

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 931**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2013 PCT/EP2013/072966**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072261**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2013 E 13786468 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2916842**

54 Título: **Compuestos de triazolo**

30 Prioridad:

**07.11.2012 EP 12191607**

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

**02.03.2017**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FLOHR, ALEXANDER;  
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN y  
LERNER, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 603 931 T3

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

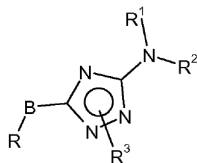
## DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazolo

5 Sector de la invención

La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I)

10



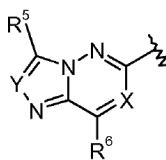
(I)

15

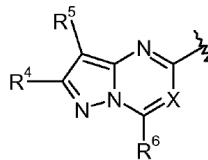
B, es alquileo C1-C4, alquenileno C2-C4, -alquinileno C2-C4, alcoxi C1-C4, -S-alquilo C1-C4;

R, se selecciona de entre el grupo consistente en

20



a)



b)

25

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un sistema de anillos bicíclico, ó heterocicloalquilo, el cual puede encontrarse sustituido por 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C7, hidroxialquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, haloalquilo C1-C7, hidroxilo y oxo;

30

R<sup>3</sup>, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, haloalquilo C1-C7, (CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>- cicloalquilo C3-C5-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>- arilo, opcionalmente sustituido por alcoxi C1-C7;

35

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C7, haloalquilo C1-C7, hidroxialquilo C1-C7, ciano, ó R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente, forman un cicloalquilo C3-C8;

40

R<sup>6</sup>, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, haloalcoxi C1-C7, cicloalquilo C3-C8, alcoxi C1-C7, hidroxilo, halógeno, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C1-C7, -C(O)NR'R", NR'R", en donde, R' y R", se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, ó R' y R", conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterocicloalquilo, ó R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, conjuntamente, forman un cicloalquilo C3-C8;

45

X, es N ó C-R<sup>7</sup>, en donde, R<sup>7</sup>, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, haloalquilo C1-C7, cicloalquilo C3-C8, -C(O)NR'R", en donde, R' y R", se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y alquilo C1-C7;

Y, es N, ó C-R<sup>4</sup>.

50

De una forma adicional, la presente invención, se refiere a un procedimiento para la fabricación de los compuestos anteriormente mencionados, arriba, a las composiciones farmacéuticas las cuales contienen dichos compuestos, así como también, al uso de estos compuestos, para la producción de preparaciones farmacéuticas.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

55

La esquizofrenia, es una enfermedad neurológica, progresiva devastadora, la cual se caracteriza por unos síntomas episódicos, positivos, tales como los consistentes en las deluciones, en las alucinaciones, en los desórdenes o trastornos del pensamiento, y en la psicosis, y en los síntomas negativos persistentes, tales como los consistentes en el afecto plano (falta de ilusión), en la atención deteriorada (falta de atención), y en el aislamiento social y en los déficits o deterioros cognitivos (véase, a dicho efecto, Lewis DA y Lieberman JA, Neuron, - Neurona -, " 28: 325 - 33, 2000). Durante décadas, las investigaciones, se han centralizado en la hipótesis de la "actividad dopaminérgica", la cual conducido a intervenciones terapéuticas, los cuales involucran el bloqueo del sistema dopaminérgico (véase, a dicho efecto, el trabajo de Vandenberg RJ y Aubrey KR., publicado en Exp. Opin. Ther. Targets, 5 (4): 507 - 518, 2001; y el trabajo de Nakazato A y Okuyama S, et al., publicado en Exp. Opin. Ther. Patents, 10 (1): 75 - 98, 2000). Esta propuesta farmacológica, aparte de mejorar los síntomas positivos, en los pacientes esquizofrénicos, aborda

65

así mismo, también, débilmente, los síntomas negativos y cognitivos, los cuales son los mejores predictores de los efectos o resultados funcionales (véase, a dicho efecto, Sharma T., Br.J. Psychiatry, 174 (suplemento 28): 44 - 51, 1999). Adicionalmente, además, el tratamiento antipsiquiátrico actualmente utilizado, se encuentra asociado con efectos adversos, tales como los consistentes en la pérdida de peso, en los síntomas extrapiramidales o en los efectos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, relacionados con su farmacología inespecífica.

Como conclusión de lo anteriormente expuesto, existe todavía una necesidad, en cuanto al hecho de desarrollar nuevos antipsicóticos, con una eficacia mejorada y un perfil de seguridad mejorado. Un modelo complementario de la esquizofrenia, es el que se expuso a mediados de la década de los años 60 (1960), los cuales estaban basados en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema de glutamato, mediante compuestos tales como los consistentes en la fenciclidina (PCD – [de sus nombre en idioma inglés, phencyclidina] -), y en los agentes relacionados (cetamina), los cuales son antagonistas, no competitivos, de los receptores NMDA. De una forma interesante, en voluntarios sanos, la acción psicossomática inducida por PCP, incorpora síntomas positivos y negativos, así como, también, disfunción cognitiva, pareciéndose así, de este modo, de una forma muy cercana, a la esquizofrenia, en pacientes (véase, a dicho efecto el trabajo de (Javitt DC et al., Biol. Psychiatry, 45: 668 - 679, 1999).

Los nucleótidos cíclicos, tales como los consistentes en el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP – de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a cíclico adenosine monophosphate -), y en el monofosfato cíclico de guanina (cGMP – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a cíclico guanosine monophosphate] -), son los segundos mensajeros omnipresentes, los cuales son responsables por la mediación de la respuesta biológica de una variedad de señales extracelulares, incluyendo a los neurotransmisores, a luz, y a las hormonas. El monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y el monofosfato cíclico de guanina (cGMP), regulan una gran variedad de procesos intracelulares, de una forma particular, en las neuronas del sistema nervioso central, mediante la activación de las cinasas dependientes de la cAMP y de la cGMP, las cuales fosforilizan entonces a las proteínas las cuales se encuentran involucradas en la regulación sináptica, en la diferenciación y supervivencia neuronal.

Un mecanismo crucial para controlar los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos, y así, por lo tanto, la señalización de nucleótidos cíclicos, es vía la hidrólisis del enlace 3'-5'-fosfodiéster, mediante fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas (PEDs – [de su nombre en idioma inglés, correspondientes a Phosphodiesterases]-), son una familia de enzimas las cuales se encuentran codificadas por 21 diferentes genes, en los humanos, en donde, cada gen, codifica a varias variantes de empalmes de unión (véase, a dicho efecto, Beavo, J., Physiol. Rev. 1995, 75, 725 - 748; Conti, M., Jin, S.L., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1 - 38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 174 - 179, Manallack, D.T. et al. J. Med.Chem. 2005, 48 (10), 3449 - 3462).

Las familias de fosfodiesterasas (PDEs), difieren en cuanto a lo referente a su especificidad del sustrato, para los nucleótidos cíclicos, en cuanto a lo referente a su mecanismo de regulación, y en cuanto a lo referente a su sensibilidad a los inhibidores. De una forma adicional, éstos se encuentran diferencialmente localizados en el organismo, entre las células de un órgano, e incluso en el interior de las células. Estas diferencias, conducen a una involucración diferenciada de las familias de PDE, en varias funciones fisiológicas.

La PDE10A es una PDE de doble sustrato, codificada por un gen individual, tal y como se ha reportado, en la literatura correspondiente al arte especializado de la técnica, por parte de tres grupos de investigación por separado (véanse, a dicho efecto, los trabajos de Fujishige K., et al., en Eur J Biochem (1999) 266 (3): 1118 - 1127, de Soderling S.H., et al., en Proc Natl Acad Sci USA(1999) 96 (12): 7071 - 7076, y de Loughney K., et al., en Gene (1999) 234(1): 109 - 117). El PDE10A, es único, de entre otros miembros de la familia de los multigenes, con respecto a las secuencias de aminoácidos (799aa), al modelo patrón de expresión, específico para tejidos, a la afinidad para los cAMP y cGMP, y al efecto sobre la actividad de las PDE, mediante inhibidores específicos y generales.

La PDE10A, tiene una distribución de las más restringidas, de cualquier familia de PDE, la cual se exprese, principalmente, en el cerebro, en el nucleus accumbens (núcleo de neuronas que yace sobre el septum), y en el caudate putamen (caudado y putamen). De una forma adicional, el tálamo, el bulbo olfatorio, el hipocampo, y el córtex frontal, muestran unos niveles moderados de la expresión de PDE10A. Se ha sugerido el hecho de que, todas estas áreas del cerebro, se encuentran involucradas en patofisiología de la esquizofrenia y de la psicosis, sugiriendo así, de este modo, un rol interpretativo central de la PDE10A, en esta devastadora enfermedad mental. Fuera del sistema nervioso central, se ha observado así mismo, también, la expresión del transcritpo de PDE10, en los tejidos periféricos, tales como los consistentes en la glándula tiroidea, en la glándula pituitaria, en las células pancreáticas de secreción de la insulina, y en tests de ensayo (véase, a dicho efecto, el trabajo de Fujishige, K. et al., publicado en J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438 - 18445, y el trabajo de Sweet, L. (2005) patente internacional WO 2005 / 012 485). Por otro lado, expresión de la proteína PDE10A, se ha observado únicamente en los ganglios entéricos, en los testículos y en el esperma epididimal (véase, a dicho efecto, el trabajo de Coskran T.M, et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54 (11), 1205 - 1213).

En el cuerpo estriado, ambos, el mRNA y la proteína, se expresan únicamente, en las neuronas de proyección

espinosa mediana, que contienen GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), convirtiéndolas en una meta intrigante, objetivizada como diana, para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central (véase, a dicho efecto, el trabajo de Fujishige, K. et al., en *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118 - 1127; y de Seeger, T.F. et al., en *Brain Res.* 2003, 985, 113 - 126). Las neuronas espinosas medianas estriatales, son el principal sitio de entrada (de información) y el primer sitio para la integración de la información, en el circuito de los ganglios basales del cerebro de los mamíferos. Los ganglios basales, son una serie de núcleos subcorticales interconectados, los cuales integran la extensa entrada (de información) cortical, con la señalización dopaminérgica, para planificar y ejecutar modelos patrón motores y cognitivos, relevantes (véase, a dicho efecto, el trabajo de Graybiel, A.M., en *Curr. Biol.* 2000, 10, R509 - R511 (2000).

La papaverina, un inhibidor de la PDE10, relativamente específico, y ratones knockout PDE10A, se han venido utilizado para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de la PED10A. La inhibición de esta enzima, bien ya sea farmacológicamente, o bien ya mediante la disrupción genética, provoca la reducción de la actividad y una reducida respuesta a los estimulantes psicomotores. La inhibición, reduce así mismo, también, la respuesta de prevención o evitación condicionada, una respuesta comportamental la cual es predictiva de una actividad clínica antipsicótica (véase a dicho efecto, el trabajo de Siuciak, J.A.; et al., en *Neuropharmacology*, *Neurofarmacología* -, 2006, 51 (2), 386 - 396; y el trabajo de Siuciak, J.A.; et al., en *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374 - 385).

De una forma adicional, la inhibición de la PDE10, porta el potencial para mejorar los síntomas negativos y cognitivos, los cuales se encuentran asociados con la esquizofrenia. De hecho, la papaverina, ha mostrado atenuar los déficits en el aprendizaje de cambio extradimensional inducido en la ratas, mediante un tratamiento subcrónico con PCP (fenilciclidina), un paradigma animal de la hipofunción de los receptores NMDA (véase, a dicho efecto, el trabajo de Rodefer, J.S., et al., *Eur. J. en Neuroscience*, - *Neurociencia* -, 2005, 2: 1070 - 1076). De una forma adicional, se ha observado la interacción social incrementada, en los ratones deficientes en PDE10A2 (véase, a dicho efecto, el trabajo de Sano, H. J. en *Neurochem.* 2008, 105, 546 - 556).

Las enfermedades las cuales pueden tratarse con los inhibidores de la PDE10, incluyen, sin bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las enfermedades las cuales se cree que se encuentran mediatizadas, en parte, por la disfunción de los ganglios basales, u otras partes del sistema nervioso central y otros tejidos los cuales expresan la PDE10A. De una forma particular, pueden tratarse enfermedades, en donde, la inhibición de la PED10A, puede tener unos efectos terapéuticos,

Estas enfermedades, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a ciertos trastornos o desórdenes psicóticos, tales como los consistentes en la esquizofrenia, en los síntomas positivos, negativos y / o cognitivos, los cuales se encuentran asociados con la esquizofrenia, con el trastorno o desorden delucional, o el trastorno o desorden psicótico inducido por sustancias, los desórdenes o trastornos de la ansiedad, tal como el desorden o trastorno del pánico, el desorden o trastorno obsesivo compulsivo, el desorden o trastorno agudo de estrés o trastorno o desorden generalizado de la ansiedad, los desórdenes o trastornos obsesivo-compulsivos, las adiciones a los fármacos, los desórdenes o trastornos del movimiento, tales como los consistentes en la enfermedad de Parkinson, o el síndrome de las piernas inquietas, los desórdenes o trastornos de la deficiencia de cognición, tales como los consistentes en la enfermedad de Alzheimer o demencia multiinfarto, los desórdenes o trastornos del humor, tales como los consistentes en la depresión y en los desórdenes o trastornos bipolares, o las condiciones neuropsiquiátricas, tales como la psicosis, el trastorno o desorden de déficit de atención / hiperactividad (ASHD – de sus iniciales, en idioma inglés, correspondientes a attention – déficit / hyperactivity disorder] -).

Los compuestos de la presente invención, son también de utilidad para el tratamiento de la diabetes, y de los trastornos relacionados, tales como los consistentes en la obesidad, mediante la regulación del sistema de señalización del cAMP. ,

Los inhibidores de la PED10A, pueden también ser de utilidad, en la prevención de que las neuronas experimenten una apoptosis, mediante el aumento de los niveles de cAMP y cGMP, y así, de este modo, éstos pueden poseer propiedades antiinflamatorias. Los desórdenes o trastornos neurodegenerativos, los cuales son susceptibles de poderse tratar con los inhibidores de PDE10A, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la enfermedad de Alzheimer, a la enfermedad de Huntington, a la enfermedad de Parkinson, a la esclerosis múltiple, a la apoplejía, o a la lesión de la médula espinal.

El crecimiento del cáncer, se inhibe mediante los cAMP y vGMP. Así, de este modo, mediante el aumento de los e cAMP y cGMP, los inhibidores de PDE10A, pueden también ser de utilidad para el tratamiento de diferentes tumores sólidos, y malignidades hematológicas, tales como los consistentes en el carcinoma de células renales, o en el cáncer de mama.

La patente internacional WO 2012 / 147 890, dan a conocer los inhibidores de la PDE10, basados en la pirimidina y en piridina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIONDEFINICIONES

- 5 A menos de que se indique de otro modo, las definiciones las cuales se facilitan abajo, a continuación, se exponen para ilustrar y para definir el significado y el ámbito de los diversos términos utilizados, aquí, en este documento de solicitud de patente, para describir la invención.
- 10 Los términos “compuesto(s) de la fórmula (I)”, “compuestos(s) de fórmula (I)”, “compuesto(s) de esta invención”, o compuestos de la presente invención”, se refieren a cualquier compuesto seleccionado de entre el género de compuestos los cuales se definen mediante la fórmula (I), incluyendo a los estereoisómeros, a los tautómeros, a los solvatos, y a las sales (tales como, por ejemplo, las consistentes en las sales farmacéuticamente aceptables) de éstos.
- 15 Debería tomarse debida nota, en cuanto al hecho consistente en que, tal y como éste se utiliza aquí, en esta especificación, y en las reivindicaciones anexas, de este documento de solicitud de patente, las formas singulares “un”, “una”, y “el” o “la”, incluyen a los referentes plurales, a menos de que, en el contexto se especifique claramente de una forma distinta.
- 20 Cuando se indica el número de..., el término “uno o más” (o una o más), tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, pretende dar a entender un número de sustituyentes, comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde un sustituyente, hasta el número más alto posible de sustitución, a saber, desde el reemplazo de un hidrógeno, hasta el reemplazo de todos los hidrógenos, por sustituyentes.
- 25 El término “opcional”, “opcionalmente”, o “de una forma opcional”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa el hecho de que., un evento o una circunstancia los cuales se describan subsiguientemente, puede acontecer, o bien, puede no acontecer, y que la descripción incluye casos en donde, el evento o circunstancia en cuestión, acontece, y casos en donde, el evento o circunstancia en cuestión, no acontece.
- 30 El término “sustituyente”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un átomo o un grupo de átomos, los cuales reemplazan a un átomo de hidrógeno, en la molécula progenitora.
- 35 El término “alqueno”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo hidrocarburo, monovalente, lineal o ramificado, de 2 a 7 átomos de carbono, con por lo menos un doble enlace. En las formas particulares de presentación, en concordancia con la presente invención, el alqueno, tiene de 2 a 4 átomos, con por lo menos un doble enlace. Los ejemplos de alqueno, incluyen al etenilo, al propenilo, al prop-2-enilo, al isopropenilo, al n-butenilo, al iso-butenilo, y al tert.-butenilo.
- 40 El término “alquenoileno”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa una cadena de hidrocarburo, lineal, divalente, de 2 a 7 átomos de carbono, o una cadena de hidrocarburo, ramificada, divalente, de 3 a 7 átomos de carbono, con por lo menos un doble enlace. Los alquenoileno ejemplares, incluyen al etenileno, al 2,2-dimetiletlenileno, al propenileno, al 2-metilpropenileno, al butenileno, y al pentenileno.
- 45 El término “alcoxi”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en donde,  $R'$ , es un grupo alquilo. Los ejemplos de porciones alcoxi, incluyen al metoxi, al etoxi, al isopropoxi, y al tert.-butoxi.
- 50 El término “alquilo”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo hidrocarburo, saturado, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono. En las formas particulares de presentación, en concordancia con la presente invención, el alquilo, tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en las formas más particulares de presentación, en concordancia con la presente invención, el alquilo, tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo, incluyen al metilo, al etilo, al propilo, al isopropilo, al n-butilo, al isobutilo, al sec.-butilo, o al tert.-butilo.
- 55 El término “alquileneno”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo hidrocarburo, divalente, saturado, lineal, de 1 a 7 átomos de carbono, o grupo hidrocarburo, divalente, saturado, ramificado, de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileneno, incluyen al metileno, etileno, al propileno, al 2-metilpropileno, al butileno, al 2-etilbutileno, al pentileno, y al hexileno.
- 60 El término “alquilenileno”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa una cadena de hidrocarburo, divalente, lineal, de 2 a 6 átomos de carbono, o una cadena de hidrocarburo, divalente, ramificada, de 3 a 6 átomos de carbono, con por lo menos un triple enlace. Los alquilenileno ejemplares, incluyen al etinileno, al 2,2-dimetiletinileno, al propinileno, al 2-metilpropinileno, al butinileno, y al pentinileno.

El término “aromático”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa la idea convencional de la aromaticidad, tal y como ésta se define en la literatura especializada, de una forma particular en la IUPAC ((Unión Internacional de la Química Pura y Aplicada – [IUPAC – de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a International Union of Pure and Applied Chemistry] -) - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, 5 - Compendio de la Terminología Química -, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

El término “arilo”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un sistema de anillos, mono- ó bicíclico, carbocíclico, aromático, monovalente, el cual comprende de 6 a 10 átomos de carbono. 10 Los ejemplos de porciones arilo, incluyen al fenilo, y al naftilo.

El término “sistema de anillos, bicíclico”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa dos anillos, los cuales se encuentran fusionados, el uno con el otro, vía un enlace individual o vía un doble enlace (sistema de anillos, anillado), vía uno o más átomos comunes (sistema de anillos, bicíclico, puenteado), o vía un átomo individual, común (sistema de anillos, bicíclico, espiro). Los sistemas de anillo, bicíclicos, pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillos, bicíclicos, pueden comprender heteroátomos, seleccionados de entre N, O, y S. 15

El término “cianoalquilo”, tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo alquilo, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de grupo alquilo, se ha reemplazado por un grupo ciano. Los ejemplos de cianoalquilo, incluyen al cianometilo, al cianoetilo, al cianopropilo, al cianoisopropilo, al cianoisobutilo, al ciano-sec.-butilo, al ciano-tert.-butilo, al cianopentilo, ó al cianohexilo. 20

El término “cicloalqueno”, tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico, no aromático, insaturado, monovalente, de 3 a 8 átomos de carbono. Los grupos cicloalqueno particulares, son monocíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalqueno, incluyen al ciclobuten-1-ilo, y al ciclopentien-1-ilo. 25

El término “cicloalquilo”, tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo hidrocarburo, monocíclico o bicíclico, saturado, monovalente, de 3 a 10 átomos de carbono. En las formas particulares de presentación, en concordancia con la presente invención, cicloalquilo significa un hidrocarburo monocíclico, saturado, monovalente, de 3 a 8 átomos de carbono. El término bicíclico, significa que consiste de dos carbociclos saturados, los cuales tienen uno o más átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares, son monocíclicos. Los ejemplos, para los cicloalquilos monocíclicos, con el ciclopropilo, el ciclobutanilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo ó el cicloheptilo. Los ejemplos para los cicloalquilos bicíclicos, son el biciclo[2,2,1]heptanilo ó el biciclo[2,2,2]octanilo. 30 35

El término “haloalcoxi”, tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo alcoxi, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno, se ha reemplazado por el mismo o por diferentes átomos de halógeno, de una forma particular, por átomos de flúor. Los ejemplos haloalcoxi, incluyen al monofluoro-, difluoro- ó trifluoro-metoxi, -etoxi ó -propoxi, tal como, por ejemplo el 3,3,3-trifluoropropoxi, el 2-fluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el fluoro-metoxi, ó el trifluorometoxi. El término “perhaloalcoxi, significa un grupo alcoxi, en donde, todos los átomos de hidrógeno, del grupo alcoxi, se han reemplazado por el mismo o por diferentes átomos de halógeno. 40 45

El término “haloalquilo”, tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo alquilo, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno, se ha reemplazado por el mismo o por diferentes átomos de halógeno, de una forma particular, por átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo, incluyen al monofluoro-, difluoro- ó trifluoro-metilo, -etilo ó propilo, tal como, por ejemplo, el 3,3,3-trifluoropropilo, el 2-fluoroetilo, el 2,2,2-trifluoroetilo, el fluometilo, ó el trifluoroetilo. El término “perhaloalquilo, significa un grupo alquilo, en donde, todos los átomos de hidrógeno, del grupo alquilo, se han reemplazado por el mismo o por diferentes átomos de halógeno. 50

El término “heteroarilo”, tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un sistema de anillos, heterocíclico, mono- ó bicíclico, aromático, monovalente, de 5 a 12 átomos de anillo, el cual comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, seleccionados de entre N, O, ó S, consistiendo, los átomos restantes del anillo, en carbono. Los ejemplos de porciones heteroarilo, incluyen al pirrolilo, al furanilo, al tienilo, al imidazolilo, al oxazolilo, al triazolilo, al oxadiazolilo, al tiadiazolilo, al tetrazolilo, al piridinilo, al pirazinilo, al pirazolilo, al piridazinilo, al pirimidinilo, al triazinilo, al azepinilo, al diazepinilo, al isoxazolilo, al benzofuranilo, al isotiazolilo, al benzotienilo, al indolilo, al isoindolilo, al isobenzofuranilo, al benzimidazolilo, al benzoxazolilo, al benzoisoxazolilo, al benzotiazolilo, al benzoisotiazolilo, al benzooxadiazolilo, al benzotiadiazolilo, al benzotriazolilo, al purinilo, al quinolinilo, al isoquinolinilo, al quinazolinilo, ó al quinoxalinilo. 55 60

El término “heterocicloalquilo”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un sistema de anillos, mono- ó bicíclico, saturado, monovalente, de 3 a 9 átomos de anillo, el cual comprende 1, 2, 3 65

ó 4 heteroátomos en el anillo, seleccionados de entre N, O, ó S, consistiendo, los átomos restantes del anillo, en carbono. En la formas particulares de presentación, en concordancia con la presente invención, el heterocicloalquilo, es un sistema de anillos monocíclico, saturado, monovalente, de 4 a 7 átomos de anillo, el cual comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos de anillo, seleccionados de entre N, O, y S, consistiendo, los átomos restantes en el anillo, en carbono. Los ejemplos para heterocicloalquilo saturado, monocíclico, son el aziridinilo, el oxiranilo, el azetidínilo, el oxetanilo, el pirrolidinilo, el tetrahidrofuranilo, el tetrahidro-tienilo, el pirazolidinilo, el imidazolidinilo, el oxazolidinilo, el isoxazolidinilo, el tiazolidinilo, el piperidinilo, el tetrahidropirranilo, el tetrahidrotiopirranilo, el piperazinilo, el morfolinilo, el tiomorfolinilo, el 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, el azepanilo, el diazepanilo, el homopiperazinilo, ó el oxazepanilo. Los ejemplos para los heterocicloalquilos bicíclicos, saturados, son el 8-aza-biciclo[3,2,1]octilo, el quinuclidinilo, el 8-oxa-3-aza-biciclo[3,2,1]octilo, el 9-aza-biciclo[3,3,1]nonilo, el 3-oxa-9-aza-biciclo[3,3,1]nonilo, ó el 3-tia-9-aza-biciclo[3,3,1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilos, parcialmente insaturados, son el ihidrofurilo, el imidazolinilo, el dihidro-oxazolilo, el tetrahidro-piridinilo, ó el dihidropirranilo.

El término "hidroxialquilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo alquilo, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno, del grupo alquilo, se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo, incluyen al 2- hidroxietilo, al 2- droxipropilo, al 3- hidroxipropilo, al 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, al 2- hidroxibutilo, al 3- hidroxibutilo, al 4- hidroxibutilo, al 2,3- dihidroxipropilo, al 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, al 2,3- dihidroxibutilo, 3,4- dihidroxibutil ó al 2- (hidroximetil)-3- hidroxipropilo.

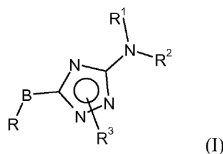
El término "alcoxialquilo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un grupo alquilo, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno, del grupo alquilo, se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ejemplares, incluyen al 2- metoxietilo, al 3- metoxipropilo, 1- metil-2-metoxietilo, al 1- (2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y al 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

El término "farmacéuticamente aceptable", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, denota un atributo, de un material el cual es de utilidad en la preparación de una composición farmacéutica, la cual, de una forma general, es segura, no tóxica, y tampoco es deseable, ni desde el punto de vista biológico, ni de cualquier otro modo, y que es aceptable, para un uso veterinario, así como también para el uso farmacéutico humano.

Los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable", y "excipiente terapéuticamente inerte", tal y como éstos se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, pueden utilizarse de una forma intercambiable, y éstos denotan cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable, en una composición farmacéutica, el cual no tiene ninguna actividad terapéutica, y el cual no es tóxico para el sujeto al cual se les administra, tales como los desintegrantes, los ligantes, las cargas, los disolventes, los tampones, los agentes tónicos, los estabilizantes, los antioxidantes, los tensioactivos o surfactantes, los portadores o soportes, los diluyentes, o los lubricantes, los cuales se utilizan en la formulación de los productos farmacéuticos.

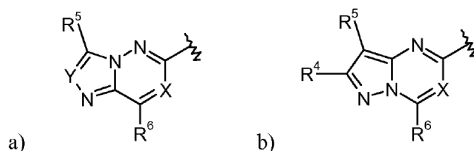
El término "tampón", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual estabiliza el valor pH de una preparación farmacéutica. Los tampones apropiados, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, y éstos pueden encontrarse en la literatura especializada. Los tampones farmacéuticamente aceptables, comprende a los tampones de histidina, a los tampones de arginina, a los tampones de citrato, a los tampones de succinato, a los tampones de acetato, y los tampones de fosfato. De una forma independiente del tampón utilizado, el valor pH, puede ajustarse con un ácido o con una base, los cuales sean conocidos, en el arte especializado de la técnica, tal como, por ejemplo, mediante el ácido clorhídrico, mediante el ácido acético, mediante el ácido fosfórico, mediante el ácido sulfúrico, y mediante el ácido cítrico, mediante el hidróxido sódico, y mediante el hidróxido potásico.

La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I)



B, es alquilenilo C1-C4, alquenilenilo C2-C4, -alquilenilo C2-C4, alcoxi C1-C4, -S-alquilo C1-C4;

R, se selecciona de entre el grupo consistente en



$R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un sistema de anillos bicíclico, ó heterocicloalquilo, el cual puede encontrarse sustituido por 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C7, hidroxialquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, haloalquilo C1-C7, hidroxilo y oxo;

5  $R^3$ , se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, alcoxialquilo C1-C7, haloalquilo C1-C7,  $(CH_2)_{1,2}$ - cicloalquilo C3-C5-,  $-(CH_2)_{1,2}$ - arilo, opcionalmente sustituido por alcoxi C1-C7;

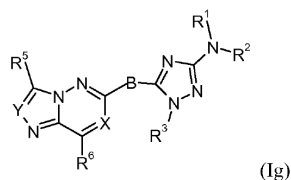
10  $R^4$  y  $R^5$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C7, haloalquilo C1-C7, hidroxialquilo C1-C7, ciano, ó  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente, forman un cicloalquilo C3 -C8;

15  $R^6$ , se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, haloalcoxi C1-C7, cicloalquilo C3 -C8, alcoxi C1-C7, hidroxilo, halógeno,  $S(O)_2$ -alquilo C1-C7,  $-C(O)NR'R''$ ,  $NR'R''$ , en donde,  $R'$  y  $R''$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, ó  $R'$  y  $R''$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterocicloalquilo, ó  $R^6$  y  $R^7$ , conjuntamente, forman un cicloalquilo C3 -C8;

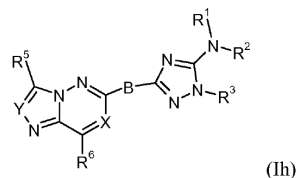
20 X, es N ó  $C-R^7$ , en donde,  $R^7$ , se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, haloalquilo C1-C7, cicloalquilo C3 -C8,  $-C(O)NR'R''$ , en donde,  $R'$  y  $R''$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y alquilo C1-C7;

Y, es N, ó  $C-R^4$ .

25 En una forma particularmente preferida de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ig).



35 En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ih).



45 En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, B, se selecciona de entre etileno, etenileno, etinileno, y metoxi.

En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde X, es  $C-R^7$  y,  $R^7$ , es hidrógeno, metilo, metoxi, ciclobutilo, ciclohexilo,  $C(O)NR'R''$ , en donde  $R'$  y  $R''$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y metilo.

50 En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde X, es N, y  $R^6$ , se selecciona de entre hidroxilo, alcoxi C1-C7, halógeno,  $NR'R''$ , en donde,  $R'$  y  $R''$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y alquilo C1-C7.

55 En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman pirrolidinilo.

En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, Y, es  $C-R^4$ .

60 En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde  $R^3$ , se selecciona de entre alquilo C1-C7, de una forma preferible, metilo.

En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde,  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman pirrolidinilo.

65



En una forma particular de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo consistente en:

- 3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 5 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-Metil-6-[(E)-2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-vinil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo  
 3-metil-6-((1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etnil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-Metil-6-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-2#H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-imidazo[1,2-#b!]piridazin-2-carbonitrilo  
 3-metil-6-(2-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 10 2-(difluorometil)-3-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2-(difluorometil)-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 (E)-8-metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol  
 15 8-metoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 4-metoxi-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina  
 5-[2-(2-Metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-3b,4,8-triaza-ciclopenta[a]indeno  
 4-cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina  
 2,3,8-trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 20 2,3,7-trimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3,7-trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(pirrolidina-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina  
 4-cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-3-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina  
 (2-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo1,2-b]piridazin-3-il)metanol  
 25 N,N,6,7-tetrametil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 3-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,-a]ftalazina  
 8-isopropoxi-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 (E)-8-isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 30 8-isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metiltio)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)imidazo[1,2-b]piridazina  
 N-isopropil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 35 N-etil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 N-etil-N,6,7-trimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 N,N-dietil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 2-cloro-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 40 2-cloro-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2-cloro-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 N,2,3-trimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida  
 N,2,3-trimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida  
 N,2,3-trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida  
 45 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-isopropil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-ciclopropil-2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 50 8-ciclobutil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-ciclobutil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-ciclopropil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 7-isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 55 2,3-dimetil-5-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 2,3-dimetil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 3,8-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3,8-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina  
 60 3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina  
 7-ciclohexil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3,6-trimetil-5-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 7-metoxi-2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3,6-trimetil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

- 3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 5 2-cloro-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-cloro-2-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[[1,2-b]piridazina  
 2-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 10 N,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida  
 N,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida  
 3-metil-5-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-1,2,4-triazol-3-il)etnil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 15 3-metil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

En otro aspecto, la presente invención, se refiere a un compuesto de la invención, para el tratamiento o la profilaxis de desórdenes o trastornos psicóticos, tales como los consistentes en la esquizofrenia, en los síntomas positivos / negativos y / o cognitivos, los cuales se encuentran asociados con la esquizofrenia, con el trastorno o desorden delucional, o el trastorno o desorden psicótico inducido por sustancias, los desórdenes o trastornos de la ansiedad, tal como el desorden o trastorno del pánico, los desórdenes o trastornos obsesivos compulsivos, el desorden o trastorno agudo de estrés o trastorno o desorden generalizado de la ansiedad, las adiciones a los fármacos, los desórdenes o trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los desórdenes o trastornos de la deficiencia de cognición, la enfermedad de Alzheimer, la demencia multiinfarto, los desórdenes o trastornos del humor, la depresión, los desórdenes o trastornos bipolares, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno o desorden de déficit de atención / hiperactividad, los trastornos o desórdenes de la atención, los trastornos o desórdenes relacionados con la diabetes, los desórdenes o trastornos relacionados con la diabetes mellitus del tipo 2, los trastornos o desórdenes neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos las malignidades hematológicas, los carcinomas de las células renales, o el cáncer de mama.

En un aspecto adicional, la presente invención, se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I), en donde, B, es alquileno C<sub>2</sub>, ó alquilenilo C<sub>2</sub>, Y, es C-R<sup>4</sup>, y X, es C-R<sup>7</sup>, procedimiento éste, el cual comprende:

- 35 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)



45 con

- b) un compuesto de la fórmula (Ja)



55 ó

- c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (F)

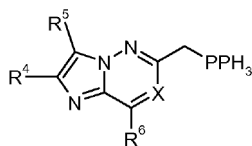


65

con

d) un compuesto de la fórmula (VI)

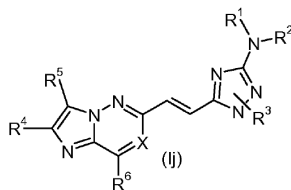
5



10

para la obtención de un compuesto de la fórmula (Ij)

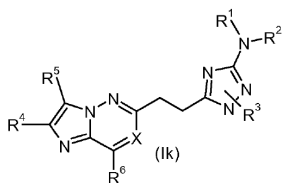
15



20

y, opcionalmente, la hidrogenación de un compuesto de la fórmula Ij, para la obtención de un compuesto de la fórmula Ik

25



30

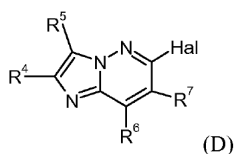
en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

En un aspecto adicional, la presente invención, se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I), en donde, B, alquileo C<sub>2</sub>, ó alquinileno C<sub>2</sub>, Y, es C-R<sup>4</sup>, y X, es C-R<sup>7</sup>, procedimiento éste, el cual comprende:

35

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (D)

40

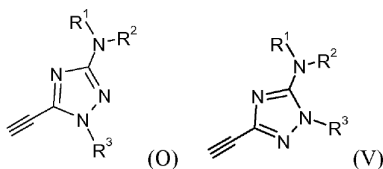


45

con

b) un compuesto e la fórmula (O) ó de la fórmula (V)

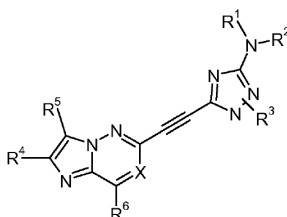
50



55

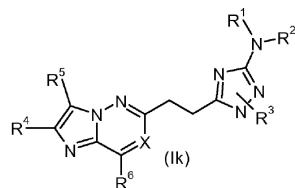
para la obtención de un compuesto de la fórmula (Im)

60



65

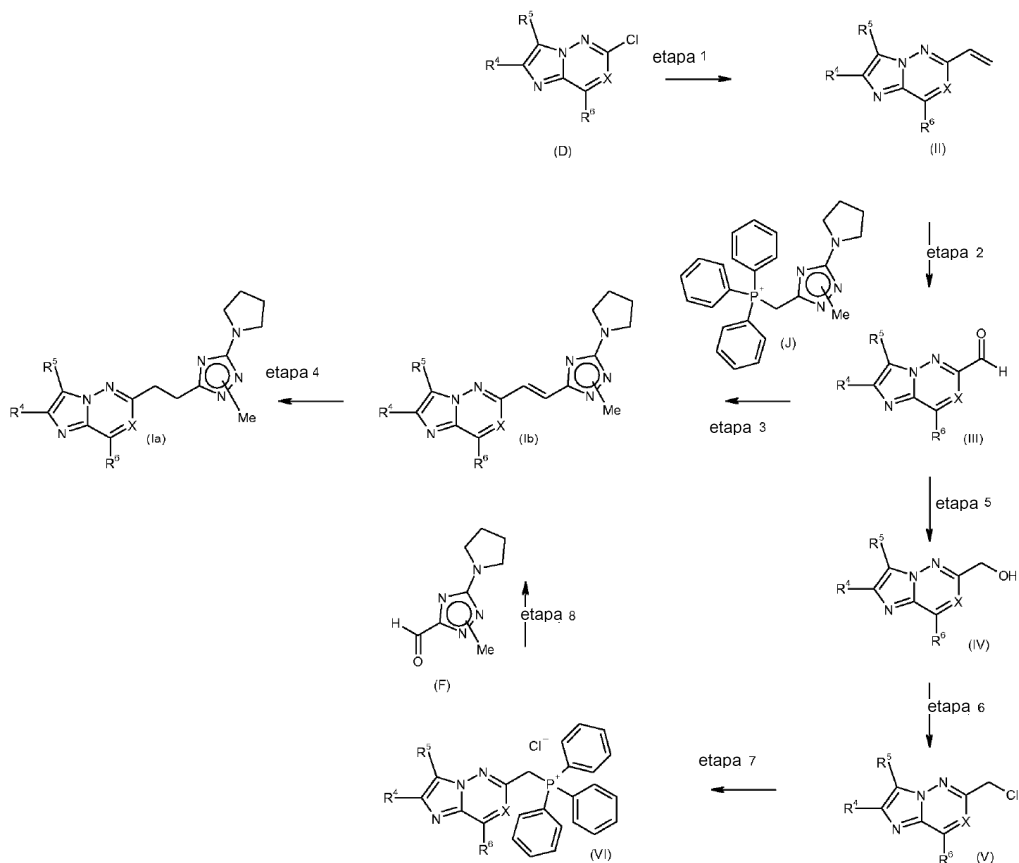
y, opcionalmente, la hidrogenación del compuesto de la fórmula (Im), para la obtención de un compuesto de la fórmula (Ik)



10 en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

15 Los compuestos de la fórmula general (Ia) y (Ib), pueden prepararse de la forma la cual se describe en el Esquema 1.



**Esquema 1**

55 Los compuestos de la fórmula (Ib), pueden prepararse mediante una reacción de Wittig, entre el aldehído (III) y la sal de Wittig (L) (etapa 3), o de una forma alternativa, entre el aldehído (I) o el aldehído (N), y la sal de Wittig (VI) (etapa 8), en presencia de una base apropiada tal como la consistente en DBU, en un disolvente, tal como el consistente en el THF, en EtOH, ó mezclas de entre éstos. Los compuestos de la fórmula (Ia), se obtienen mediante una subsiguiente hidrogenación (etapa 4), a la temperatura ambiente (en globo), mediante la utilización de un catalizador, tal como el consistente en Pd / C, en un catalizador de níquel Raney, o en un catalizador de Lindlar, en un disolvente, tal como el consistente en el EtOH ó en el MeOH (Esquema 1).

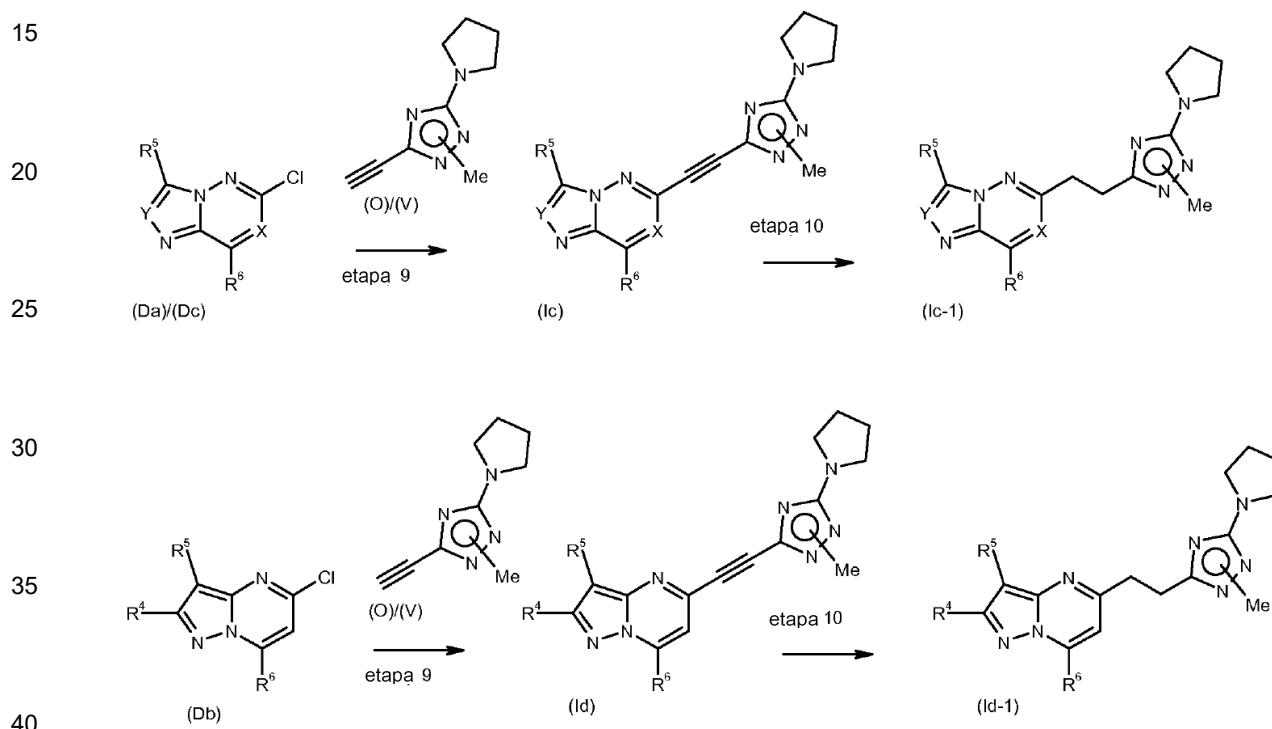
60

Los compuestos de la fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI), pueden prepararse de la forma la cual se encuentra descrita más abajo, en este documento de solicitud de patente, o bien, mediante los procedimientos los cuales son conocidos y que se encuentran descritos en la literatura correspondiente al arte especializado de la técnica, y con los que se

65

encuentran familiarizados las personas expertas en dicho arte especializado de la técnica. Los compuestos de la fórmula (Da), pueden prepararse de la forma la cual se encuentra descrita en el esquema 5, y en la parte experimental la cual se encuentra también descrita, más abajo, en la parte experimental, de este documento de solicitud de patente, así como también, mediante los procedimientos los cuales son conocidos, a raíz de la literatura correspondiente al arte especializado de la técnica. Los bloques de formación (I) y (II), pueden prepararse de la forma la cual se encuentra descrita en el Esquema 6, en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales son conocidos, a raíz de la literatura correspondiente al arte de la técnica especializada.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ic) y (Id), pueden prepararse de la forma la cual se encuentra descrita en el Esquema 2.



**Esquema 2**

Los compuestos de las fórmulas generales (Ic, Id), se obtienen mediante una reacción de Sonogashira, entre un halogenuro heteroaromático (D) y un alquino (O) / (N), mediante la utilización de una fuente de cobre, tal como Cu(I), un catalizador de paladio, tal como el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como la trietilamina, y un disolvente polar, tal como la DMF (etapas 9). Se requirieron, para completar esta reacción, una elevada temperatura y un prolongado tiempo de reacción, especialmente, cuando se procedió a utilizar cloruros, coma material de partida. Los compuestos de las fórmulas (Ic-1) (If-1), se obtuvieron mediante una subsiguiente hidrogenación (etapas 10), a la temperatura ambiente (en globo), mediante la utilización de un catalizador, tal como el consistente en un catalizador de Pd / C, ó en un catalizador de níquel Raney, en un disolvente, tal como el consistente en el EtOH ó en el MeOH.

Los compuestos de la fórmula (D), pueden prepararse tal y como se encuentra descrito en el esquema 5, y en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales se conocen, a raíz de la literatura correspondiente a este arte especializado de la técnica.

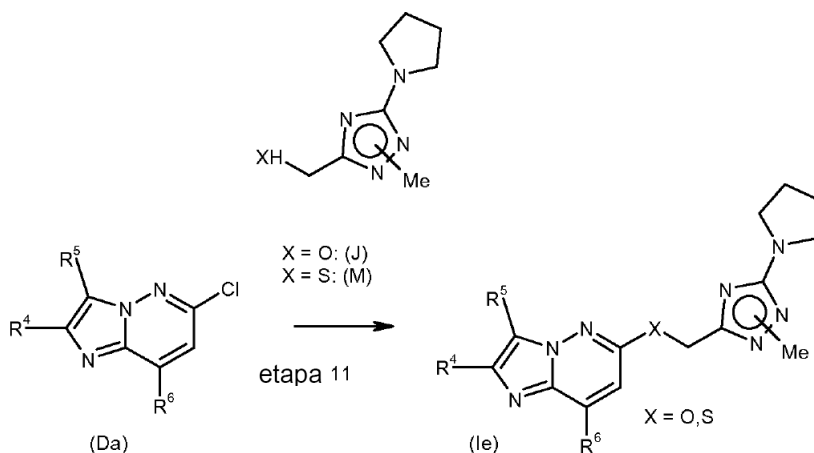
El bloque de construcción (O), puede prepararse tal y como se encuentra descrito en el esquema 6, y en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales se conocen, a raíz de la literatura correspondiente a este arte especializado de la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (Ie), pueden prepararse tal y como se encuentra descrito en el esquema 3.

5

10

15



**Esquema 3**

20

Los compuestos de la fórmula general (Ic), se obtienen mediante la reacción de un cloruro heteroaromático (Da), con un alcohol (J), o con un tiol (M), los cuales se han desprotonado previamente, mediante NaOH (etapa 11).

25

Los compuestos de la fórmula (D), pueden prepararse tal y como se encuentra descrito en el esquema 5, y en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales se conocen, a raíz de la literatura correspondiente a este arte especializado de la técnica.

30

Los bloques de construcción (J) y (M), pueden prepararse tal y como se encuentra descrito en el esquema 6, y en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales se conocen, a raíz de la literatura correspondiente a este arte especializado de la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (If), pueden prepararse tal y como se encuentra descrito en el esquema 4.

35

40

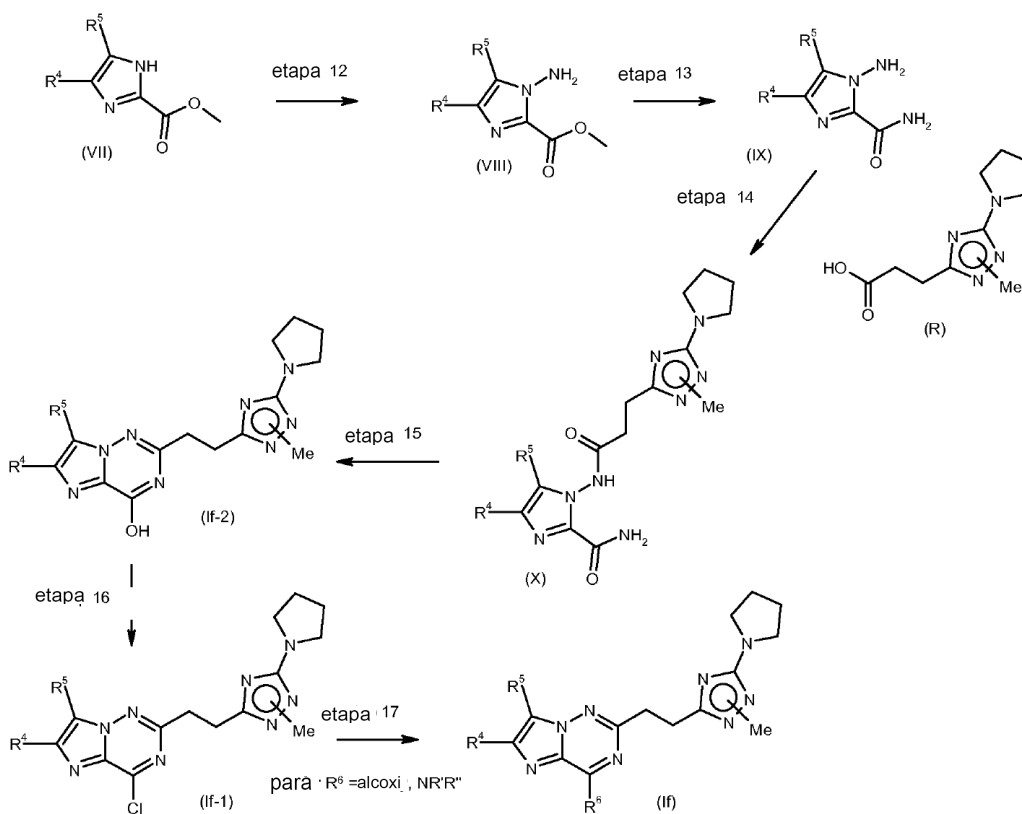
45

50

55

60

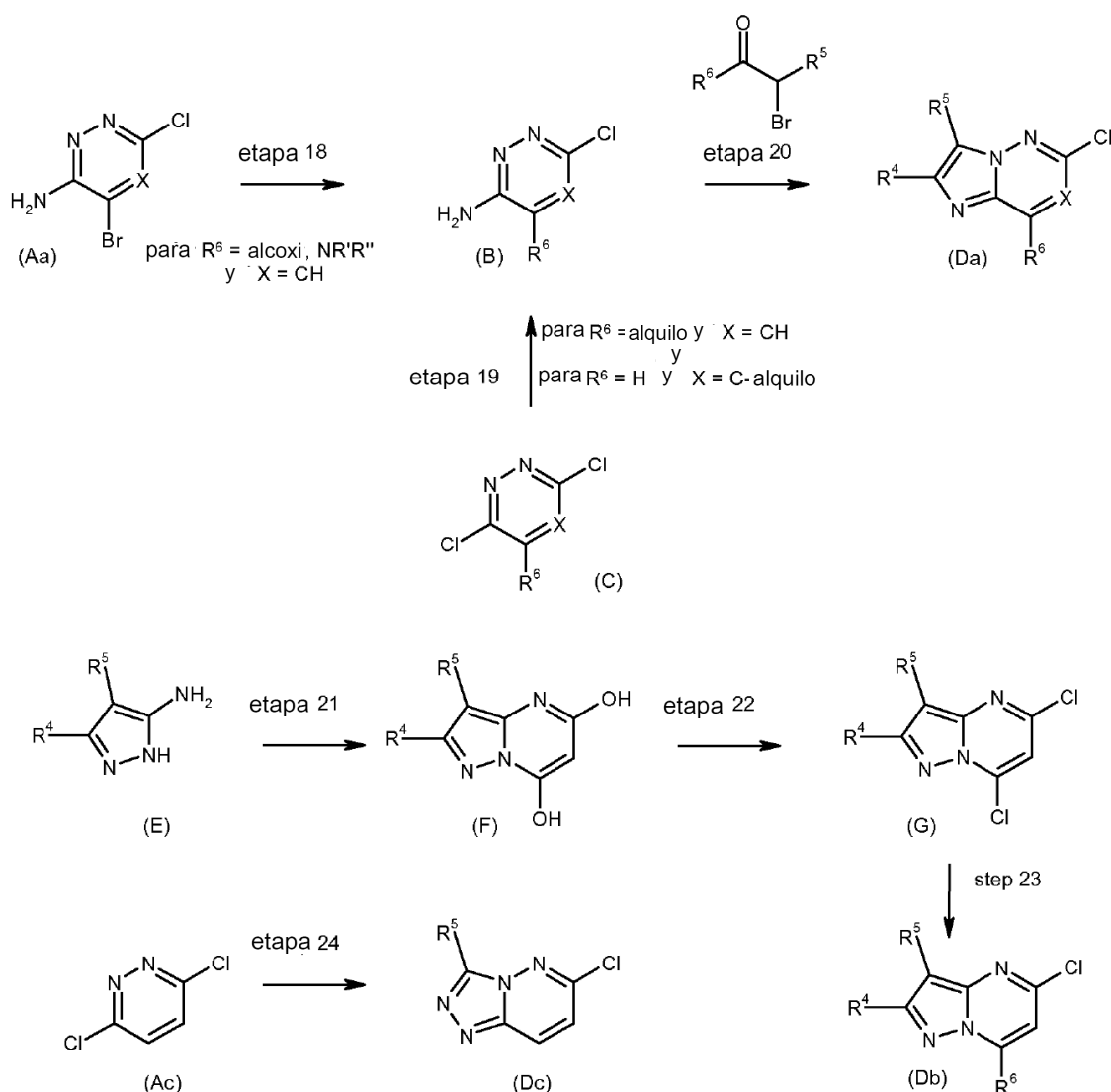
65



**Esquema 4**

Los compuestos de la fórmula (VII), son compuestos comerciales, los cuales se encuentran disponibles en el mercado, o bien, éstos pueden prepararse mediante procedimientos los cuales son bien conocidos, a raíz de la literatura correspondiente al arte especializado de la técnica. Los compuestos de la fórmula (VIII), se obtienen procediendo a una aminación con un amoníaco electrofílico, tal como la O-(difenilfosforil)hidroxilamina, en presencia de una base, tal como la consistente en la LiHMDS, en una disolvente, tal como la DMS ó el THF, ó mezclas de entre éstos (etapa 12). Los compuestos de la fórmula (IX), se preparan mediante un tratamiento con amoníaco en MeOH, a una elevada temperatura, en una autoclave (etapa 13). El acoplamiento con un ácido  $\alpha$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida, tal como el consistente en el 1,11'-carbonildiimidazol, en un disolvente, tal como el consistente en la NMP, proporcionó los compuestos de la fórmula (X) (etapa 14), los cuales se catalizaran, a continuación, para proporcionar los compuestos de la fórmula (Ie-2), en presencia de una base, tal como la consistente en el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , en un disolvente polar, tal como el EtOH, agua, o mezclas de entre éstos (etapa 15). Los correspondientes cloruros (If-1), pueden prepararse mediante un tratamiento con  $\text{POCl}_3$  (etapa 16). El subsiguiente tratamiento con un alcoholato, o con un exceso de una amina, en un disolvente polar, proporciona los compuestos de la fórmula (If) (etapa 17).

Los compuestos intermediarios 0de la fórmula general (Da), pueden prepararse tal y como se encuentra descrito en el esquema 5.



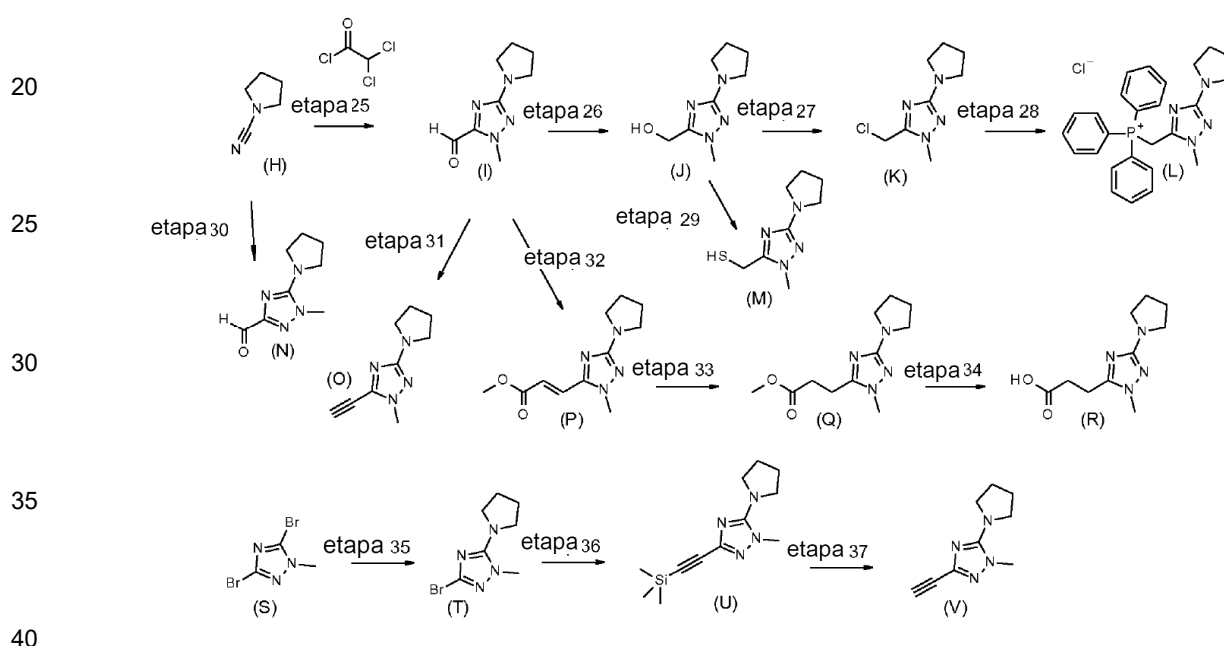
**Esquema 5**

El material de partida (Aa), el cual se trata de un producto comercial, disponible en el mercado, se trata con un alcoholato ó con un exceso de una amina, en un disolvente polar, para proporcionar los intermediarios (B)(etapa 1). Los intermediarios de la fórmula (B), pueden también obtenerse, así mismo, mediante la reacción de los materiales

de partida de la fórmula (C), en amoníaco acuoso concentrado, a unas elevadas temperaturas. De una forma alternativa, puede procederse a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (C), con carbamato de tert.-butilo, en presencia de catalizador de paladio, tal como el consistente en el Pd[III](OAc)<sub>2</sub>, un ligando, tal como el consistente en el Xantphos, una base, tal como el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente, tal como el consistente en el dioxano. El grupo Boc, puede escindirse, subsiguientemente, mediante un tratamiento con un ácido, tal como por ejemplo, HCl 4N en dioxano. Los regioisómeros, pueden separarse, de una forma general, mediante cromatografía en gel de sílice.

Los intermediarios de la fórmula general (Da), se obtienen mediante la reacción de (B), con una α-halocetona, en un disolvente polar, tal como el EtOH, dioxano, o acetonitrilo, de una forma opcional, en presencia de una base, tal como la consistente en la NHCO<sub>3</sub> (etapa 20). Un intermediario de la fórmula (Db), puede prepararse en concordancia con los procedimientos los cuales se encuentran descritos en la publicación de patente internacional WO 2006 / 128 692 (etapa 21 – 23). Un intermediario de la fórmula (Dc), puede prepararse en concordancia con el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 2011 / 080 510 (etapa 24).

Otros precursores e intermediarios, pueden prepararse de la forma la cual se encuentra descrita en el esquema 6.



**Esquema 6**

Los aldehídos (I) y (N), se preparan de la forma la cual se encuentra descrita en los procedimientos experimentales los cuales se describen abajo, a continuación (etapas 25 y 30).

El aldehído (I), puede convertirse en un alcohol (J), un derivado de clorometilo (K) y una sal de Wittig (L), de la forma la cual se encuentra descrita en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales se conocen, a raíz de la literatura correspondiente a este arte especializado de la técnica y con los que están familiarizados las personas expertas en dicho arte especializado de la técnica (etapas 26 – 28). El alcohol (J), pueden convertirse en el correspondiente tiol (M) (etapa 29). El aldehído (I), puede también convertirse en acetileno (O), mediante la utilización de un reactivo de Bestmann – Ohira, 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo, en presencia de una base, tal como la consistente en el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente, tal como el consistente en el MeOH (etapa 31). El aldehído (I), se convierte, de una forma adicional, en ésteres (P) y (Q), y en ácido (R), de la forma la cual se encuentra descrita en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales se conocen, a raíz de la literatura correspondiente a este arte especializado de la técnica (etapas 32 – 34). El bloque de construcción, de acetileno (V), se obtiene a partir del derivado de dibromopirazol (S), de la forma la cual se encuentra descrita en la parte experimental, la cual se facilita más abajo, en este documento de solicitud de patente, así como mediante los procedimientos los cuales se conocen, a raíz de la literatura correspondiente a este arte especializado de la técnica.



COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

Otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos, los cuales contienen los compuestos de la presente invención, y un portador o soporte, diluyente o excipiente, los cuales sean terapéuticamente inertes, así como también, procedimientos para el uso de los compuestos de la invención, para preparar tales tipos de composiciones y de medicamentos.

En un ejemplo, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la fórmula (I), pueden formularse procediendo a mezclar, a la temperatura ambiente y a un valor pH apropiado, y al deseado grado de pureza, con portadores o soportes los cuales sean fisiológicamente aceptables, a saber, portadores o soportes los cuales no sean tóxicos para los destinatarios, a las dosificaciones y concentraciones la cuales se empleen en una forma de administración galénica. El valor pH de la formulación, dependerá, principalmente, del uso particular y de la concentración del compuesto, pero, de una forma preferible, éste será el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre un valor pH de 3, y un valor pH de 8. En un ejemplo, en concordancia con la presente invención, un compuesto de la fórmula (I), se formula en un tampón acetato, a un valor pH de 5. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la fórmula (I), son estériles. Los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden almacenarse, por ejemplo, como una composición en estado sólido, como una formulación liofilizada, o como una solución acuosa.

Las composiciones, en concordancia con la presente invención, se administran de una forma consistente en la buena forma práctica. Los factores a tener en cuenta, para la consideración, en este contexto, incluyen al trastorno o desorden en particular el cual se esté tratando, el mamífero en particular, el cual se esté tratando, de la condición clínica del paciente individual, de la causa del desorden o trastorno, el sitio de suministro del agente, del procedimiento de administración, del programa de administración, y de otros factores, los cuales son conocidos por parte de los médicos practicantes. La "cantidad efectiva", del compuesto a ser administrado, se regirá mediante tales tipos de consideraciones, y la cantidad mínima necesaria, para inhibir la PDE10 y cAMP, y para controlar la trayectoria de señalización de la cAMP. Así, por ejemplo, tal tipo de cantidad, será la correspondiente a una cantidad inferior a la cantidad la cual es tóxica, para las células normales, o para el mamífero, en su conjunto.

En un ejemplo, en concordancia con la presente invención, la cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la invención, el cual se administre de una forma parenteral, será, por dosis, la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes, los cuales se encuentran situados entre los aproximadamente 0,01 – 100 mg /kg, del peso del paciente, por día, y de una forma alternativa, la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes, los cuales van desde los aproximadamente 0,1 mg / kg, hasta los aproximadamente 20 mg / kg, del peso del paciente, por día, siendo, la dosis inicial típica del compuesto, utilizada, la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes, los cuales van desde los aproximadamente 0,3 mg / kg, hasta los aproximadamente 15 mg / kg /día. En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, las formas de dosificación oral, tal como las consistentes en la tabletas o en las cápsulas, contienen, de una forma preferible, una cantidad comprendida dentro de unos márgenes, los cuales se encuentran situados entre los aproximadamente 25 – 100 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse mediante cualesquiera medios los cuales sean apropiados, incluyendo a la vía oral, a la vía oral (incluyendo a la vía bucal y la vía sublingual), a la vía rectal, a la vía vaginal, a la vía transdérmica, a la vía parenteral, a la vía subcutánea, a la vía intraperitoneal, a la vía intrapulmonar, a la vía intradérmica, a la vía intratecal, y por vía epidural y por vía intranasal y, en el caso en el que así, se desee, para el tratamiento local, éste puede administrarse de una forma intralesional. Las infusiones parenterales, incluyen a la administración intramuscular, a la administración intravenosa, a la administración intraarterial, a la administración intraperitoneal, o a la administración subcutánea.

Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en cualquier forma conveniente de administración, tal como, por ejemplo, en forma de tabletas, en forma de materias en polvo, en forma de cápsulas, en forma de soluciones, en forma dispersiones, en forma de suspensiones, en forma de jarabes, en forma de proyecciones por pulverización (spray), en forma de supositorios, en forma de geles, en forma de parches, etc. Tales tipos de composiciones, pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, tales como, por ejemplo, diluyentes, portadores o soportes, modificadores del valor pH, edulcorantes, agentes de carga, y otros agentes activos.

Una formulación típica, es la que se prepara procediendo a mezclar un compuesto de la presente invención, y un portador o soporte, o excipiente. Los portadores o soportes y excipientes, los cuales son apropiados, son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos se encuentran descritos, por ejemplo, por parte de Ansel, Howard C., et al., en Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, - Formas de dosificación de productos farmacéuticos y sistemas de suministro -. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; por parte de Gennaro, Alfonso R., et al. Remington, en: The Science y Practice of Pharmacy, - La ciencia y la práctica de la farmacia -. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y por parte de Rowe, Raymond C. en Handbook of Pharmaceutical Excipients -, Manual de los excipientes farmacéuticos -.

Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones, pueden también incluir, así mismo, uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos o surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacitantes, deslizantes o glidantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, diluyentes, y otros aditivos los cuales son conocidos, para proporcionar una presentación elegante del fármaco (a saber, un compuesto de la presente invención, o un composición farmacéutica de éste), o auxiliar, en la fabricación del producto farmacéutico (a saber, medicamento).

Un ejemplo de un forma de dosificación oral apropiada, es una tableta, la cual contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, ó 500 mg, en el compuesto de la invención, compuesto mediante aproximadamente 90 – 30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 4 – 40 mg de croscamelosa sódica, aproximadamente 5 – 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1 – 10 mg de estearato magnésico. En primer lugar, los ingredientes en polvo, se mezclan conjuntamente y, a continuación, éstos se mezclan con el PVC. La composición resultante, puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato magnésico, y comprimirse, en la forma de una tableta, mediante la utilización de un equipo convencional. Un ejemplo de una formulación de un aerosol, puede prepararse procediendo a disolver el compuesto de la invención, por ejemplo, en una cantidad correspondiente a 5 – 400 mg de éste, en una solución tampón apropiada, tal como, por ejemplo, un tampón fosfato, añadiendo un tonificante, al como, por ejemplo, una sal de cloruro sódico, en caso deseado. La solución, puede filtrarse, tal como, por ejemplo, mediante la utilización de un filtro de 0,2 micrómetros, con objeto de eliminar las impurezas y Iso contaminantes.

Así, por lo tanto, una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de éste. Una forma adicional de presentación, en concordancia con la presente invención, incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, o sal farmacéuticamente aceptable de éste, conjuntamente con un portador o soporte, o excipiente, farmacéuticamente aceptable.

Se procedió a llevar a cabo un ensayo de la PDE10A humana, de longitud total, en placas de microtitulación de 96 pozos. La mezcla de reacción, correspondiente a una cantidad de 50 µl, contenía 20 mM HEPES pH = 7,5 / 10 mM MgCl<sub>2</sub> / 0,05 mg /ml BSA (Sigma cat. # A-7906), 50 nM cGMP (Sigma, cat. # G6129) y 50 nM [3H]-cGMP (GE Healthcare, cat. # TRK392 S.A. 13,2Ci / mmol), 3,75 ng / pozo de enzima PDE10A (Enzo Life Science, Lausen, Suiza, cat # SE-534) con un compuesto específico de ensayo, o sin ningún compuesto específico de ensayo. Se procedió a utilizar una amplia gama de concentraciones de un inhibidor potencial, con objeto de generar datos para calcular la concentración del inhibidor, dando ello como resultado un porcentaje del 50 % del efecto (tal como, por ejemplo, un valor de IC<sub>50</sub> de concentración del análisis de competencia, que inhibe la actividad PDE10A, en un porcentaje del 50 %). Se procedió a someter a test de ensayo, la actividad no específica, sin la enzima. La reacción, se inició mediante la adición de la solución del sustrato (cGMP y [3H]-cGMP), y se permitió que ésta progresara, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se terminó, mediante la adición de 25 µl de perlas de centilleo YSi-SPA (GE Healthcare, cat. # RPNQ0150) en una solución de sulfato de zinc, 18 mM (reactivo de interrupción por extinción). Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo agitación, la placa, se centrifugó, durante un transcurso de tiempo de un minuto, a 170 g, con objeto de permitir que, las perlas, sedimenten. A continuación, se procedió a medir las cuentas reactivas, en una placa lectora de centilleo, del tipo "Perkin Elmer Top-Count Scintillation plate reader".

Los compuestos en concordancia con la fórmula (I), tienen un valor de IC<sub>50</sub>, inferior a 10 µM, teniendo éstos, de una forma específica, un valor de IC<sub>50</sub>, inferior a 5 µM, y teniendo éstos, de una forma todavía más específica, un valor de IC<sub>50</sub>, inferior a 1µM. La tabla la cual se facilita abajo, a continuación, muestra los datos para algunos ejemplos.

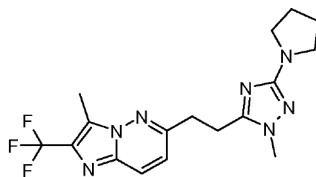
Ejemplo	Inhibición de la PDE10A IC <sub>50</sub> [µM]	Ejemplo	Inhibición de la PDE10A IC <sub>50</sub> [µM]
1	0.012	37	0.338
2	0.011	38	0.00133
3	0.005	39	1.400
4	0.004	40	0.001
5	0.021	41	0.002
6	0.019	42	0.011
7	0.005	43	0.165

## Continuación tabla

Ejemplo	Inhibición de la PDE10A IC50 [μM]	Ejemplo	Inhibición de la PDE10A IC50 [μM]
8	0.008	44	0.001
9	0.001	45	0.009
10	0.002	46	0.001
11	0.225	47	0.0009
12	0.003	48	0.0023
13	0.002	49	0.0029
14	0.041	50	0.0026
15	0.004	51	0.0006
16	0.002	52	0.0026
17	0.001	53	0.0021
18	0.195	54	0.0016
19	0.005	55	0.0168
20	0.011	56	0.0382
21	0.194	57	0.5337
22	0.002	58	0.0198
23	0.290	59	0.0066
24	0.006	60	0.0027
25	0.001	61	0.076
26	0.000493	62	0.003
27	0.003	63	0.0094
28	0.568	64	0.0055
29	0.005	65	0.0025
30	0.098	66	0.0145
31	0.003	67	0.0102
32	0.006	68	0.1462
33	0.041	69	0.0021
34	0.005	70	0.0137
35	0.00141	71	0.0087
36	0.056	72	0.0329

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1: 3-Metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]-piridazina**



Etapa 1: 6-Yodo-3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

Se procedió a calentar una mezcla de 6-yodopiridazin-3-amina (CAS 187973-60-0; 2 g, 9,05 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluorobutan-2-ona (2,41 g, 11,8 mmol) en etanol (40 ml), bajo una atmósfera de argón, a una temperatura de 85 °C. Se continuó con el régimen de agitación, de la mezcla agitada, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución, de color pardo, se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se concentró, para

dejar una pasta pegajosa, de color pardo anaranjado. Ésta última, se trituró, en una mezcla de una mezcla de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % y EtOH. La suspensión se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. El producto, se recolectó mediante filtrado, éste se lavó con H<sub>2</sub>O y a continuación, con ciclohexano, y éste se secó, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,04 g, 35%) como un sólido, de color pardo.

MS: M = 328,0 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 3-Metil-2-(trifluorometil)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazina

A una solución agitada de 6-yodo-3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (1,03g, 3,15 mmol), a la temperatura ambiente, en DMF (20 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadieron tributil(vinil)estannano (1,05 g, 3,31 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (182 mg, 157 µmol). La mezcla, se desgasificó, y ésta se recargó con argón, antes de que ésta se calentara, a una temperatura de 120 °C. Se continuó con el régimen de agitación a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. A continuación, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente, el material insoluble, se separó mediante filtrado, y éste se lavó con 20 ml de EtOAc. A continuación, el filtrado, se lavó con H<sub>2</sub>O. Subsiguientemente, la fase acuosa, se reextrajo con EtOAc. Después, los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía de columna, sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe (541 mg, 76%), como un sólido de color naranja.

MS: M = 228,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: 3-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído

A una mezcla de 3-metil-2-(trifluorometil)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazina (535mg, 2,35 mmol) y óxido de osmio (VIII) (solución en H<sub>2</sub>O, al 4 %; 748 mg, 118 µmol) a la temperatura ambiente, en acetona (15 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (solución en H<sub>2</sub>O, al 50 %; 828 mg, 746 µl). A continuación, la mezcla (solución de una ligera tonalidad de color amarillo claro), se calentó, a una temperatura de 46°C, y se continuó con el régimen de agitación a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Subsiguientemente, el disolvente, se eliminó, en el rotavapor, y el residuo, de una tonalidad de color oscura, se recogió en THF (20 ml) y agua (5 ml). Se procedió a continuación, a añadir peryodato de sodio (1,01 g, 4,71 mmol) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 46 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Durante dicho transcurso de tiempo, la mezcla, se convirtió, lentamente, en una suspensión de compacta de tonalidad de color amarillo. La mezcla se enfrió, a continuación, a la temperatura ambiente y ésta se extinguió, interrumpiéndola, mediante la adición de un solución acuosa al 10 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 ml), y después, ésta se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (164 mg, 30%), como un sólido de tonalidad de color amarillo claro.

MS: M = 230,3 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 4: (3-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol

A una solución agitada de 3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído (155 mg, 676 µmol), a la temperatura ambiente, en metanol (3 ml) y diclorometano (3 ml), se le añadió borohidruro de sodio (51,2 mg, 1,35 mmol), en una porción. La mezcla, cambió inmediatamente de color, desde una tonalidad de color amarillo, a una tonalidad incolora. El régimen de agitación a la temperatura ambiente, se continuó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y 15 minutos. La mezcla, se diluyó, a continuación, con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y ésta se lavó con H<sub>2</sub>O. A continuación, la fase acuosa, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para dejar el compuesto del epígrafe (155 mg, 99%), como un sólido de color blanco.

MS: M = 232,4 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 5: 6-(Clorometil)-3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución y enfriada (a una temperatura de 0 °C) de (3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol (150mg, 649 mmol) en diclorometano (5 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de tionilo (154 mg, 94,1 µl) en diclorometano (2 ml). Una vez se hubo completado el

proceso de adición, se procedió a retirar el baño de hielo, y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos. A continuación, la mezcla se concentró, para dejar el compuesto del epígrafe (161 mg, 99%) como un sólido de aspecto blanquecino.

5 MS: M = 250,3 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 6: Cloruro de (3-metil-2-trifluorometil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-trifenilfosfonio

10 Se procedió a calentar una mezcla de 6-(clorometil)-3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (155 mg, 621 μmol) y trifenilfosfina (163 mg, 621 μmol) en etanol (5 ml) y THF (5 ml), bajo una atmósfera de argón, a una temperatura de 70 °C, y se continuó con el régimen de agitación, a esta temperatura, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla (consistente en una solución clara, incolora) se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se concentró, para dejar el compuesto del epígrafe (298 mg, con contenido del aproximadamente un 50%, de una impureza no identificada), como un sólido de aspecto blanquecino.

15 MS: M = 476,4 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 7: 1-Metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído

20 Se procedió a añadir, a un compuesto agitado y enfriado (a una temperatura de 0 °C), de pirrolidin-1-carbonitrilo (5 g, 5,24 ml, 52,0 mmol), de le añadió, bajo una atmósfera de argón y mediante procedimiento de goteo, 2,2- cloruro de dicloroacetilo (7,67 g, 5,00 ml, 52,0 mmol). Se procedió, a continuación, a retirar el baño de hielo, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos. Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano (30 ml), se enfrió en un baño de hielo, y ésta, se trató con N-

25 etildiisopropilamina (6,72 g, 9,08 ml, 52,0 mmol) (mediante una adición por procedimiento de goteo, con lo cual, el color de la mezcla, cambió, desde un color amarillo, hasta un color pardo, de aspecto rojizo). Se procedió, a continuación, a añadir 1-metilhidrazin-carboxilato de tert.-butilo (9,88 g, 10,0 ml, 67,6 mmol), mediante procedimiento de goteo. Después de ello, la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, la mezcla, se enfrió, a una temperatura de 0 °C, y de una forma cuidadosa, ésta

30 se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (35,6 g, 24,0 ml, 312 mmol), y subsiguientemente, ésta se calentó de nuevo, a una temperatura de 55 °C, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos. Después, la mezcla se enfrió, a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a añadir más ácido 2,2-trifluoroacético ácido (35,6 g, 24,0 ml, 312 mmol), la mezcla, se calentó, otra vez, a una temperatura de 55 °C, y se continuó con el régimen de agitación, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la solución clara de color pardo,

35 se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta se concentró, para dejar un aceite de color pardo, el cual se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y éste se lavó con una solución acuosa, saturada, de NH<sub>4</sub>Cl. Después de ello, se procedió a secar la fase orgánica, sobre MgSO<sub>4</sub>, y ésta se filtró y se concentró, para dejar el crudo 5-diclorometil-1-metil-3-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,4]triazol, como un aceite de color pardo.

40 El residuo, se recogió en dioxano (50 ml) y se añadió, de una forma cuidadosa Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, saturado (100 ml). La suspensión resultante, de una tonalidad de color naranja, se calentó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Durante dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se convirtió en una solución clara. A continuación, ésta se enfrió, a la temperatura ambiente. A después de la adición de H<sub>2</sub>O, la mezcla se extrajo con EtOAc. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, éstos se filtraron, y

45 se concentraron, para proporcionar el 1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído crudo, como un sólido de aspecto pegajoso, de color pardo, el cual se disolvió en éter dietílico (400 ml) y, a continuación, éste se trató con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 g) y solución acuosa de NaHSO<sub>3</sub> al 40 % (8 ml). Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, y éste se lavó con Et<sub>2</sub>O. A continuación, el sólido, se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (200 ml).

50 Subsiguientemente, la mezcla bifásica se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. A continuación, las capas se separaron. La fase acuosa, se reextrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, y éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para dejar el compuesto del epígrafe (5,55 g, 59 %) como un sólido de color amarillo.

55 MS: M = 181,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 8: (E)-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazina

60 A una suspensión agitada de cloruro de ((3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metil)-trifenilfosfonio (290 mg, 283 μmol) a la temperatura ambiente, en THF (10 ml) bajo una atmósfera de argón, se le añadieron DBU (108 mg, 106 μl, 708 mmol) y 1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (51,0 mg, 283 μmol). Se procedió, a continuación, a agitar la mezcla, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, ésta se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, proporcionando, con ello, el

65 compuesto del epígrafe (94 mg, 85%) como un sólido de color amarillo.

MS: M = 378,3 (M+H)<sup>+</sup>

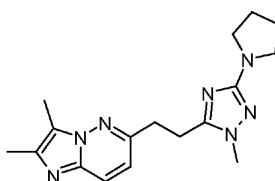
Etapa 9: 3-Metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazina

5 A una solución de color amarillo, agitada, de (E)-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazina (90mg, 238 mmol) a la temperatura ambiente, en etanol, bajo una atmósfera de argón, se le añadió un catalizador de níquel Raney (1 pequeña espátula de una suspensión en agua, al 50 %). A continuación, la mezcla se desgasificó, y subsiguientemente, ésta se enjuagó con hidrógeno. Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente. A continuación, el catalizador se separó mediante filtrado, y se procedió a lavarlo con etanol. Después de ello, el filtrado, se concentró. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, proporcionando el compuesto del epígrafe (78 mg, 86%) como un sólido de color blanco, de aspecto gomoso o pegajoso.

15 MS: M = 380,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 2: 2,3-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-imidazo [1,2-b] piridazina**

20



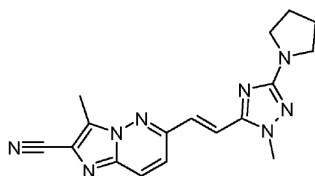
25

De una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se han descrito en el ejemplo 1, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, mediante la utilización de la 3-bromo-2-butanona, en la primera etapa. El compuesto, se obtuvo como sólido de aspecto blanquecino.

30 MS: M = 326,4 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 3: 3-Metil-6-[(E)-2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-vinil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo**

35



40

Etapa 1: Éster metílico del ácido 6-cloro-3-metil-imidazo [1, 2-b] piridazin-2-carboxílico

45 A una solución de 6-cloro-piridazin-3-ilamina (6 g, 46,3 mmol) en 1, 2-dimetoxietano (300 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, éster metílico del ácido 3-bromo-2-oxo-butírico (10,85 g, 55,6 mmol) a una temperatura de 25 °C. La mezcla de reacción se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y, a continuación, ésta se enfrió a una temperatura de 25 °C, y se concentró, mediante la acción del vacío. El producto crudo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de EtOAc / hexano, en un factor de relación del 40 %, como eluyente, para la consecución del compuesto del epígrafe (5 g, 48 %) como un sólido, de una tonalidad de color blanquecina.

50

LC-MS (ESI): 226,2

Etapa 2: Amida del ácido 6-cloro-3-metil-imidazo [1, 2-b] piridazin-2-carboxílico

55

A una solución de 6-cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico éster metílico del ácido (1,5 g, 6,7 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en un tubo sellado, se le añadió amoníaco acuoso (28 %; 100 ml), y la masa de reacción, se agitó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 10 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se diluyó con agua (50 ml) y ésta se extrajo con EtOAc. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se lavaron con agua y salmuera, y éstos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron. Después, el producto crudo, se purificó, mediante proceso de trituración, con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexano, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,7 g, 50 %), como un sólido de color amarillo pálido.

60

LC-MS (ESI): 212,2

65

## Etapa 3: 6-Cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo

A una solución de amida del ácido 6-cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico (1,65 g, 7,8 mmol) en piridina (4,8ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,65 ml, 11,8 mmol) a una temperatura de 10 °C, y la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 10 °C seguido de un transcurso de tiempo adicional de otros 30 minutos, a una temperatura de 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción, se diluyó con agua (5 ml), y ésta se acidificó (pH 1 a 2), con HCl acuoso (3 N). El precipitado sólido resultante, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,3 g, 86%) como un sólido de color blanco.

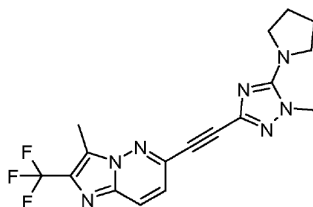
LC-MS (ESI): 193,0

## Etapa 4: 3-Metil-6-[(E)-2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-vinil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo

Se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir del 6-cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo, en concordancia con los procedimientos descritos en las etapas 2 - 8 del ejemplo 1. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 335,4 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 4: 3-Metil-6-((1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etnil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]-piridazina**



## Etapa 1: 3-Bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol

A una solución agitada de 3,5-dibromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (CAS 23579-79-5; 1 g, 4,15 mmol) a la temperatura ambiente, en DMF (15 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió pirrolidina (310 mg, 360 µl, 4,36 mmol). La mezcla se calentó, a una temperatura de 125 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 día. A continuación, la mezcla se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O. Subsiguientemente, la fase acuosa, se reextrajo con EtOAc. Después, los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. Después, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (451 mg, 44 %) como un aceite de color pardo,

MS: M = 231,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 2: 1-Metil-5-(pirrolidin-1-il)-3-((trimetilsilil)etnil)-1H-1,2,4-triazol

A una solución agitada de 3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol (0,43 g, 1,73 mmol) y etniltrimetilsilano (212 mg, 452 µl, 2,16 mmol) a la temperatura ambiente, en DMF (5 ml) bajo una atmósfera de argón, se le añadieron trietilamina (350 mg, 480 ml, 3,46 mmol), yoduro de cobre (I) (16,5 mg, 86,5 µmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (60,7 mg, 86,5 µmol). A continuación, la mezcla de reacción, se evacuó, y ésta se enjuagó con argón, antes de que ésta se calentara, a una temperatura de 120 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 día. Subsiguientemente, la mezcla, de una tonalidad de color pardo oscuro, se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O. Después, la fase acuosa, se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, y éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1 como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (91 mg, 21 %) como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 249,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 3: 3-Etnil-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol

A una solución en régimen de agitación, y enfriada (0 °C) de 1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-3-((trimetilsilil)etnil)-1H-1,2,4-triazol (88mg, 354 mmol) en THF (5 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió un solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (709 µl, 709 mmol). Se procedió, a continuación, a continuar con el régimen de agitación, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se concentró. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la

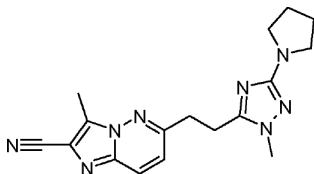
utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1 como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (40 mg, 64 %) como un sólido, de color pardo.

Etapa 4: 3-Metil-6-((1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución agitada de 6-yodo-3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (la cual se encuentra descrita en el ejemplo 1, etapa 1; 70 mg, 214  $\mu$ mol) y 3-etinil-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol (40mg, 227 mmol) a la temperatura ambiente, en DMF (3 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadieron trietilamina (43,3 mg, 57,0  $\mu$ l, 428 mmol), yoduro de cobre (I) (2,04 mg, 10,7  $\mu$ mol) y ) cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,51 mg, 10,7  $\mu$ mol). A continuación, la mezcla, se desgasificó, y ésta se enjuagó con argón, antes de que ésta se calentara, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 día. Después, la mezcla, de una tonalidad de color pardo oscuro, se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. A continuación, la fase acuosa, se reextrajo con EtOAc. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (52 mg, 61%), como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 376,4 (M+H)<sup>+</sup>

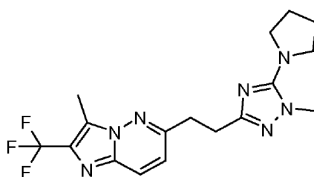
**Ejemplo 5: 3-Metil-6-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo**



Se procedió a hidrogenar una solución de (E)-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo (21,5 mg, 64,3 mmol), en presencia de un catalizador de Lindlar (5 mg, 47,0  $\mu$ mol) en etanol (3 ml) durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El catalizador, se separó, a continuación, mediante filtrado, y éste se lavó con EtOH. El disolvente, se evaporó. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (1 mg, 5%), como un sólido de tonalidad de color amarillo claro.

MS: M = 337,4 (M+H)<sup>+</sup>

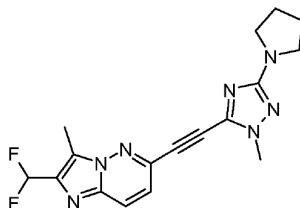
**Ejemplo 6: 3-Metil-6-(2-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina**



A una solución agitada de 3-metil-6-((1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (ejemplo 4; 49 mg, 123  $\mu$ mol), a la temperatura ambiente, en etanol (3 ml) y diclorometano (3,00 ml) bajo atmósfera de argón se le añadió un catalizador de níquel Raney (suspensión en agua, al 50 % (1 pequeña espátula). A continuación, se procedió a desgasificar la suspensión, de una tonalidad de color negra, y ésta se enjuagó con H<sub>2</sub>. Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El catalizador se separó, a continuación, mediante filtrado, y éste se lavó con etanol. Después, el filtrado, se concentró. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un factor de relación de 9 : 1 como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (28 mg, 60%), como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 380,5 (M+H)<sup>+</sup>



**Ejemplo 7: 2-(Difluorometil)-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina****Etapa 1: Ácido 6-cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico**

A una solución de éster metílico del ácido 6-cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico (el cual se encuentra descrito en la etapa 1 del ejemplo 3; 200 mg, 0,9 mmol) en THF (7 ml) se añadió una solución de hidróxido litio monohidratado (112 mg, 2,7 mmol) en agua (3ml) a una temperatura de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Subsiguientemente, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. Después, el material crudo resultante, se diluyó con agua, y éste se lavó con EtOAc. A continuación, la fase acuosa, se acidificó (a un valor de pH 5) con una solución acuosa de HCl (1N), a una temperatura de 0 °C y ésta se extrajo con EtOAc. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y éstos se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (150 mg, 80 %) como un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): 212,0

**Etapa 2: (6-Cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-metanol**

A una solución de ácido 6-cloro-3-metil-imidazo [1, 2-b] piridazin-2-carboxílico (2 g, 9,5 mmol) en THF (80 ml), se le añadieron n-metilmorfolina (recientemente destilada; 3,1 ml, 28,4 mmol) y, - mediante procedimiento de goteo, - cloroformiato de isobutilo (6,2 ml, 47,4 mmol) en THF (20ml), bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después, a esta mezcla, se le añadió NaBH<sub>4</sub> (2 equivalentes) se añadió y se procedió a agitar a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Subsiguientemente, se procedió a añadir un lote fresco de NaBH<sub>4</sub> (1equivalente), a la mezcla, y se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo adicional de otras 3 horas. A continuación, la masa de reacción, se diluyó, mediante procedimiento de goteo, con agua enfriada en hielo (10 ml) y ésta se extrajo con EtOAc. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera y, éstos, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se evaporaron, mediante la acción del vacío. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 3 %, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (300 mg, 16%) como un sólido, de una tonalidad de color blanquecina.

LC-MS (ESI): 198,0

**Etapa 3: 6-Cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído**

A una solución agitada de (6-cloro-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-metanol (277mg, 1,4 mmol), a la temperatura ambiente, en cloroformo, bajo una atmósfera de argón, se le añadió óxido de manganeso (IV) (609 mg, 7,01 mmol). A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 60 °C durante el transcurso de toda la noche, y después, ésta se enfrió, a la temperatura ambiente, y se filtró. Subsiguientemente, el filtrado, se concentró. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (219 mg, 80%), como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 196,1 (M+H)<sup>+</sup>**Etapa 4: 6-Cloro-2-(difluorometil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina**

A una solución agitada de 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbaldehído (210 mg, 1,1 mmol) a la temperatura ambiente, en diclorometano (10 ml), bajo una atmósfera de argón se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (652 mg, 535 µl, 4,1 mmol,) en una porción. A continuación la mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 día. Después, ésta se vertió en 20 ml de KHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 %. Subsiguientemente, la fase acuosa, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (197 mg, 84 %) como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 218,3 (M+H)<sup>+</sup>

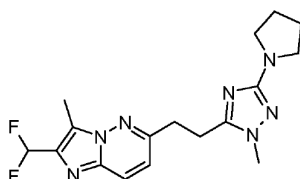
Etapa 5: 2-(Difluorometil)-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-etnil)imidazo [1,2-b]piridazina

5 De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 4 del ejemplo 4, se procedió a hacer reaccionar la 6-cloro-2-(difluorometil)-3-metil-imidazo[1,2-b]piridazina, con 5-etnil-1-metil-3-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,4]-triazol (El cual se encuentra descrito en la etapa 2 del ejemplo 12), para proporcionar el compuesto del epígrafe. Se obtuvo un sólido de color amarillo.

10 MS: M = 358,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 8: 2-(Difluorometil)-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

15



20

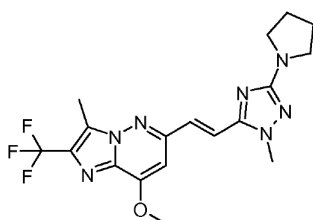
De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6, se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir de la 2-(difluorometil)-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-etnil)-imidazo[1,2-b]piridazina (ejemplo 7).

25

MS: M = 362,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9: (E)-8-metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridazina**

30



35

40 Etapa 1: 6-Cloro-4-metoxipiridazin-3-amina

A una suspensión agitada, enfriada (a una temperatura de 0 °C), de una tonalidad de color pardo, de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (6 g, 28,8 mmol) en metanol (100 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución 5,4 M de metanolato de sodio en metanol (6,4 ml, 34,5 mmol), en metanol (50 ml). Una vez se hubo completado el proceso de adición, se procedió a retirar el baño de hielo y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Subsiguientemente, la suspensión clara, de una tonalidad de color pardo, se concentró. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente. Subsiguientemente, las fracciones que contenían el producto, se combinaron, y se concentraron. Después, el residuo, se recogió en ciclohexano (15 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). A continuación, la suspensión, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Subsiguientemente, el sólido, se recolectó, mediante filtrado, se lavó con ciclohexano y se secó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,87 g, 40%), como un sólido de aspecto blanquecino.

55 MS: M = 160,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 8-Metoxi-3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído

A partir de la 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina, se obtuvo el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se encuentran descritos en las etapas 1 - 3 del ejemplo 1. El compuesto, se obtuvo con un sólido de color amarillo claro.

60

MS: M = 260,1 (M+H)<sup>+</sup>

65 Etapa 3: (2-Metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol

A una solución de 2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehído (el cual se encuentra descrito en la etapa 7 del ejemplo 1; 4g, 22,2 mmol), a una temperatura de 25 °C, en metanol (100ml) y cloroformo (100ml), bajo atmósfera de argón se le añadió borohidruro sódico (1,76 g, 46,78 mmol) en porciones, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Subsiguientemente se procedió a añadir agua (25 ml), a la mezcla de reacción, la cual se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, ésta se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después, la fase orgánica, se separó. A continuación, la fase acuosa, se reextrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, éstos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (3,5 g, 86 %), como un sólido, de una tonalidad de color blanquecina.

LC-MS (ESI): 183,0 (M+H).

Etapa 4: 5-Clorometil-1-metil-3-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,4]triazol

A una solución de (2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (3g, 16,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml), bajo una atmósfera de argón, a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, trietilamina (3,6 ml, 24,7 mmol) seguido de cloruro de tionilo (1,43ml, 19,8 mmol). A continuación, la mezcla de reacción, se dejó en régimen de agitación, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, y a continuación, ésta se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de EtOAc / hexano a un 70%, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2 g, 60 %), como un sólido, de una tonalidad de color blanquecina.

LC-MS (ESI): 201,0 (M+H).

Etapa 5: Cloruro (2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-trifenil-fosfonio

A una solución de 5-clorometil-1-metil-3-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,4]triazol (2g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (150ml), se le añadió trifenilfosfina (2,6 g, 10,0 mmol), a una temperatura de 25 °C. La mezcla de reacción, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, y a continuación, ésta se concentró. El residuo, se trituró con éter dietílico (100ml), para proporcionar el compuesto del epígrafe (4g, 94 %), como un sólido, de una tonalidad de color blanquecina.

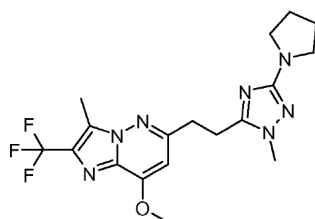
LC-MS (ESI): 427,2

Etapa 6: (E)-8-Metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 8 del ejemplo 1, se procedió a hacer reaccionar el 8-metoxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído, con cloruro de ((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)trifenilfosfonio, para proporcionar el compuesto del epígrafe. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

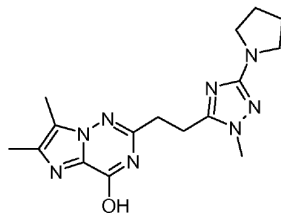
MS: M = 408,4 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 10: 8-Metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina**



De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 9 del ejemplo 1, la (E)-8-metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina, se convirtió en el compuesto del epígrafe. El compuesto, se obtuvo como un sólido de tonalidad de color blanquecina.

MS: M 410,4 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 11: 6,7-Dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol**

## Etapa 1: 4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

A una suspensión, a una temperatura de 0°, bajo una atmósfera de argón, de ácido 4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carboxílico (4,422 g, 31,6 mmol), en metanol (100 ml), se le añadió cloruro de tionilo (37,5 g, 23,0 ml, 316 mmol), mediante procedimiento de goteo. A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 75 °C durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, el disolvente, se evaporó. A continuación, el residuo, se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, éste se lavó con una solución acuosa, saturada, de NaHCO<sub>3</sub>, y éste se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. Subsiguientemente, la fase acuosa, se extrajo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH, a un valor de relación de 9 : 1. Después, la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y ésta se filtró, y se evaporó. Los dos cultivos de producto, se combinaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,4 g, 50%) como un sólido, de color pardo.

MS: M = 155,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-amino-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carboxílico

A una suspensión de 4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 7,78 mmol) en DMF (60 ml) a una temperatura de -10 °C, bajo una atmósfera de argón, se le añadió, bis(trimetilsilil)amida de litio, 1 M en THF (7,78 ml, 7,78 mmol), mediante procedimiento de goteo. A continuación, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hr y O-(difenilfosforil)hidroxilamina (2,36 g, 10,1 mmol) se añadió a una temperatura de 0°. Subsiguientemente, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Después, la mezcla, se filtró, ésta se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los disolventes, se evaporaron, hasta secado. Posteriormente, el residuo, se recogió en agua, y éste se extrajo con AcOEt. Los orgánicos combinados, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, éstos se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,05g, 80%), como un aceite viscoso, de una tonalidad de color amarilla.

MS: M = 170,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 3: 1-Amino-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida

Una solución de 1-amino-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (1,4 g, 8,28 mmol) en amoníaco en MeOH 7 M (100 ml) se calentó, en una autoclave sellada a una temperatura de 90 °C, durante el transcurso de toda la noche (4 bar). Después de haberse enfriado a temperatura ambiente, el disolvente, se evaporó, hasta secado. El compuesto del epígrafe (1,18 g, 93%), se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 155,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 4: (E)-3-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)acrilato de metilo

A una solución, a la temperatura ambiente, y bajo atmósfera de Argón, de 1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (ejemplo1, etapa 7; 1 g, 5,55 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DBU (2,11 g, 2,09 ml, 13,9 mmol) y bromuro de (2-metoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (2,3 g, 5,55 mmol). A continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se evaporó. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (911 mg, 70 %), como un sólido de color amarillo.

MS: M = 237,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 5: 3-(1-Metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoato de metilo

Se procedió a hidrogenar una solución de (E)-3-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)acrilato de metilo (0,91 g, 3,85 mmol) en etanol (15 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A

continuación, el catalizador, se filtró y éste se lavó con EtOH. El disolvente, se evaporó, para proporcionar el producto del epígrafe (910 mg, 99%) como un sólido de color blanco.

5 MS: M = 239,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 6: Ácido 3-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoico

10 A una solución a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de Argón, de 3-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoato de metilo (0,91 g, 3,82 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió NaOH 2 M (5,73 ml, 11,5 mmol). A continuación, la solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente se evaporó. Subsiguientemente, el sólido, se disolvió en 10 ml agua y éste se acidificó a una valor pH = 2, con HCl 3N. Después, el producto, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1, éste se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (990 mg, cuant.), como un sólido de color blanco.

15 MS: M = 225,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 7: 4,5-Dimetil-1-(3-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamida

20 A una solución de ácido 3-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoico (0,37 g, 1,65 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,6 ml), se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (268 mg, 1,65 mmol). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, hasta que hubo cesado la formación de gas (10 minutos). Subsiguientemente, se procedió a añadir 1-amino-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida (254 mg, 1,65 mmol) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 120 °C, durante el transcurso de toda la noche. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla, se diluyó con EtOAc, y ésta, se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10%. A continuación, la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y ésta se filtró, y se evaporó. Subsiguientemente, la fase acuosa, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, la fase orgánica, se sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. Los productos crudos procedentes de ambas extracciones, se combinaron y se purificaron, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, para proporcionar el compuesto del epígrafe (127 mg, 21%) como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

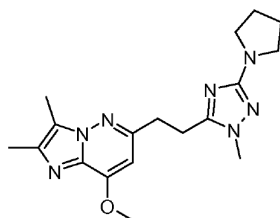
30 MS: M = 361,5 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 8: 6,7-Dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo [1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol

35 Se procedió a agitar una mezcla de 4,5-dimetil-1-(3-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)propan-amido)-1H-imidazol-2-carboxamida (70 mg, 155 µmol) y carbonato sódico (41,2 mg, 388 µmol) en etanol (1,4 ml) y agua (1,4 ml), a una temperatura de 110 °C, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, el disolvente, se evaporó. La mezcla, se disolvió en 3 ml agua, y ésta se extrajo dos veces, con 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un factor de relación de 9:1. A continuación, los orgánicos, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y éstos se filtraron y se evaporaron. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, proporcionando el compuesto del epígrafe (40 mg, 76%).

45 MS: M = 343,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 12: 8-Metoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**



55 Etapa 1: 6-Cloro-8-metoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina

60 A una suspensión agitada de 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina (200 mg, 1,25 mmol; la cual se encuentra descrita en el ejemplo 9, etapa 1) a la temperatura ambiente, en EtOH (5 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió 3-bromobutan-2-ona (284 mg, 197 µl, 1,88 mmol), en una porción. A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 90 °C y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse enfriado a la temperatura ambiente, se procedió a añadir bicarbonato sódico (158 mg, 1,88 mmol, Eq. 1,5) y, la mezcla, se calentó, otra vez, a una temperatura de 90 °C y ésta se agitó, durante el transcurso de toda la noche, y después, ésta se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice,

mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, proporcionando el compuesto del epígrafe (163 mg, 61%). El compuesto, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 212,2 (M+H)<sup>+</sup>

5

Etapa 2: 5-Etínil-1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol

A una mezcla agitada de 1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (el cual se encuentra descrito en el ejemplo 1, etapa 7; 2,06 g, 11,4 mmol) y carbonato potásico (3,16 g, 22,9 mmol), a la temperatura ambiente, en metanol (75 ml), bajo atmósfera de argón, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (2,64 g, 2,1 ml, 13,7 mmol) en metanol (15 ml). Se procedió, a continuación, a continuar con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con éter dietílico y, éste, se lavó con una solución de al NaHCO<sub>3</sub> al 10 %. La fase acuosa, se extrajo con éter dietílico. Los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera y, éstos, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. Después, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (725 mg, 36 %), como un sólido de aspecto blanquecino.

10

15

MS: M 177,2 (M+H)<sup>+</sup>

20

Etapa 3: 8-Metoxi-2,3-dimetil-6-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iletinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución agitada de 6-cloro-8-metoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (150 mg, 709 μmol), a la temperatura ambiente, en DMF (5 ml) bajo una atmósfera de argón, se le añadieron 5-etínil-1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol (137 mg, 780 μmol), trietilamina (143 mg, 196 μl, 1,42 mmol), yoduro de cobre (I) (6,75 mg, 35,4 μmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (24,9 mg, 35,4 μmol). A continuación, la mezcla se desgasificó, y ésta, se enjuagó con argón, antes de que ésta se calentara, a una temperatura de 80 °C, durante el transcurso de toda la noche. Subsiguientemente, la mezcla, de una tonalidad de color pardo oscuro, se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O. Después, la fase acuosa, se reextrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. A continuación, el producto crudo, se aisló, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (18 mg, 6%), como un sólido amorfo, de una tonalidad de color blanquecina.

25

30

MS: M 352,5 (M+H)<sup>+</sup>

35

Etapa 4: 8-Metoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina

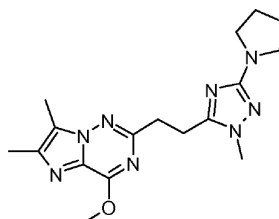
Se obtuvo el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. El compuesto, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

40

MS: M 356,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 13: 4-Metoxi-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]-triazina**

45



50

Una mezcla de 6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol (el cual se encuentra descrito en el ejemplo 11; 28,8 mg, 84,1 μmol) y tricloruro de fosforilo (1,28 g, 776 μl, 8,33 mmol), se sometió a reflujo, bajo una atmósfera de argón, durante el transcurso de toda la noche. Después, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y a continuación, ésta se trató con MeOH (2 ml), y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O y, ésta, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 : 1. A continuación, los orgánicos combinados, se lavaron con una solución acuosa, saturada, de NaHCO<sub>3</sub> y agua, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (15 mg, 50%), como un sólido de color blanco.

60

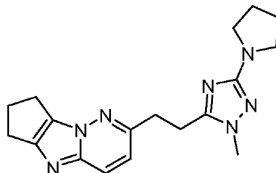
65

MS: M = 357,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 14: 5-[2-(2-Metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-3b,4,8-triaza-ciclopenta[a]-indeno**

5

10



Etapa 1: 2-Bromo-ciclopentanona

15 Se procedió a triturar una mezcla de ciclopentanona (1 g, 11,9 mmol) y N-bromosuccinimida (2,1 g, 11,9 mmol), con ácido para-toluenosulfónico (0,226g, 1,2 mmol), durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. La mezcla de reacción resultante, se dejó en régimen de agitación, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, ésta se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se lavaron con agua, éstos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,2 g, 62%) como un líquido aceitoso, de una tonalidad de color amarillo pálido. El compuesto resultante, se utilizó inmediatamente, en la siguiente etapa.

25 GC-MS (ESI): 162

25

Etapa 2: 5-Cloro-2,3-dihidro-1H-3b,4,8-triaza-ciclopenta[a]indeno

30 A una solución de 6-cloro-piridazin-3-ilamina (1 g, 7,7 mol) en 1,2-dimetoxietano (80 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, 2-bromo-ciclopentanona (1,5 g, 9,3 mmol), a una temperatura de 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción resultante, se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Subsiguientemente, la mezcla, se enfrió, a una temperatura de 25 °C y, a continuación, ésta se concentró. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de EtOAc / hexano, a un 30 %, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,5 g, 33%), como un sólido de color amarillo.

35

LC-MS (ESI): 193,0

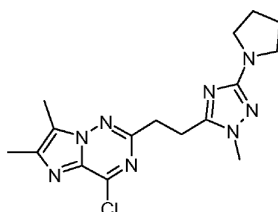
Etapa 3: 5-[2-(2-Metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-3b,4,8-triaza-ciclopenta[a]indeno

40 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos descritos en las etapas 3 y 4 del ejemplo 13. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 338,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 15: 4-Cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]-triazina**

50



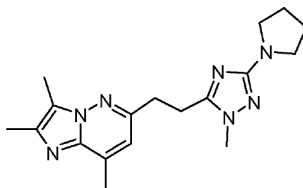
55

Una mezcla de 6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol (el cual se encuentra descrito en el ejemplo 11; 40 mg, 117 μmol) y tricloruro de fosforilo (1,77 g, 1,08 ml, 11,6 mmol), se sometió a reflujo, bajo una atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. Subsiguientemente, el residuo, se diluyó, con 5 ml de agua y, éste, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1. Los orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de una solución, acuosa, saturada, de Na-HCO<sub>3</sub> y agua, y éstos, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (32 mg, 75%), como un sólido ceroso, incoloro.

65 MS: M = 361,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 16: 2,3,8-trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**

5



10

Etapa 1: 6-Cloro-4-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina

Se procedió a calentar una mezcla de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (5 g, 30,7 mmol) y una solución concentrada de NH<sub>4</sub>OH (100 ml), a una temperatura de 120 °C, en una autoclave sellada, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a una presión de 6 bar. A continuación, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con agua (200 ml), y se agitó, en un baño de hielo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después, el sólido, se recolectó, mediante filtrado, éste, se lavó con agua, y se secó. A continuación, el filtrado, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (en un valor de relación de 9 : 1). Subsiguientemente, la fase orgánica, se lavó con salmuera, ésta se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. El precipitado, procedente de la mezcla de reacción y el sólido aislado mediante extracción, se combinaron. A continuación, este producto crudo, se purificó, mediante cromatografía de columna, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar la 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (456 mg, 10%) y la 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina (350 mg, 8%), ambos, como un sólido de aspecto blanquecino.

25 MS: M = 144,1 (M+H)<sup>+</sup> (ambos isómeros)

Etapa 2: 6-Cloro-2,3,8-trimetilimidazo[1,2-b]piridazina

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, se hizo reaccionar el compuesto del epígrafe, con 3-bromo-2-butanona. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color naranja.

30

MS: M = 196,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: 2,3,8-Trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina

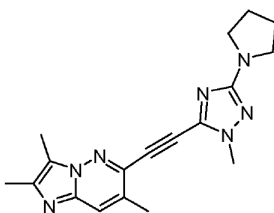
35

El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se encuentran descritos en la etapa 4 del ejemplo 4 y en el ejemplo 6. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color blanco

40 MS: M = 340,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 17: 2,3,7-Trimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina**

45



50

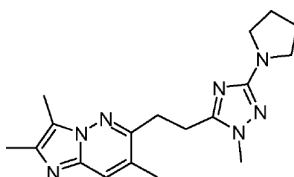
El compuesto del epígrafe se preparó en concordancia con el procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, procediendo a hacer reaccionar la 3-bromo-2-butanona con la 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina (la cual se encuentra descrita en la etapa 1 del ejemplo 16) y, a continuación, siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 4. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color naranja.

55

MS: M = 336,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 18: 2,3,7-Trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**

60



65

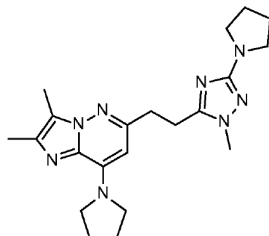


El compuesto del epígrafe, se obtuvo a partir de la 2,3,7-trimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina, en concordancia con el procedimiento el cual se encuentra descrito en el ejemplo 6. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo claro.

5 MS: M = 340,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 19: 2,3-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]-piridazina**

10



15

Etapa 1: 6-Cloro-4-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-amina

20

Se procedió a agitar una mezcla de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (2 g, 9,59 mmol), pirrolidina (6,82 g, 7,93 ml, 95,9 mmol) y acetonitrilo (45 ml), a una temperatura de 80 °C, bajo una atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. A continuación, la suspensión compacta, de una tonalidad de color oscuro, se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó con 100 ml de una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, al 10%. Subsiguientemente, la fase acuosa, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, y éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (809 mg, 42%) como un sólido, de color pardo.

25

30 MS: M = 199,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 2,3-Dimetil-8-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído

35

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se encuentran descritos en la etapa del ejemplo 12 y en las etapas 2 y 3 del ejemplo 1. El compuesto, se obtuvo como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

MS: M = 245,5 (M+H)<sup>+</sup>

40 Etapa 3: (E)-2,3-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-8-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]-piridazina

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 8 del ejemplo 1, se procedió a hacer reaccionar el 2,3-dimetil-8-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído, con el cloruro de ((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)trifenilfosfonio (el cual se encuentra descrito en la etapa 5 del ejemplo 9), para proporcionar el compuesto del epígrafe. El compuesto, se obtuvo como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

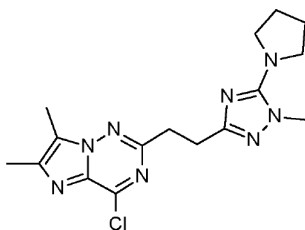
45

MS: M = 393,6 (M+H)<sup>+</sup>

50

**Ejemplo 20: 4-Cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-imidazo[1,2-f][1,2,4]-triazina**

55



60

Etapa 1: 3-(Diclorometil)-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol

Se procedió a enfriar pirrolidin-1-carbonitrilo (5 g, 5,24 ml, 52,0 mmol), a una temperatura de 0 °C. A continuación, se procedió a añadir cloruro de 2,2-dicloroacetilo (7,67 g, 5,00 ml, 52,0 mmol), mediante procedimiento de goteo. El

65

color de la mezcla de reacción, cambió a una tonalidad roja. Después de un transcurso de tiempo de aproximadamente 10 minutos, tuvo lugar una precipitación. Después de un transcurso de tiempo de 15 minutos, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió mediante la utilización de un baño de hielo. A continuación, se procedió a añadir metilhidrazina (2,4 g, 2,74 ml, 52,0 mmol), mediante procedimiento de goteo y, la mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 4 °C. Subsiguientemente, ésta se calentó, a una temperatura de 50 °C. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, la mezcla de reacción, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y, ésta, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La fase acuosa, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capas orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, éstos, se concentraron, mediante la acción del vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (8,7 g, 71%) como un sólido amorfo, de una tonalidad de color amarilla.

MS: M = 235,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 1-Metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído

Una solución de 3-(diclorometil)-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol (8,7 g, 37,1 mmol) en dioxano (50,0 ml), se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (100 ml). A continuación, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 100 °C y, ésta, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O y, ésta, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, éstas, se concentraron, mediante la acción del vacío proporcionando el producto, como un aceite, de una tonalidad de color naranja (5,93 g, 89%).

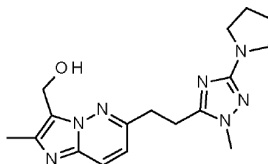
MS: M = 181,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: 4-Cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina

De una forma análoga a la de los procedimientos descritos en las etapas 1 - 5 del ejemplo 11 y en el ejemplo 15, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 361,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 21: (2-Metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol**



Etapa 1: 6-Cloro-2-metil-imidazo[1, 2-b]piridazina

**[0173]** El compuesto del epígrafe se preparó de una forma análoga a la del procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, a partir de la 6-cloro-piridazin-3-ilamina y 1-bromo-propan-2-one. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 168,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 6-Cloro-2-metil-imidazo[1, 2-b]piridazin-3-carbaldehído

Se procedió a calentar una solución de 6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazina (8g, 47,73 mmol) y 1,3,5,7-tetraaza-triciclo[3,3,1,1\*3,7\*]decano (70,7 g, 477,3 mmol) en TFA (320 ml), a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo de 10 días. Los volátiles, se eliminaron mediante la aplicación del vacío. A continuación, el residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml) y se éste se lavó con agua. Después, la fase acuosa, se reextrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Subsiguientemente, la capa orgánica combinada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y ésta, se filtró y se concentró. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de hexano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,2 g, 23%) como un sólido de color amarillo pálido.

MS: M = 196,0 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: (6-Cloro-2-metil-imidazo [1, 2-b] piridazin-3-il)-metanol

A una solución de 6-cloro-2-metil-imidazo [1, 2-b] piridazin-3-carbaldehído (2,1 g, 10,8 mmol) en MeOH (100ml), se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,53 g, 14 mmol) a una temperatura de 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 25 °C y, después, ésta se diluyó con agua enfriada en hielo, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después, los orgánicos combinados, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y, éstos,

se filtraron, y se concentraron. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante trituración, con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,0 g, 94 %), como un sólido de color blanco.

MS: M = 198,0 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 4: [2-Metil-6-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iletinil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-metanol

El compuesto del epígrafe, se obtuvo procediendo a hacer reaccionar el (6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-metanol y el 5-etinil-1-metil-3-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,4]triazol (compuesto éste, el cual se encuentra descrito en la etapa 2 del ejemplo 12), siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 4.

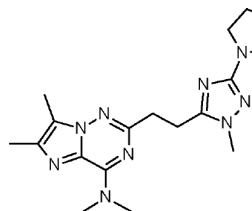
MS: M = 338,5 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 5: (2-Metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol

Siguiendo el procedimiento el cual se encuentra descrito en el ejemplo 6, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de una tonalidad de color pardo.

MS: M = 342,6 (M+H)<sup>+</sup>

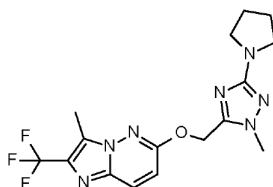
**Ejemplo 22: N,N,6,7-Tetrametil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo [1,2-f][1,2,4]-triazin-4-amina**



A una solución de 4-cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (la cual se encuentra descrita en el ejemplo 20; 40 mg, 111 μmol) en MeOH (2 ml), a la temperatura ambiente, bajo Ar, se le añadió dimetilamina en metanol (2 M, 83,1 μl, 166 μmol). A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos. Después, el disolvente, se evaporó. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de una cromatografía, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (36 mg, 88%), como un sólido de color blanco.

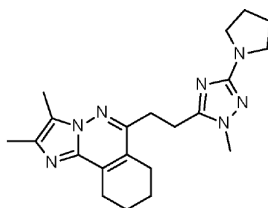
MS: M = 370,1 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 23: 3-Metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazina**



A una suspensión, a una temperatura de 0 °C, de NaH al 60 % (23,0 mg, 576 μmol) en DMF (2 ml), se le añadió, bajo una atmósfera de argón, (1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol (compuesto éste, el cual se encuentra descrito en la etapa 3 del ejemplo 9; 70 mg, 384 μmol) y 6-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (obtenida de la forma la cual se encuentra descrita en la etapa 1 del ejemplo 1, empezando con la 6-cloropiridazin-3-amina; 90,5 mg, 384 μmol). A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Subsiguientemente, y a una temperatura de 0 °C, se procedió a añadir agua, mediante procedimiento de goteo, a la mezcla de reacción. Después, el producto, se extrajo con AcOEt, éste se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de una cromatografía mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (115 mg, 79%), como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

MS: M = 382,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 24: 2,3-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]ftalazina**

Etapa 1: 4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina

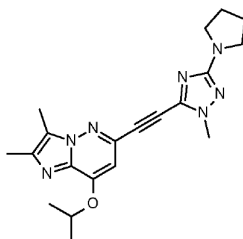
Se procedió a agitar una solución de 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-ftalazina (CAS 67279-24-7; 348 mg, 1,7 mmol) en NH<sub>3</sub> acuoso, concentrado (5 ml) y etanol (5 ml), a una temperatura de 120 °C, en una autoclave, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. A continuación, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de una cromatografía, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (52 mg, 16%), como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 184,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 2,3-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]ftalazina

De una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se encuentran descritos en el ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del epígrafe. Éste, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 380,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 25: 8-Isopropoxi-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**

Etapa 1: 6-Cloro-4-isopropoxipiridazin-3-amina

A una solución agitada de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (3 g, 14,4 mmol) a la temperatura ambiente, en THF bajo una atmósfera de argón, se le añadió mediante procedimiento de goteo, una solución de isopropóxido de sodio en THF, al 20 % (11,8 g, 13,1 ml, 28,8 mmol). A continuación, la mezcla (consistente en una suspensión oscura), se calentó, a una temperatura de 90 °C, y ésta se agitó, durante el transcurso de toda la noche. Después, la mezcla, se concentró y, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de una cromatografía mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (633 mg, 61%) como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 188,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 8-Isopropoxi-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo-[1,2-b]piridazina

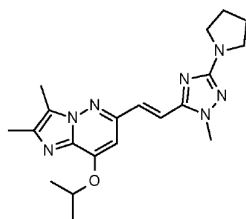
De una forma análoga a la de los procedimientos descritos en las etapas 1 - 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de una tonalidad de color blanquecina.

MS: M = 380,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 26: (E)-8-Isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)imidazo[1,2-b]piridazina**

5

10



15 Etapa 1: 6-Cloro-8-isopropoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir de la 6-cloro-4-isopropoxipiridazin-3-amina. El compuesto, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

20

MS: M = 240,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 8-Isopropoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído

25 Siguiendo los procedimientos descritos en las etapas 2 y 3 del ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de una tonalidad de color blanquecina.

MS: M = 234,2 (M+H)<sup>+</sup>

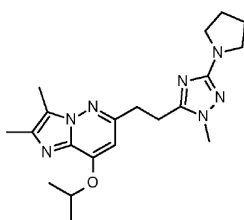
30 Etapa 3: (E)-8-Isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)imidazo[1,2-b]piridazina

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 8 del ejemplo 1, se procedió a hacer reaccionar el 8-isopropoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carbaldehído, con el cloruro de ((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)trifenilfosfonio (compuesto éste, el cual se encuentra descrito en la etapa 5 del ejemplo 9), para proporcionar el compuesto del epígrafe. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

35

MS: M = 382,6 (M+H)<sup>+</sup>40 **Ejemplo 27: 8-Isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**

45



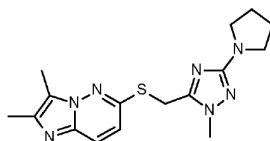
50 A partir de la (E)-8-isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)imidazo[1,2-b]piridazina, se obtuvo el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 9 del ejemplo 1. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color blanco.

MS: M = 384,6 (M+H)<sup>+</sup>

55

**Ejemplo 28: 2,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metiltio)imidazo[1,2-b]piridazina**

60



Etapa 1: (1-Metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanotiol

65

Se procedió a agitar una mezcla de 5-(clorometil)-1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol (compuesto éste el cual se encuentra descrito en la etapa 5 del ejemplo 9; 0,1 g, 498  $\mu\text{mol}$ ) y tiourea (37,9 mg, 498  $\mu\text{mol}$ ) en etanol (3 ml), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, ésta se sometió a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se evaporó. Después, el sólido, se recogió en éter dietílico y, éste se filtró, y se lavó, con éter dietílico. A continuación, el sólido, se disolvió en 1,7 ml de NaOH al 5%, y éste se filtró. Subsiguientemente, el filtrado, se acidificó con 2 N HCl. A continuación, la fase acuosa, (a un valor pH de 1), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, los orgánicos combinados, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (68 mg, 69%) como un aceite, de un aspecto casi incoloro.

MS: M = 199,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 2: 6-Cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo a partir de la 6-cloropiridazin-3-amina y 3-bromobutan-2-ona, siguiendo el procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 1 del ejemplo 1. El compuesto, se obtuvo como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

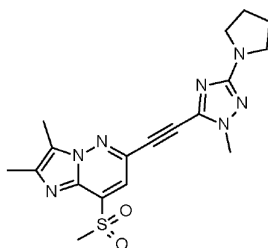
MS: M = 182,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 3: 2,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metiltio)imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de (1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanotiol (65 mg, 328  $\mu\text{mol}$ ) y 6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (59,5 mg, 328  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (2 ml), se le añadió NaH al 60 % (60%; 19,7 mg, 492  $\mu\text{mol}$ ), a una temperatura de 0 °C y bajo una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, subsiguientemente, se le añadió agua, a esta mezcla de reacción, mediante procedimiento de goteo, al mismo tiempo que, la temperatura, se mantenía a un valor de 0 °C. El producto, se extrajo con AcOEt, éste se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y evaporó. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (35 mg, 31%), como un sólido de color blanco.

MS: M = 344,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 29: 2,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazina**



Etapas 1: 6-Cloro-4-(metiltio)piridazin-3-amina

A una suspensión agitada de metanotiolato sódico (2,02 g, 28,8  $\mu\text{mol}$ ), a la temperatura ambiente, en dioxano (100 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (5 g, 24,0  $\mu\text{mol}$ ). A continuación, la mezcla de reacción, de una tonalidad de color pardo oscuro, se calentó, a una temperatura de 100 °C durante el transcurso de toda la noche. Después, la suspensión clara, de una tonalidad de color pardo, se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta, se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH, como eluyente. Las fracciones que contenían el producto, se concentraron, para dejar un residuo de una tonalidad de color pardo, el cual se trituró con éter dietílico / MeOH, en un valor de relación de 5 : 1 (30 ml). A continuación, se procedió a recolectar el sólido, mediante filtrado, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,57 g, 37 %) como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 176,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 2: 6-Cloro-2,3-dimetil-8-(metiltio)imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 1 del ejemplo 12. El compuesto se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 228,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: 6-Cloro-2,3-dimetil-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-b]piridazina

- 5 A una solución agitada de 6-cloro-2,3-dimetil-8-(metiltio)imidazo[1,2-b]piridazina (150mg, 659 μmol), a la temperatura ambiente, en diclorometano (5 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (341 mg, 1,38 mmol), en una porción. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, después, éste se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), ésta se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del epígrafe (103 mg, 58 %) como un sólido de color amarillo.

MS: M = 260,1 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 Etapa 4: 2,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(metilsulfonyl)-imidazo[1,2-b]piridazina

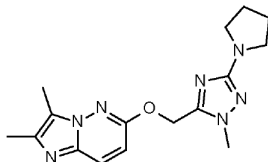
A una solución agitada de 6-cloro-2,3-dimetil-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-b]piridazina (310mg, 1,19 mmol) y 5-etnil-1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol (compuesto éste, el cual se encuentra descrito en la etapa 2 del ejemplo 12; 252 mg, 1,43 mmol), a la temperatura ambiente, en DMF (5 ml), y bajo una atmósfera de argón, se le añadieron trietilamina (242 mg, 331 μl, 2,39 mmol), yoduro de cobre (I) (11,4 mg, 59,7 μmol,) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (41,9 mg, 59,7 mmol). A continuación, la mezcla, se desgasificó y, ésta, se recargó con argón, antes de que ésta se calentara, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Subsiguientemente, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente, con lo cual, se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml). A continuación, el sólido, de color amarillo, se recolectó mediante filtrado, y éste, se lavó con EtOAc. Este producto crudo, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (201 mg, 41%), como un sólido de color amarillo.

MS: M = 400,5 (M+H)<sup>+</sup>

30

**Ejemplo 30: 2,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)imidazo[1,2-b]piridazina**

35



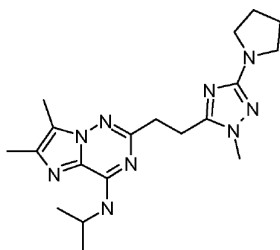
- 40 A partir de la 6-cloro-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (etapa 2, ejemplo 28), se obtuvo el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 23. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color blanco.

MS: M = 328,5 (M+H)<sup>+</sup>

45

**Ejemplo 31: N-Isopropil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4-amina**

50



55

- A una solución de 4-cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-imidazo[1,2-f][1,2,4]-triazina (la cual se encuentra descrita en el ejemplo 15; 30 mg, 83 μmol) en tetrahidrofurano (1 ml), a la temperatura ambiente, y bajo atmósfera de Ar, se le añadió propan-2-amina (7,4 mg, 10,6 μl, 125 μmol). A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos y, subsiguientemente, ésta se concentró. Subsiguientemente, este producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (26 mg, 81%), como un sólido de color blanco.

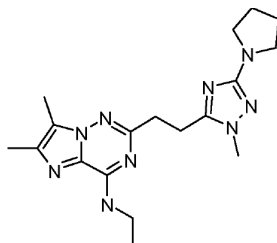
65

MS: M = 384,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 32:** N-Etil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-imidazo [1,2-f][1,2,4]-triazin-4-amina

5

10



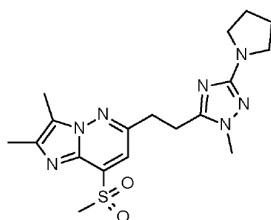
15 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 31. Éste, se obtuvo como un sólido de color blanco.

MS: M = 384,6 (M+H)<sup>+</sup>

20 **Ejemplo 33:** 2,3-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(metil-sulfonil)imidazo[1,2-b]-piridazina

25

30



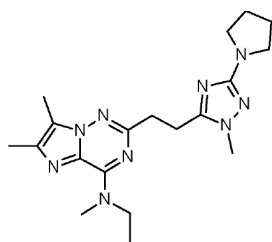
El compuesto del epígrafe, se obtuvo a partir de la 2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazina (ejemplo 29), siguiendo el procedimiento el cual se encuentra descrito en el ejemplo 6. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo claro.

35 MS: M = 404,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 34:** N-Etil-N,6,7-trimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4-amina

40

45



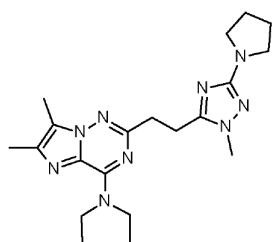
50 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 31. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color blanco.

MS: M = 370,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 35:** N,N-Dietil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo [1,2-f][1,2,4]-triazin-4-amina

55

60

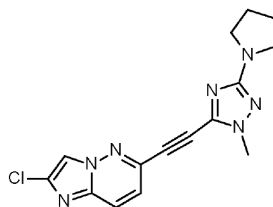




El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 31. Éste se obtuvo como un sólido de color blanco.

MS: M = 398,7 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 36: 2-Cloro-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo [1,2-b]piridazina**



Etapa 1: 2,6-Dicloroimidazo[1,2-b]piridazina

A una mezcla de 6-cloropiridazin-3-amina (1 g, 7,7 mmol), etanol (10 ml) y agua (10 ml), se le añadieron trietilamina (781 mg, 1,08 ml, 7,7 mmol) y 2-cloroacético ácido (729 mg, 7,7 mmol), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secado. Subsiguientemente, el sólido resultante, se mezcló, con tricloruro de fosforilo (20,8 g, 12,7 ml, 136 mmol) y la mezcla, se calentó, a una temperatura de 120 °C, bajo una atmósfera de argón, durante el transcurso de toda la noche. El tricloruro de fosforilo, se evaporó. A continuación, el residuo, se extinguió con hielo / agua. Subsiguientemente, el pH, se ajustó, a un valor de 10, con NaOH 4 N y, el producto, se extrajo con EtOAc, y éste se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (296 mg, 20%), como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

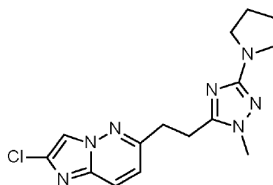
MS: M = 188,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 2-Cloro-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

MS: M = 328,1 (M+H)<sup>+</sup>

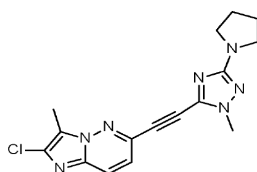
**Ejemplo 37: 2-Cloro-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo [1,2-b]piridazina**



Se procedió a hidrogenar una solución de 2-cloro-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina (ejemplo 36; 30 mg, 91,5 μmol), en presencia de Pd / C 10% (9,7 mg, 9,2 μmol) en etanol (5 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, el catalizador, se filtró y se lavó con EtOH. El disolvente, se evaporó. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (23 mg, 74%), como un sólido de color blanco.

MS: M = 332,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 38: 2-Cloro-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo [1,2-b]piridazina**



## Etapa 1: 2,6-Dicloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina

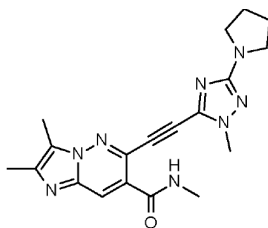
A una mezcla de ácido 2-cloropropanoico (838 mg, 665  $\mu$ l, 7,7 mmol), trietilamina (781 mg, 1,08 ml, 7,7 mmol), etanol (10 ml) y agua (10 ml), se le añadió 6-cloropiridazin-3-amina (1 g, 7,7 mmol), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se evaporó hasta secado. El sólido resultante, se mezcló con tricloruro de fosforilo (20,8 g, 12,7 ml, 136 mmol), y la mezcla se calentó, a una temperatura de 120 °C, bajo atmósfera de argón, durante el transcurso de toda la noche. Después, el tricloruro de fosforilo, se evaporó. A continuación, el residuo, se extinguió, con hielo / agua. Subsiguientemente, se procedió a ajustar el pH, a un valor de 10, con NaOH 4 N y, el producto, se extrajo con EtOAc, y esto, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (26 mg, 2%), como un sólido de color amarillo.

MS: M = 202,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 2: 2-Cloro-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo en concordancia con el procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 342,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 39: N,2,3-Trimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo-[1,2-b]piridazin-7-carboxamida**

## Etapa 1: 3,6-Dicloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida

A una suspensión agitada y enfriada (a una temperatura de 0 °C), de ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico (2,57 g, 13,3 mmol) en diclorometano (30 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió, de una forma cuidadosa, cloruro de oxalilo (1,86 g, 1,26 ml, 14,6 mmol), seguido de DMF (2 gotas). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, y, entonces, se concentró.

A una solución en régimen de agitación, y enfriada (0 °C) de cloruro del ácido crudo (2,81 g, 13,3 mmol), en diclorometano (40 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadieron hidrocloreto de metilamina (1,8 g, 26,6 mmol) (en una porción) y trietilamina (2,7 g, 3,7 ml, 26,6 mmol). Se procedió, a continuación, a agitar la mezcla, de una tonalidad de color pardo oscuro, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Subsiguientemente, el material insoluble (una pequeña cantidad), se separó, mediante filtrado, y éste se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después, el filtrado, de una tonalidad de color pardo oscuro, se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (1,5 g, 55%), como un sólido de una tonalidad de color pardo.

MS: M = 342,5 (M-H)<sup>-</sup>

## Etapa 2: 3-Amino-6-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida &amp; 6-amino-3-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida

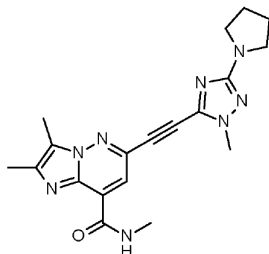
Se procedió a calentar una solución agitada de 3,6-dicloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida (1,49 g, 7,23 mmol) en etanol (8 ml) y NH<sub>4</sub>OH concentrado (8 ml), a una temperatura de 120 °C, en una autoclave, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente y, ésta, se concentró. Subsiguientemente, se procedió a cromatografiar el residuo. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para obtener la 3-amino-6-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida (486 mg, 36%), como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro, y la 6-amino-3-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida (203 mg, 15%), como un sólido de aspecto blanquecino.

## Etapa 3: N,2,3-Trimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo-[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

Siguiendo los procedimientos descritos en las etapas 1 - 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir de la 6-amino-3-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida. Éste se obtuvo como un sólido.

MS: M = 379,6 (M+H)<sup>+</sup>

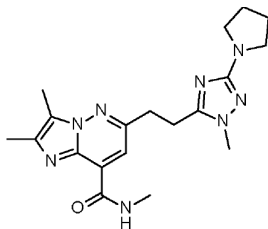
**Ejemplo 40:** N,2,3-Trimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo-[1,2-b]piridazin-8-carboxamida



De una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se encuentran descritos en la etapa 3 del ejemplo 40, se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir de la 3-amino-6-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 379,6 (M+H)<sup>+</sup>

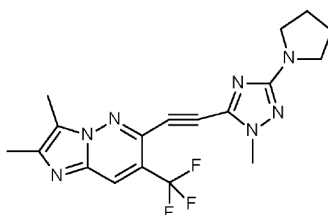
**Ejemplo 41:** N,2,3-Trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo-[1,2-b]piridazin-8-carboxamida



El compuesto del epígrafe, se obtuvo a partir de la N,2,3-trimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo-[1,2-b]piridazin-8-carboxamida, de una forma análoga a la de procedimiento el cual se encuentra descrito en el ejemplo 6. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 383,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 42:** 2,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-7-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazina



Etapas 1: 6-Cloro-4-(trifluorometil)piridazin-3-ilcarbamato de tert.-butilo

Se procedió a mezclar, conjuntamente, una mezcla de 3,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridazina (2 g, 9,2 mmol), carbamato de tert.-butilo (1,4 g, 12,0 mmol) y carbonato de cesio (4,2 g, 12,9 mmol), a la temperatura ambiente, en dioxano (80 ml), que se evacuó, de una forma repetitiva (3 x), a lo cual le siguió un enjuagado con argón. Después de la adición de acetato de paladio (II), (145 mg, 645 μmol), se procedió a repetir de nuevo el procedimiento, 3 x. Después de proceder a la adición, se añadió también Xantphos (800 mg, 1,38 mmol) y, la mezcla se calentó, a una temperatura de 100 °C, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, éste se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró. El filtrado se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de heptano / EtOAc, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,59 g, 58%), como un sólido de color amarillo.

MS: M = 296,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 6-Cloro-4-(trifluorometil)piridazin-3-amina

- 5 A una solución de 6-cloro-4-(trifluorometil)piridazin-3-ilcarbamato de tert.-butilo (1,59 g, 5,34 mmol) en dioxano (20 ml), se le añadió, a la temperatura ambiente y bajo una atmósfera de argón, HCl en dioxano 4 M (134 ml, 534 mmol). La mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se evaporó. A continuación, el residuo, se trituró con éter dietílico, éste se lavó también con éter dietílico, y éste se secó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,1 g, 104%), como un sólido de tonalidad de color amarillo claro.

10

MS: M = 198,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: 6-Cloro-2,3-dimetil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

- 15 Se procedió a someter, a reflujo, una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)piridazin-3-amina (0,15 g, 759 mmol), 3-bromobutan-2-ona (172 mg, 120 µl, 1,14 mmol) e hidrógenocarbonato sódico (95,7 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (4 ml), durante el transcurso de toda la noche. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla, se filtró y, ésta, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente, se evaporó. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de heptano / EtOAc, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (72 mg, 38 %), como un sólido de color amarillo.

20

MS: M = 250,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 4: 2,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridazina

25

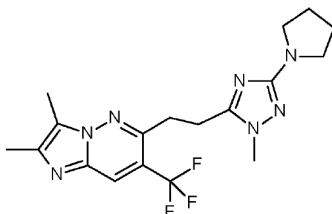
El compuesto del epígrafe, se obtuvo siguiendo el procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 350,5 (M+H)<sup>+</sup>

30

**Ejemplo 43: 2,3-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-7-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

35



40

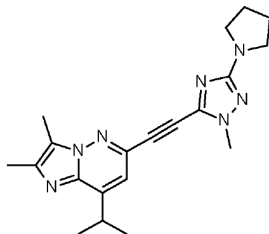
El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 37. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

45

MS: M = 398,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 44: 8-Isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

50



55

60 Etapa 1: 3, 6-Dicloro-4-isopropil-piridazina

- Se procedió a calentar una solución de 3, 6-dicloro-piridazina (10 g, 67,6 mmol), nitrato de plata (1,15 g, 6,7 mmol), ácido metilpropanóico (7,8 ml, 84,5 mmol), y ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13,5 mmol) en agua (60 ml) se calentó, a una temperatura de 70 °C. A esta mezcla, se le añadió una solución de persulfato de amonio (27,7 g, 121,6 mmol) en agua (20 ml) sobre 20 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo

65

de adicional 20 minutos y, a continuación, ésta se basificó (a un valor pH 9), con una solución acuosa, saturada, de NaHCO<sub>3</sub> (15ml) y se extrajo con hexano (2 x 50ml). subsiguientemente, las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (20ml) y salmuera (20ml), éstas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se evaporaron bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la 3,6-dicloro-4-isopropil-piridazina (10,5 g, 81,3%), como un aceite de una tonalidad de color amarillo claro.

LC-MS (ESI): 191,0 (M+H).

Etapa 2: 6-Cloro-4-isopropil-piridazin-3-ilamina & 6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-ilamina

Se procedió a calentar una mezcla de 3, 6-dicloro-4-isopropil-piridazina (3,8g, 19,8 mmol), en una solución acuosa de hidróxido amónico (28 %; 120 ml), a una temperatura de 130 °C en un tubo sellado, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se diluyó con agua (100 ml) y, ésta, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera (100 ml) y, éstos, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron. A continuación, el material crudo, se purificó, mediante, HPLC preparativa, para proporcionar la 6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-ilamina (450 mg, 13%), como un sólido, de una tonalidad de color blanquecina (LC-MS (ESI): 171,8 (M+H)) y la 6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-ilamina (1,25 g, 37%) como un sólido, de una tonalidad de color blanquecina (LC-MS (ESI): 171,8 (M+H))

Etapa 3: 6-Cloro-8-isopropil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de 6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-ilamina (450 mg, 2,6 mmol) en 1, 2-dimetoxi etano (30ml), se le añadió 3-bromo-butan-2-ona (0,3 ml, 2,6 mmol), bajo atmósfera de argón, a una temperatura de 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó, a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. Subsiguientemente, los volátiles, se eliminaron, mediante la acción del vacío. A continuación, el material crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de EtOAc / hexano, a un valor de relación del 60 %, como gradiente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (220mg, 37%) como un sólido de color amarillo pálido.

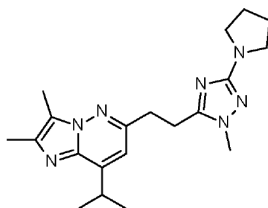
LC-MS (ESI): 223,6 (M+H).

Etapa 2: 8-Isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 364,5 (M+H)<sup>+</sup>

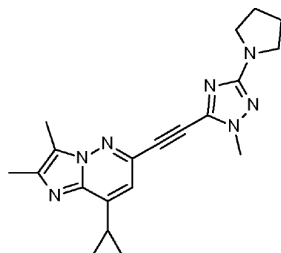
**Ejemplo 45: 8-Isopropil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste, se obtuvo como un sólido amorfo de una tonalidad incolora.

MS: M = 368,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 46: 8-Ciclopropil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**



Etapa 1: 6-Cloro-8-ciclopropil-2,3-dimetil-2-imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos descritos en las etapas 1 - 3 del ejemplo 44, mediante la utilización del ácido ciclopropanocarboxílico, en la primera etapa. El compuesto, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

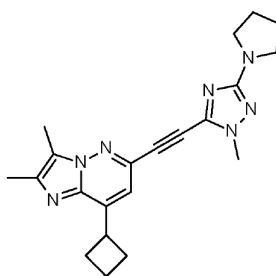
MS: M = 221,8 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 8-Ciclopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo-[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de una tonalidad de color amarilla.

MS: M = 362,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 47: 8-Ciclobutil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina**



Etapa 1: 6-Cloro-8-ciclobutil-2,3-dimetil-2-imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos descritos en las etapas 1 - 3 del ejemplo 44, mediante la utilización del ácido ciclobutancarboxílico, en la primera etapa. Éste, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

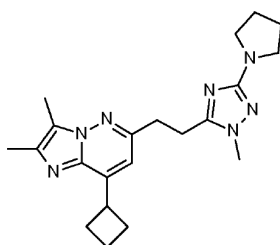
MS: M = 236,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 8-Ciclobutil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo-[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 376,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 48: 8-Ciclobutil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo [1,2-b]piridazina**



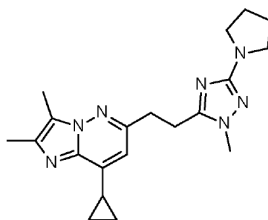
El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste, se obtuvo como un sólido amorfo, de una tonalidad incolora.

MS: M = 380,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 49: 8-Ciclopropil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

5

10

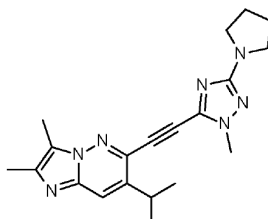


El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste, se obtuvo como un sólido amorfo de una tonalidad incolora.

15 MS: M = 366,6 (M+H)<sup>+</sup>**Ejemplo 50: 7-Isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

20

25



Etapa :1 6-Cloro-8-isopropil-2, 3-dimetil-imidazo [1, 2-b] piridazina

30 El compuesto del epígrafe, se obtuvo a partir de la 6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-ilamina (compuesto éste, el cual se encuentra descrito en la etapa 2 del ejemplo 44), siguiendo el procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 3 del ejemplo 44. Éste, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

35 MS: M = 224,0 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 7-Isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina

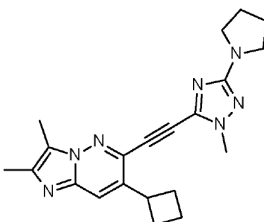
El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

40

MS: M = 364,6 (M+H)<sup>+</sup>**Ejemplo 51: 7-Ciclobutil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

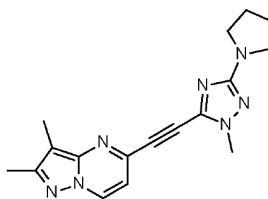
45

50



55 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se han descrito en el ejemplo 50. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 376,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 52: 2,3-Dimetil-5-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)pirazolo[1,5-a]pirimidina****Etapas 1: 2,3-Dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diol**

Se procedió a añadir una solución de etanolato sódico (21 % en EtOH; 35,1 g, 40,5 ml, 108 mmol), a etanol (200 ml), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. A continuación, se procedió a añadir, a esta mezcla, malonato de dietilo (4,34 g, 4,11 ml, 27,1 mmol) e hidrocloreto de 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (4 g, 27,1 mmol). Subsiguientemente, la mezcla se calentó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla se enfrió, a la temperatura ambiente y, ésta, se trató con HCl acuoso 5 N, hasta que se hubo alcanzado un valor pH ~ 5. A continuación, la mezcla, se concentró, hasta secado, y el residuo, se utilizó, directamente, en la siguiente etapa.

**Etapas 2: 5,7-Dicloro-2,3-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Se procedió a calentar una mezcla de 2,3-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diol (4,86g, 27,1 mmol) y N,N-dimetilanilina (5,74 g, 6 ml, 47,3 mmol) en tricloruro de fosforilo (98,7 g, 60 ml, 644 mmol), a una temperatura de 115 °C, bajo una atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, la suspensión, de una tonalidad de color pardo, se enfrió, a la temperatura ambiente y éste se vertió, de una forma muy cuidadosa, en 500 g de hielo triturado. Subsiguientemente, la suspensión, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, ésta se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de ello, los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, y éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el producto crudo, como un sólido de aspecto pegajoso, de un ligera tonalidad de color pardo. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,63 g, 45%), como un sólido de una tonalidad de color pardo.

MS: M = 216,1 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapas 3: 5-Cloro-2,3-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

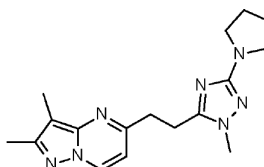
A una suspensión agitada de 5,7-dicloro-2,3-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,61 g, 12,1 mmol), a la temperatura ambiente, en ácido acético (50 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió zinc en polvo (3,16 g, 48,3 mmol), en una porción. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 días. Después, la suspensión compacta, de una tonalidad de color blanco, se concentró, hasta secado, para dejar un sólido de una tonalidad de color pardo claro, la cual se suspendió en H<sub>2</sub>O (60 ml). A continuación, se procedió a añadir, a la mezcla, una solución acuosa KHCO<sub>3</sub> al 15 % (50 ml). Subsiguientemente, la mezcla, se extrajo con diclorometano. A continuación, los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de n-heptano / EtOAc, como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,66 g, 76%) como un sólido de color amarillo.

MS: M = 182,1 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapas 4: 2,3-Dimetil-5-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 322,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 53: 2,3-dimetil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

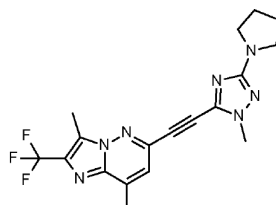


El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 326,5 (M+H)<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 54: 3,8-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etininil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

10



15

Etapa 1: 6-Cloro-3,8-dimetil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

20

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, a partir de la 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (la cual se encuentra descrita en la etapa 1 del ejemplo 16). El compuesto, se obtuvo como un sólido de color blanco.

25 MS: M = 250,2 (M+H)<sup>+</sup>

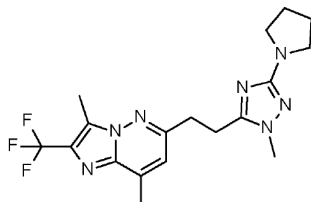
Etapa 2: 3,8-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etininil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]piridazina

30 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 390,5 (M+H)<sup>+</sup>

35 **Ejemplo 55: 3,8-Dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluoro-metil)imidazo[1,2-b]-piridazina**

40

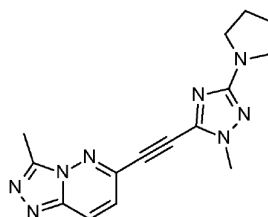


45 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 37. Éste, se obtuvo como un sólido de color blanco.

MS: M = 394,6 (M+H)<sup>+</sup>

50 **Ejemplo 56: 3-Metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etininil)-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazina**

55



60 Etapa 1: 6-Cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

**[0274]** A una solución a la temperatura ambiente de 3,6-dicloropiridazina (1 g, 6,7 mmol) en dioxano (45 ml) se le añadieron, a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, acetohidrazida (1,74 g, 23,5 mmol), trietilamina (747 mg, 1,03 ml, 7,4 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,4 g, 7,4 mmol). A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 100 °C, durante el transcurso de toda la noche. Después, se procedió a añadir, por

65

segunda vez, acetohidrazida (1,74 g, 23,5 mmol), trietilamina (747 mg, 1,0 ml, 7,4 mmol,) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,4 g, 7,4 mmol) y, la mezcla, se agitó, otra vez, a una temperatura de 100 °C durante el transcurso de toda la noche. Subsiguientemente, el disolvente, se eliminó. A continuación, el residuo, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y esta, se lavó con agua. Después, la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, ésta se filtró, y se evaporó.

5 Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (138 mg, 12%) como un sólido de color blanco.

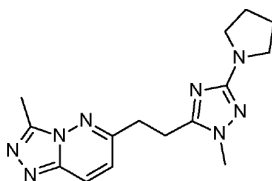
MS: M = 169,1 (M+H)<sup>+</sup>

10 Etapa 2: 3-Metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

15 MS: M = 309,5 (M+H)<sup>+</sup>

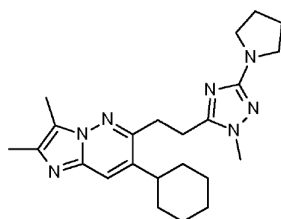
**Ejemplo 57: 3-Metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazina**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 37. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

30 MS: M = 313,6 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 58: 7-Ciclohexil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**



45 Etapa 1: 6-Cloro-5-ciclohexilpiridazin-3-amina

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapas 1 y 2 del ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir de la 3,6-dicloropiridazina y del ácido ciclohexancarboxílico, como el único regioisómero. El compuesto, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

50 MS: M = 212,1 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: 5-Ciclohexil-6-yodopiridazin-3-amina

55 Se procedió a agitar una mezcla de 6-cloro-5-ciclohexilpiridazin-3-amina (100mg, 472 μmol) y ácido yodhídrico al 57 %, en agua, (1,7 g, 1 ml, 7,58 mmol), a una temperatura de 100 °C, bajo una atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, la mezcla, de una tonalidad de color pardo oscuro, se enfrió a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con EtOAc, y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %. Después, la fase acuosa, se reextrajo con EtOAc. A continuación, los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, y éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (90 mg, 63%), como un sólido de aspecto blanquecino.

60 MS: M = 304,4 (M+H)<sup>+</sup>

65 Etapa 3: 7-Ciclohexil-6-yodo-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 1 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 356,5 (M+H)<sup>+</sup>

5

**Etapa 4: 7-Ciclohexil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina**

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir del 7-ciclohexil-6-yodo-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina y del 5-etnil-1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol, como un sólido de color amarillo.

10

MS: M = 404,7 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapa 5: 7-Ciclohexil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**

15

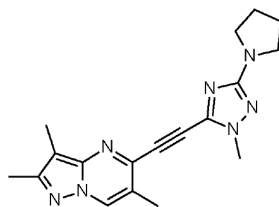
El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste se obtuvo como un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

MS: M = 408,6 (M+H)<sup>+</sup>

20

**Ejemplo 59: 2,3,6-Trimetil-5-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

25



30

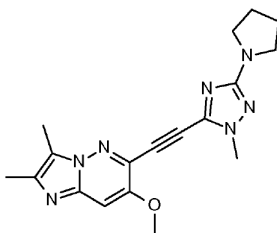
El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se han descrito en el ejemplo 53, mediante la utilización de 2-metilmalonato de dietilo, en la primera etapa. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

35

MS: M = 326,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 60: 7-Metoxi-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina**

40



45

**Etapa 1: 6-Cloro-5-metoxipiridazin-3-ilcarbamato de tert.-butilo**

50

A una solución agitada de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (CAS 70952-62-4; 1,5 g, 8,38 mmol) y carbamato de tert.-butilo (1,28 g, 10,9 mmol), a la temperatura ambiente, en dioxano y bajo una atmósfera de argón, se le añadieron carbonato de cesio (3,82 g, 11,7 mmol), Xantphos (727 mg, 1,26 mmol) y acetato de paladio (II) (132 mg, 587 μmol). A continuación, la mezcla, se desgasificó, y ésta, se recargó con argón, antes de que ésta se calentara, a una temperatura de 100 °C. Se continuó con el régimen de agitación, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Después, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente y se concentró. El aceite residual, de aspecto viscoso, y se una tonalidad de color pardo oscuro, se trituró en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un factor de relación de 9 : 1. Subsiguientemente, el material insoluble, se separó mediante filtrado y éste, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de heptano / EtOAc, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (178 mg, 8%) como un sólido de color blanco.

60

MS: M = 260,2 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapa 2: 6-Cloro-5-metoxipiridazin-3-amina**

65

A una solución en régimen de agitación, y enfriada (0 °C) de 6-cloro-5-metoxipiridazin-3-ilcarbamate de tert.-butilo (170mg, 655 μmol) en diclorometano (4 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió 2,2,2-trifluoroacético (1,49 g, 1,00 ml, 13,1 mmol). A continuación, se procedió a retirar el baño de hielo y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procedió, a continuación, a añadir la mezcla, de una forma cuidadosa, a una solución acuosa, saturada, de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml), la cual se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH en un factor de relación de 95 : 5. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y éstos se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el producto crudo, como una espuma de una tonalidad de color pardo claro. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (70 mg, 67%), como un sólido de una tonalidad de color blanquecina.  
MS: M = 160,1 (M+H)<sup>+</sup>

*Etapa 3: 6-Cloro-7-metoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina*

El compuesto del epígrafe, se obtuvo a partir de la 6-cloro-5-metoxipiridazin-3-amina y de la 3-bromobutan-2-ona, de una forma análoga a la utilizada en el procedimiento el cual se encuentra descrito en la etapa 1 del ejemplo 12. Se obtuvo, mediante ello, un sólido de una tonalidad de color amarillo claro.

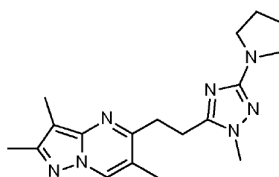
MS: M = 212,2 (M+H)<sup>+</sup>

*Etapa 4: 7-Metoxi-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina*

De una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del epígrafe, a partir de la 6-cloro-7-metoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina y 5-etnil-1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol, como un sólido, de una tonalidad de color amarilla.

MS: M = 352,5 (M+H)<sup>+</sup>

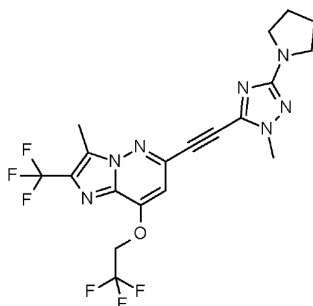
**Ejemplo 61: 2,3,6-Trimetil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo a partir de la 2,3,6-trimetil-5-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 59), de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6.

MS: M = 340,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 62: 3-Metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridazina**



*Etapa 1: 6-Cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-amina*

A una solución en régimen de agitación, y enfriada (a una temperatura de 0 °C) de 2,2,2-trifluoroetanol (300 mg, 216 ml, 3,00 mmol) en DMF (5 ml) bajo atmósfera de argón, se le añadió tert.-butóxido potásico (13,5 mg, 120 μmol), en una porción. A continuación, se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos y, después, se le añadieron 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (250 mg, 1,2 mmol) y bromuro de cobre (I) (224 mg, 1,56 mmol). Se procedió, a continuación, a retirar el baño de hielo.

Subsiguientemente, la mezcla se calentó, a una temperatura de 120 °C, y se continuó con el régimen de agitación, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. Subsiguientemente, la fase acuosa, se reextrajo con EtOAc. Subsiguientemente, los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. A continuación el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, proporcionando así, de este modo, el compuesto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino.

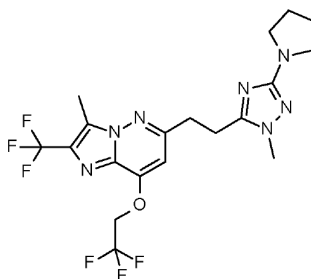
MS: M = 228,3 (M+H)<sup>+</sup>

Etapla 2: 3-Metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe se obtuvo de una forma análoga a la de las etapas 1 y 3 del ejemplo 12. Se obtuvo así, de ese modo, un sólido de color amarillo.

MS: M = 474,4 (M+H)<sup>+</sup>

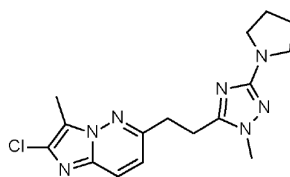
**Ejemplo 63: 3-Metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. El compuesto, se obtuvo como una goma de una tonalidad de color amarillo.

MS: M = 478,4 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 64: 2-Cloro-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**



Etapla 1: 6-Yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de metilo

[0299] El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en la etapa 1 del ejemplo 3. Éste se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 318,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapla 2: Ácido 6-yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico

A una solución, a una temperatura de 0 °C, de 6-yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de metilo (850 mg, 2,68 mmol) en THF (40 ml), se le añadió, bajo una atmósfera de argón, una solución de LiOH monohidratado (337 mg, 8,04 mmol) en agua (20 ml). A continuación, la mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó. Subsiguientemente, el residuo, se diluyó con 10 ml agua y éste, se lavó con 15 ml de AcOEt. A continuación, la fase acuosa, se acidificó a un valor pH 5 con HCl 1 N, a una temperatura de 0° y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, en un valor de relación de 9 : 1. Subsiguientemente, la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y ésta se filtró, y se evaporó, para obtener el compuesto del epígrafe (700 mg, 86%), como un sólido de una tonalidad de color blanquecina.

MS: M = 304,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: 6-Yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de tert.-butilo

5 A una suspensión de ácido 6-yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico (0,6 g, 1,98 mmol) y trietilamina (601 mg, 828 µl, 5,94 mmol) en tert.-butanol (15 ml), se le añadió, a la temperatura ambiente, y bajo una atmósfera de argón, fosforazidato de difenilo (817 mg, 641 µl, 2,97 mmol). A continuación, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 22 horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla, se diluyó con AcOEt, y ésta se lavó con una solución de ácido cítrico, 5 % y un solución saturada de bicarbonato sódico. Después,  
10 la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y ésta se filtró, y se evaporó. A continuación, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (198 mg, 27 %), como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 375,3 (M+H)<sup>+</sup>

15

Etapa 4: 6-Yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-amina

A una solución de 6-yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de tert.-butilo (137 mg, 366 µmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió bajo, una atmósfera de argón y a una temperatura de 0 °C, ácido trifluoroacético (250 mg, 169 µl, 2,2 mmol). A continuación, la solución, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y después, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Después, la mezcla de reacción, se enfrió, a una temperatura de 0 °C y ésta, se basificó con NaOH 1 N. Subsiguientemente, el producto, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y éste se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó, para  
20 obtener el compuesto del epígrafe (113 mg, cuantitativ.) como un sólido de aspecto blanquecino.

25

MS: M = 275,3 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 5: 2-Cloro-6-yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina

30 A una suspensión of 6-yodo-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-amina (100 mg, 365 µmol) en ácido acético (1 ml) y HCl acuoso, concentrado (37%; 300 µl, 3,65 mmol) a una temperatura de 0 °C, bajo una atmósfera de argón, se le añadió nitrito sódico (50,4 mg, 730 µmol). A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a ésta, se le añadió cloruro de cobre (I) (72,2 mg, 730 µmol), a una temperatura de 0 °C. Se procedió, a continuación, a retirar el baño de hielo y, la mezcla se agitó, a la temperatura  
35 ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después, la mezcla, se vertió en H<sub>2</sub>O / hielo y, ésta, se extrajo con AcOEt. A continuación, la fase orgánica, se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10%, y ésta, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Posteriormente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para obtener el compuesto del epígrafe (40 mg, 37%), como un sólido de aspecto blanquecino.

40

MS: M = 294,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 6: 2-Cloro-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina

45 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 342,4 (M+H)<sup>+</sup>

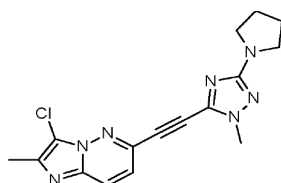
50 Etapa 7: 2-Cloro-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

55 MS: M = 346,4 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 65: 3-Cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina**

60



65

Etapa 1: 6-Yodo-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-bromo-3-oxobutanoato de metilo (5,63 g, 23,1 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, se le añadió 6-yodopiridazin-3-amina (4,25 g, 19,2 mmol). A continuación, la mezcla, se sometió a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. Después de haberse enfriado a la temperatura ambiente, el disolvente, se evaporó. Después, el producto crudo, se aisló, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de EtOAc / heptano, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,5 g, 25 %), como un sólido de aspecto blanquecino.

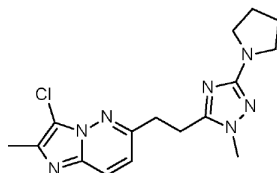
MS: M = 318,2 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2:

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos descritos en las etapas 2 - 6 del ejemplo 64.

MS: M = 342,4 (M+H)<sup>+</sup>

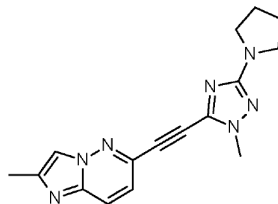
**Ejemplo 66: 3-Cloro-2-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 346,4 (M+H)<sup>+</sup>

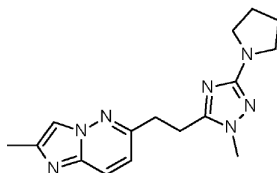
**Ejemplo 67: 2-Metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo [1,2-b]piridazina**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo como un subproducto, en la última etapa (reacción de Sonogashira) de la preparación del ejemplo 65. El compuesto, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

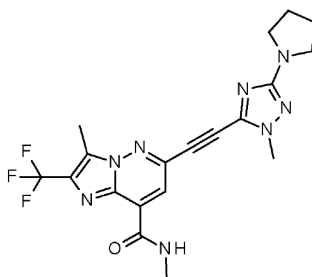
MS: M 308,4 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 68: 2-Metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste, se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M = 312,5 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 69: N,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida**

## Etapa 1: 3,6-Dicloropiridazin-4-carbonil cloruro

A una suspensión agitada y enfriada (a una temperatura de 0 °C) de ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico (3 g, 15,5 mmol) en diclorometano (35 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió, de una forma cuidadosa, cloruro de oxalilo (2,17 g, 1,47 ml, 17,1 mmol), seguido de DMF (2 gotas). A continuación, se siguió con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Después, la mezcla, se concentró, hasta secado. Subsiguientemente, este producto crudo, se utilizó directamente en la siguiente etapa.

## Etapa 2: 3,6-Dicloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida

A una solución en régimen de agitación, y enfriada (a una temperatura de 0 °C) de cloruro de 3,6-dicloropiridazin-4-carbonilo crudo (3,29 g, 15,6 mmol) en diclorometano (50 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadieron hidrocloreuro de metilamina (2,1 g, 31,1 mmol) y trietilamina (3,15 g, 4,31 ml, 31,1 mmol). La mezcla, se agitó, entonces, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, el material insoluble material (en una pequeña cantidad), se separó mediante filtrado, y éste, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado resultante, de una tonalidad de color pardo oscuro, se concentró. Después, el producto crudo, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,72 g, 54 %), como un sólido de aspecto blanquecino.

MS: M 204,1 (M-H)<sup>-</sup>

## Etapa 3: 3-Amino-6-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida

El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 16. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M 185,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 4: 6-Cloro-2-hidroxi-N,3-dimetil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida

Se procedió a agitar una mezcla de 3-amino-6-cloro-N-metilpiridazin-4-carboxamida (390 mg, 2,09 mmol), 3-bromo-1,1,1-trifluorobutan-2-ona (557 mg, 2,72 mmol) e hidrógenocarbonato sódico (228 mg, 2,72 mmol) en etanol (15 ml), bajo una atmósfera de argón, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró. Subsiguientemente, el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, como eluyente, para proporcionar el compuesto del epígrafe (388 mg, 60%) como un sólido de color amarillo.

MS: M 311,3 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 4: 6-Cloro-N,3-dimetil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida

A una mezcla de 6-cloro-2-hidroxi-N,3-dimetil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida (0,385 g, 1,24 mmol) y piridina (196 mg, 200 µl, 2,48 mmol), se le añadió, bajo una atmósfera de argón y a la temperatura ambiente, dicloruro de azufre (295 mg, 180 µl, 2,48 mmol). A continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, y subsiguientemente, ésta se vertió en 50 ml de hielo / agua, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después, los orgánicos combinados, se lavaron con H<sub>2</sub>O, y éstos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron, para obtener el compuesto del epígrafe (359 g, 99%), como un sólido de color amarillo.

MS: M 293,3 (M+H)<sup>+</sup>

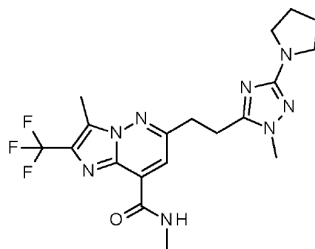


Etapa 5: N,3-Dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida

5 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se encuentran descritos en la etapa 3 del ejemplo 12. Éste, se obtuvo como un sólido de color naranja.

MS: M 433,4 (M+H)<sup>+</sup>

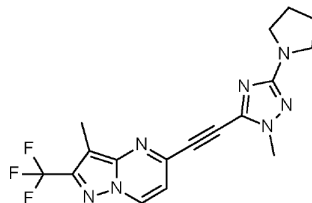
10 **Ejemplo 70: N,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida**



El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

25 MS: M = 437,4 (M+H)<sup>+</sup>

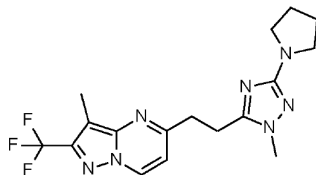
**Ejemplo 71: 3-Metil-5-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-1,2,4-triazol-3-il)etnil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**



40 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la de los procedimientos los cuales se han descrito en el ejemplo 52 a partir de la 4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamina. Éste, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 376,4 (M+H)<sup>+</sup>

45 **Ejemplo 72: 3-Metil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

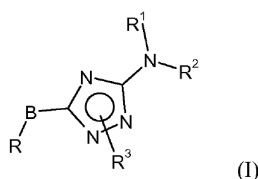


55 El compuesto del epígrafe, se obtuvo de una forma análoga a la del procedimiento el cual se ha descrito en el ejemplo 6. El compuesto, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

MS: M = 380,4 (M+H)<sup>+</sup>

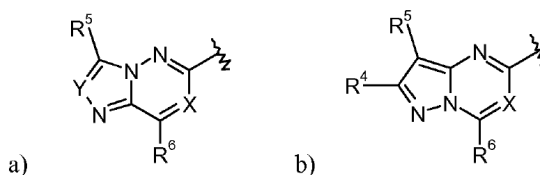
## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I)



B, es alquileo C1-C4, alquenileno C2-C4, -alquinileno C2-C4, alcoxi C1-C4, -S-alquilo C1-C4;

R, se selecciona de entre el grupo consistente en



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un sistema de anillos bicíclico, ó heterocicloalquilo, el cual puede encontrarse sustituido por 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C7, hidroxialquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, haloalquilo C1-C7, hidroxilo y oxo;

R<sup>3</sup>, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, alcoxialquilo C1-C7, haloalquilo C1-C7, (CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>- cicloalquilo C3-C5-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>- arilo, opcionalmente sustituido por alcoxi C1-C7;

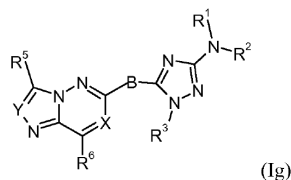
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C7, haloalquilo C1-C7, hidroxialquilo C1-C7, ciano, ó R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente, forman un cicloalquilo C3-C8;

R<sup>6</sup>, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, haloalcoxi C1-C7, cicloalquilo C3-C8, alcoxi C1-C7, hidroxilo, halógeno, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C1-C7, -C(O)NR'R'', NR'R'', en donde, R' y R'', se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, ó R' y R'', conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterocicloalquilo, ó R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, conjuntamente, forman un cicloalquilo C3-C8;

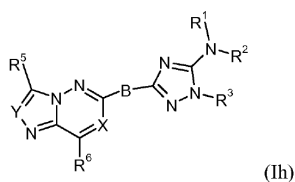
X, es N ó C-R<sup>7</sup>, en donde, R<sup>7</sup>, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C7, alcoxi C1-C7, haloalquilo C1-C7, cicloalquilo C3-C8, -C(O)NR'R'', en donde, R' y R'', se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y alquilo C1-C7;

Y, es N, ó C-R<sup>4</sup>.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, el cual tiene la fórmula (Ig)



3.- El compuesto de la reivindicación 1, el cual tiene la fórmula (Ih).



4.- El compuesto de la reivindicación 1 a 3, en donde, B, se selecciona de entre etileno, etenileno, etinileno, metoxi.

- 5.- El compuesto de la reivindicación 1 a 4, en donde, X, es C-R<sup>7</sup> y, R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, metoxi, ciclobutilo, ciclohexilo, C(O)NR'R'', en donde, R' y R'', se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y metilo.
- 6.- El compuesto de la reivindicación 1 a 4, en donde, X, es N, y R<sup>6</sup>, se selecciona de entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halógeno, NR'R'', en donde, R' y R'', se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>.
- 7.- El compuesto de la reivindicación 1 a 6, en donde, Y, es C-R<sup>4</sup>.
- 8.- El compuesto de la reivindicación 1 a 7, en donde, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman pirrolidinilo.
- 9.- El compuesto de la reivindicación 1 a 8, en donde, R<sup>3</sup>, se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, de una forma preferible, metilo.
- 10.- El compuesto de la reivindicación 1 a 9, el cual se selecciona de entre el grupo consistente en:
- 3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-Metil-6-[(E)-2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-vinil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonitrilo  
 3-metil-6-((1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etnil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-Metil-6-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il)-2#H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-imidazo[1,2-#b!]piridazin-2-carbonitrilo  
 3-metil-6-(2-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2-(difluorometil)-3-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2-(difluorometil)-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 (E)-8-metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-metoxi-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol  
 8-metoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 4-metoxi-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina  
 5-[2-(2-Metil-5-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-3b,4,8-triaza-ciclopenta[a]indeno  
 4-cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina  
 2,3,8-trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3,7-trimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3,7-trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(pirrolidina-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina  
 4-cloro-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-3-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina  
 (2-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo1,2-b]piridazin-3-il)metanol  
 N,N,6,7-tetrametil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 3-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,-a]ftalazina  
 8-isopropoxi-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 (E)-8-isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)vinil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-isopropoxi-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metiltio)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)imidazo[1,2-b]piridazina  
 N-isopropil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 N-etil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 N-etil-N,6,7-trimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 N,N-dietil-6,7-dimetil-2-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina  
 2-cloro-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2-cloro-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2-cloro-3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 N,2,3-trimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida  
 N,2,3-trimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida  
 N,2,3-trimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida  
 2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-isopropil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-ciclopropil-2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-ciclobutil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-ciclobutil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 8-ciclopropil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazo1-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina

- 7-isopropil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3-dimetil-5-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 2,3-dimetil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 5 3,8-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3,8-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-metil-6-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina  
 3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina  
 7-ciclohexil-2,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 10 2,3,6-trimetil-5-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 7-metoxi-2,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 2,3,6-trimetil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 3-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-  
 b]piridazina  
 15 3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-  
 b]piridazina  
 2-cloro-3-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-cloro-2-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 3-cloro-2-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 20 2-metil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[[1,2-b]piridazina  
 2-metil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazina  
 N,3-dimetil-6-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-  
 carboxamida  
 N,3-dimetil-6-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-  
 carboxamida  
 25 3-metil-5-[2-(2-metil-5-pirrolidin-1-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina  
 3-metil-5-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina.

11.- Un compuesto de las reivindicaciones 1 – 10, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de

30 En otro aspecto, la presente invención, se refiere a un compuesto de la invención, para el tratamiento o la profilaxis de desórdenes psicóticos, de la esquizofrenia, de los síntomas positivos, negativos y / o cognitivos, los cuales se encuentran asociados con la esquizofrenia, con el trastorno o desorden delucional, el desorden psicótico inducido por sustancias, los desórdenes de la ansiedad, el desorden del pánico, los desórdenes obsesivos compulsivos, el desorden agudo de estrés, el desorden generalizado de la ansiedad, las adiciones a los fármacos, los desórdenes del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los desórdenes de la deficiencia de cognición, la enfermedad de Alzheimer, la demencia multiinfarto, los desórdenes del humor, la depresión, los desórdenes bipolares, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el desorden de déficit de atención / hiperactividad, los desórdenes de la atención, la diabetes y los desórdenes relacionados con la diabetes, la diabetes mellitus del tipo 2, los desórdenes neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos las malignidades hematológicas, los carcinomas de las células renales, o el cáncer de mama.

12.- Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I), en donde, B, es alquileo C<sub>2</sub>, ó alquilenilo C<sub>2</sub>, Y, es C-R<sup>4</sup>, y X, es C-R<sup>7</sup>, procedimiento éste, el cual comprende:

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)



55 con

f) un compuesto de la fórmula (Ja)

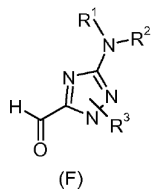


ó

65

g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (F)

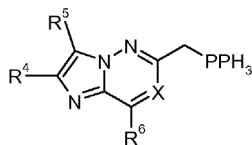
5



10 con

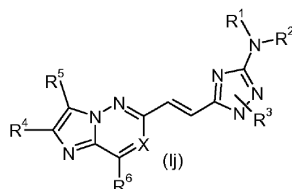
h) un compuesto de la fórmula (VI)

15



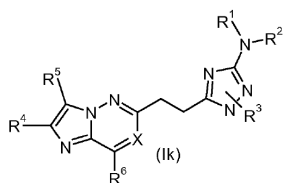
20 para la obtención de un compuesto de la fórmula (Ij)

25



30 y, opcionalmente, la hidrogenación de un compuesto de la fórmula Ij, para la obtención de un compuesto de la fórmula Ik

35



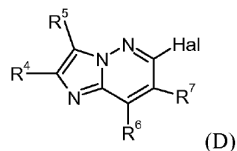
40 en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

40

13.- Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I), en donde, B, es alquileno C<sub>2</sub>, ó alquilileno C<sub>2</sub>, Y, es C-R<sup>4</sup>, y X, es C-R<sup>7</sup>, procedimiento éste, el cual comprende:

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (D)

45

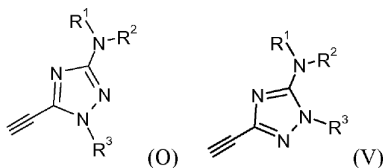


50

con

d) un compuesto e la fórmula (O) ó de la fórmula (V)

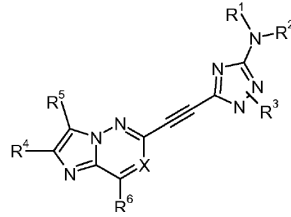
55



60

para la obtención de un compuesto de la fórmula (Im)

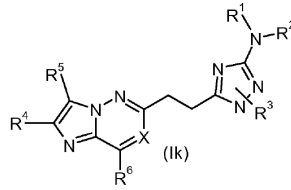
5



10

y, opcionalmente, la hidrogenación del compuesto de la fórmula (Im), para la obtención de un compuesto de la fórmula (Ik)

15



20

en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

14.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10, y un portador terapéuticamente inerte.