescencia.

45 La fluorescencia observada está por lo tanto relacionada con la capacidad de los productos de la invención para inhibir la fosforilación del péptido sustrato por la caseína quinasa 1 épsilon o la caseína quinasa 1 delta.

50 Los compuestos de la invención se ponen en solución a concentraciones diferentes a partir de una solución madre a 10 mM en DMSO diluida en un tampón que contiene 50 mM HEPS, pH 7,5, 1 mMEGTA, 0,01% Brij-35, 10 mM $MgCl_2$ para la caseína quinasa 1 épsilon y suplementado con Trizma Base (50 mM), pH 8,0 y NaN_3 (0,01% finales) para la caseína quinasa 1 delta.

55 La fosforilación del péptido sustrato SER/THR 11 obtenido de Invitrogen Corporation™ se realiza a la concentración final de 2 µM. La concentración en ATP es de 4 veces el K_M , siendo este de 2 µM para la caseína quinasa 1 épsilon y de 4 µM para la caseína quinasa 1 delta.

La medición de la fluorescencia emitida se realiza en las longitudes de onda de 445 y 520 nm (excitación a 400 nm).

60 La tabla 3 siguiente presenta las CI_{50} de inhibición de la fosforilación de la caseína quinasa 1 Delta para algunos compuestos según la invención.

Tabla 3

Compuesto N°	CK1 delta Cl_{50} (nM)
20	30-42
29	5
36	19

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan unas Cl_{50} (concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática de la caseína quinasa 1 delta) comprendidas entre 1 nM y 2 μ M.

Parece por lo tanto que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibitora sobre la enzima caseína quinasa 1 épsilon o caseína quinasa 1 delta.

Protocolos experimentales de ensayo circadiano celular

Se han realizado unos cultivos de fibroblastos Mper1-luc Rat-1 (P2C4) dividiendo los cultivos cada 3-4 días (aproximadamente el 10-20% de confluencia) sobre unos frascos de cultivo de tejidos de poliestireno desgasificados de 150 cm^2 (Falcon® # 35-5001) y mantenidos en medio de crecimiento [EMEM (Cellgro #10-010-CV); suero de bovino fetal al 10% (FBS; Gibco #16000-044); y 50 I.U./ml de penicilina-estreptomina (Cellgro #30-001-CI)] a 37°C y bajo CO_2 al 5%.

Se han cotransfectado unas células procedentes de cultivos de fibroblastos Rat-1 al 30-50% de confluencia tal como se han descrito antes con unos vectores que contienen el marcador de selección para la resistencia a la zeocina para una transfección estable y un gen informador de la luciferasa dirigido por el promotor mPer-1. Después de 24 a 48 horas, se dividieron los cultivos sobre unas placas de 96 pocillos y se mantuvieron en medio de crecimiento adicionado de 50-100 μ g/ml de zeocina (Invitrogen® #45-0430) durante 10-14 días. Los transfectantes estables resistentes a la zeocina se han evaluado para la expresión del informador añadiendo al medio de crecimiento luciferina 100 μ M (Promega® #E1603®) y ensayando la actividad de la luciferasa sobre 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 mPer1 se han sincronizado por choque con suero con suero de caballo al 50% [HS (Gibco® #16050-122)] y se ha evaluado la actividad del informador circadiano. El clon P2C4 de fibroblastos Mper1-luc Rat-1 se ha seleccionado para el ensayo del compuesto.

Unos fibroblastos Mper1-luc Rat-1 (P2C4) al 40-50% de confluencia obtenidos según el protocolo descrito anteriormente se han esparcido sobre unas placas de cultivo de tejido opacas de 96 pocillos (Perkin Elmer® #6005680). Los cultivos se mantienen en medio de crecimiento adicionado de 100 μ g/ml de zeocina (Invitrogen #45-0430) hasta que hayan alcanzado el 100% de confluencia (48-72 h). Después, los cultivos se sincronizaron con 100 μ l de medio de sincronización [EMEM (Cellgro #10-010-CV); 100 I.U. /ml de penicilina-estreptomina (Cellgro #30-001-C1); HS al 50% (Gibco #16050-122)] durante 2 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5%. Después de la sincronización, los cultivos se aclararon con 100 μ l de EMEM (Cellgro #10-010-CV) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después del aclarado, el medio se sustituyó por 300 μ l de medio independiente de CO_2 [CO_2] (Gibco #18045-088); L-glutamina 2 mM (Cellgro #25-005-C1); 100 U.I./ml de penicilina-estreptomina (Cellgro #30-001-C1); luciferina 100 μ M (Promega #E 1603)]. Los compuestos de la invención ensayados para los efectos circadianos se añadieron a un medio independiente de CO_2 en DMSO al 0,3% (concentración final). Los cultivos se cerraron inmediatamente de manera estanca con una película TopSeal-A® (Packard #6005185) y se transfirieron para la medición de la actividad de luciferasa.

Después de la sincronización, se mantuvieron las placas de ensayo a 37°C en una estufa de cultivo de tejido (Forma Scientific modelo #3914). La actividad de luciferasa *in vivo* se ha estimado midiendo la emisión relativa de la luz sobre un contador de centelleo TopCount (Packard modelo #C384V00).

El análisis de periodos se efectuó bien determinando el intervalo entre los mínimos de emisión relativa de luz durante varios días o por transformada de Fourier. Los dos métodos han producido una estimación de periodo prácticamente idéntica en un intervalo de periodos circadianos. La potencia se detalla en CE Delta (t+1 h), que se presenta como la concentración micromolar eficaz que ha inducido una prolongación del periodo de 1 hora. Los datos se analizaron por ajuste de una curva hiperbólica a los datos expresados en el cambio de periodo (ordenadas) en función de la concentración del compuesto a ensayar (abscisas) en el programa XLfit™ y la CE Delta (t+1 h) se ha interpolado a partir de esta curva.

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

Tabla 4

Compuesto N°	CE Delta (t+1h) (nM)
6	2-3
35	305
36	1-7

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

5 Inhibiendo las enzimas CK1 épsilon y/o CK1 delta, los compuestos objeto de la invención modulan la ritmicidad circadiana, y pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos relacionados con el ritmo circadiano.

10 Los compuestos según la invención se pueden utilizar en particular para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los trastornos del sueño; los trastornos del ritmo circadiano, tales como en particular, los que se deben al desajuste horario a los turnos de trabajo. Entre los trastornos del sueño, se distinguen en particular los trastornos primarios del sueño tales como la disomnía (por ejemplo el insomnio primario), la parasomnía, la hipersomnía (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, los trastornos del sueño asociados a trastornos médicos/psiquiátricos.

15 Los compuestos objeto de la invención provocan también un desplazamiento de la fase circadiana y tal propiedad puede ser útil en el marco de una monoterapia o terapia combinada, clínicamente eficaz para los trastornos del humor.

20 Entre los trastornos del humor, se distinguen en particular los trastornos depresivos (depresión unipolar), los trastornos bipolares, los trastornos del humor debidos a una afección médica, así como los trastornos del humor inducidos por unas sustancias farmacológicas. Entre los trastornos bipolares, se distinguen en particular los trastornos bipolares I y los trastornos bipolares II, incluyendo en particular los trastornos emocionales de temporadas.

25 Los compuestos objeto de la invención que modulan la ritmicidad circadiana, pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos ansiosos y depresivos debidos en particular a una alteración sobre la secreción de CRF.

30 Entre los trastornos depresivos, se distinguen en particular los trastornos depresivos principales, trastornos distímicos y los trastornos depresivos por otro lado no especificados.

35 Los compuestos objeto de la invención que modulan la ritmicidad circadiana, pueden ser útiles para la preparación de un medicamento destinado a tratar las enfermedades relacionadas con la dependencia a sustancias de uso indebido, tales como la cocaína, la morfina, la nicotina, el etanol, el cannabis.

40 Inhibiendo la caseína quinasa 1 épsilon y/o la caseína quinasa 1 delta, los compuestos según la invención pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos, en particular para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar unas enfermedades relacionadas con la hiperfosforilación de la proteína tau, en particular la enfermedad de Alzheimer.

45 Estos medicamentos encuentran también uso en terapéutica, en particular en el tratamiento o en la prevención de las enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de las células y en particular de las células tumorales.

50 Como inhibidor de la proliferación de las células tumorales, estos compuestos son útiles en la prevención y en el tratamiento de los tumores líquidos tales como las leucemias, de los tumores sólidos, al mismo tiempo primarios y metastásicos, de los carcinomas y cánceres, en particular: cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, orofaríngeo e hipofaríngeo; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los conductos biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñones, urotelio y vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo el cáncer del útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital masculino incluyendo el cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas incluyendo el cáncer de tiroides, de la hipófisis, de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel incluyendo los hemangiomas, melanomas, sarcomas, incluyendo el sarcoma de Kaposi; los tumores cerebrales, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas, meningiomas; tumores malignos hematopoyéticos; leucemias, (Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myeloid Leukemia (AML), Chronic Myeloid Leukemia (CML), Chronic lymphocytic leukemia (CLL)) cloromas, plasmocitomas, leucemias de las células T o B, linfomas no hodgkinianos o hodgkinianos, mielomas y hemopatías malignas diversas.

60 Los compuestos según la invención se pueden utilizar asimismo para la preparación de medicamentos, en particular para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias, tales como en particular las enfermedades del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple, la encefalitis, la mielitis y la encefalomielitis y otras enfermedades inflamatorias como las patologías vasculares, la aterosclerosis, las inflamaciones de las articulaciones, la artrosis y la artritis reumatoide.

65

Los compuestos según la invención se puede utilizar por lo tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de la caseína quinasa 1 épsilon y/o de la caseína quinasa 1 delta.

5 Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto unos medicamentos que comprenden un compuesto de la 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 la fórmula (I).

10 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a unas 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.

15 Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseados, entre los excipientes habituales conocidos por el experto en la materia.

20 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 la fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato eventual, se puede administrar en forma unitaria de administración, en mezcla con unos excipientes farmacéuticos habituales, a los animales y a los seres humanos para la profilaxia o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades citados anteriormente.

25 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 soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intra-traqueal, 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.

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

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

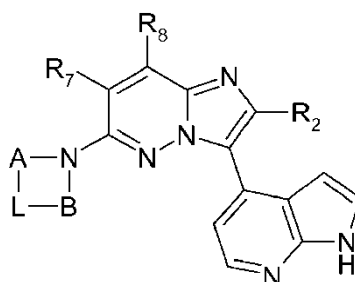
Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar 0,1 a 20 mg/kg, en una o varias tomas.

35 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas unas dosificaciones más elevadas o más bajas; tales dosificaciones no se salen del ámbito de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente se determina por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

40 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías citadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



5

en la que:

- 10
- R₂ representa un grupo arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, fluoroalcoxi de C₁₋₆, -CN o R₂ representa un grupo alquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆;
 - A representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_a;
 - B representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con un grupo R_b;
 - L representa, o bien un átomo de nitrógeno eventualmente 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};
- 20
- estando eventualmente los átomos de carbono de A y de B sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;
- R_a, R_b y R_c se definen de tal manera que:
 - 25 dos grupos R_a pueden formar juntos un grupo alquileo de C₁₋₆;
 - R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;
 - 30 R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;
 - R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;
 - R_d representa un grupo seleccionado entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio-alquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆ o bencilo;
 - R_{e1} representa un grupo -NR₄R₅ o una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el átomo de flúor y los grupos alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, hidroxilo;
 - dos R_{e2} forman, con el átomo de carbono que los lleva, una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;
 - R_f representa un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo;
 - R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆;
 - R₇ y R₈ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆.

55

en estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- R₂ representa un fenilo, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆.

5 3. Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- R₂ representa un grupo seleccionado entre los grupos alquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆.

10 4. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que:

- R₇ y R₈ representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 5. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que:

- A representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_a;

- B representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con un grupo R_b;

20 - L representa un átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R_c o R_d,

estando los átomos de carbono de A y de B eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;

25 - dos grupos R_a pueden formar juntos un grupo alquileo de C₁₋₆;

- R_a y R_b pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;

30 - R_a y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;

- R_b y R_c pueden formar juntos un enlace o un grupo alquileo de C₁₋₆;

35 - R_d representa un grupo seleccionado entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio-alquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆, bencilo;

- R_f representa un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, fluoroalquilo de C₁₋₆ o fenilo.

40 6. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que:

- A representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_a;

45 - B representa un grupo alquileo de C₁₋₇ eventualmente sustituido con un grupo R_b;

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

estando los átomos de carbono de A y de B eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;

50 - dos R_{e2} forman, con el átomo de carbono que los lleva, una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando esta monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o varios grupos R_f idénticos o diferentes entre sí;

55 - R_f representa un grupo alquilo de C₁₋₆.

7. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que:

60 - A representa un grupo alquileo de C₁₋₇;

- B representa un grupo alquileo de C₁₋₇;

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

65 - R_d representa un átomo de hidrógeno;

- R_{e1} representa un grupo -NR₄R₅ o una monoamina cíclica que comprende eventualmente un átomo de oxígeno, estando la monoamina cíclica eventualmente sustituida con uno o varios R_f idénticos o diferentes entre sí;

5 - R_f representa un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆.

8. Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 y 5, caracterizado por que:

10 - R₂ representa un grupo metilo;

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (R)-3-metilpiperazin-1-ilo, 3,3-dimetilpiperazin-1-ilo, (cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, (cis)-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo;

15 - R₇ y R₈ representan un átomo de hidrógeno.

9. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, caracterizado por que:

20 - R₂ representa un 3-fluoro-fenilo o un 4-fluoro-fenilo;

25 - la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo (R)-3-metilpiperazin-1-ilo, 3,3-dimetilpiperazin-1-ilo, (cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 6,9-diaza-espiro[4.5]dec-9-ilo, 3-fenilpiperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 3-hidroximetil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo, (R)-4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo, (S)-4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxi-3-metil-butyl)-piperazin-1-ilo, (R)-3-fenil-piperazin-1-ilo, (S)-3-fenil-piperazin-1-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, (cis)-5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, (cis)-5-(2-hidroxi-etil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, (4aR, 7aR)-1-metil-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo, (4aS, 7aS)-1-metil-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo;

30 - R₇ y R₈ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

10. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, caracterizado por que:

35 - R₂ representa un grupo 4-fluoro-fenilo;

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo 2,9-diazaspiro[5.5]undec-9-ilo;

40 - R₇ y R₈ representan un átomo de hidrógeno.

11. Compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 7 caracterizado por que:

45 - R₂ representa un grupo 4-fluoro-fenilo;

- la amina cíclica formada por -N-A-L-B- representa un grupo 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo;

- R₇ y R₈ representan un átomo de hidrógeno.

12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

50 1. 2-Metil-6-[(R)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;

2. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y su triclóridrato;

55 3. 6-[(cis)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y su triclóridrato;

4. 6-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y su triclóridrato;

60 5. 2-Metil-6-[(cis)-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina y su triclóridrato;

6. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-[(R)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina;

65 7. {4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-il}-metanol;

8. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
9. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
- 5 10. 6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
11. 6-[(*cis*)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
12. 2-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanol;
- 10 13. 2-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanol;
14. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
- 15 15. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
16. (*R*)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol
- 20 17. (*S*)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-propan-2-ol
18. 6-(6,9-Diaza-espiro[4.5]dec-9-il)-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina
- 25 19. 2-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ol
20. 1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
- 30 21. 1-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
- 35 22. 1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
23. 4-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-2-metil-butan-2-ol;
- 40 24. (*R*)-2-(4-Fluoro-fenil)-6-[3-fenil-piperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóridrato;
- 45 25. (*S*)-2-(4-Fluoro-fenil)-6-[3-fenil-piperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina y su triclóridrato;
26. 2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-[3-fenil-piperazin-1-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
- 50 27. 6-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
28. (*cis*)-2-(4-Fluoro-fenil)-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
- 55 29. (*cis*)-2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;
30. (*cis*)-2-{5-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-etanol};
- 60 31. (*cis*)-2-{5-[2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-etanol};
- 65 32. 2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-((4*aR*,7*aR*)-1-metil-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina

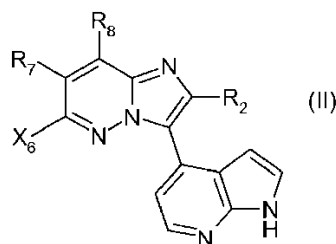
33. 2-(4-Fluoro-fenil)-8-metil-6-((4*aS*,7*aS*)-1-metil-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina

34. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina;

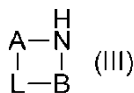
35. 9-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano;

36. 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina.

13. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)

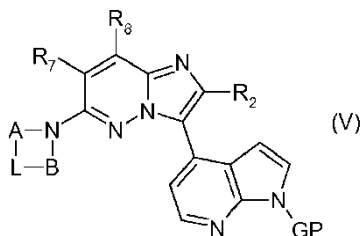


en la que R₂, R₇ y R₈ son tales como se definen según la reivindicación 1 y X₆ representa un grupo saliente, con una amina de la fórmula general (III)



en la que A, L y B son tales como se definen según la reivindicación 1.

14. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que se desprotege un compuesto de la fórmula general (V)



en la que R₂, A, L, B, R₇ y R₈ son tales como se definen según la reivindicación 1 y GP representa un grupo benceno o tolueno sulfonilo, mediante una base.

15. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

16. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Utilización de un compuesto de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de los trastornos del sueño, de los trastornos del ritmo circadiano, de los trastornos del humor, de los trastornos ansiosos y depresivos, de las enfermedades relacionadas con la dependencia a sustancias de uso indebido, de las enfermedades relacionadas con la hiperfosforilación de la proteína tau, de las enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de las células o de las enfermedades inflamatorias.