Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00029097

54. **TÍTULO** Derivados piridazina condensados, su produccion y utilizacion

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/41
3T/495.

71. **SOLICITANTE** Takeda chemical Industries, Ltd.

DOMICILIO Osaka, Japon

74. **APODERADO** Emilio Ferrero
Codigo V. 1092.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 19 - 04 - 2000

202040

FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

AF

D

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-29097

54. **TITULO** DERIVADOS PIRIDAZINA CONDENSADOS, SU PRODUCCION Y UTILIZACION

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/41
31/495

71. **SOLICITANTE** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO Osaka, Japón

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 19-04-2000

20 2040

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00029097 00000000 Folios: 426
Fecha (AMD): 2000-04-19 16:38:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTADO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 29097

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.**

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: **Japón**

Departamento o Estado:

Dirección: **1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku, Osaka-Shi**

Ciudad: **Osaka 541-0045,**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio: **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.**

Ciudad: **BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1-Yasuhiko KAWANO
2- Hideaki NAGAYA
3- Michiyo GYOTEN
4- Yukio HARA
5- Motoki IKEUCHI

Identificación:

Dirección: **1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku, Osaka-Shi, Osaka 541-0045, Japón, respectivamente.**

Ciudad:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **DERIVADOS PIRIDAZINA CONDENSADOS, SU PRODUCCION Y UTILIZACION**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País | Fecha | No. Solicitud

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ **18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud**

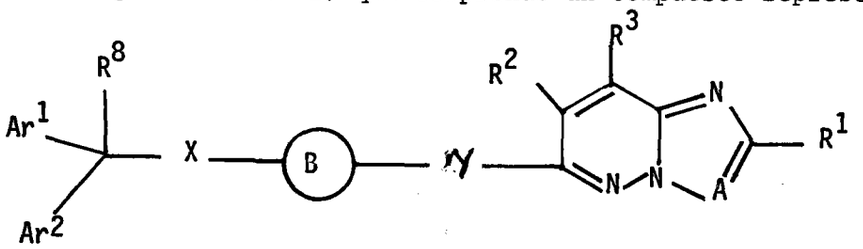
Apoderado: 1763-801-002-9
EM/mrm-Id-15

CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 237/00

19 ABR 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades alérgicas de la piel tales como dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor, que comprende un compuesto representado por la fórmula:



en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido;
x e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son

Continúa...

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

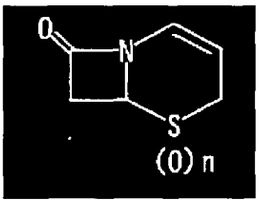
SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.92[illegible]

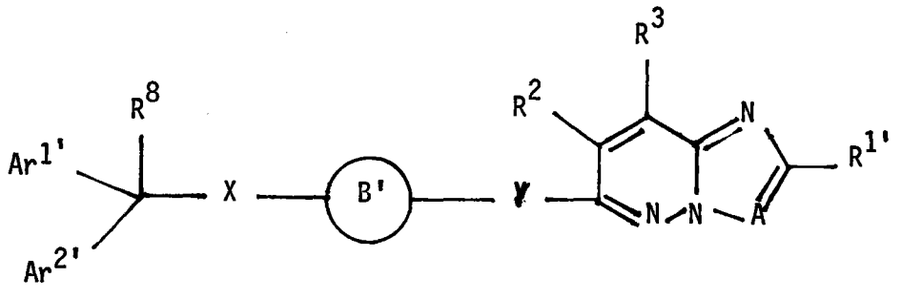
CONTINUACION RESUMEN:

independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que un heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no sea una heterociclo representado por la fórmula:



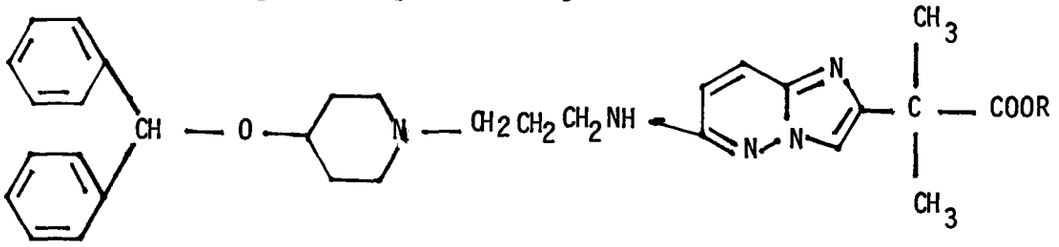
en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo.

De acuerdo con el método para producir la presente invención, el compuesto (I') representado por la fórmula:



en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; El anillo B' es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1 es un grupo hidrocarburo sustituido con un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, o una sal del mismo, exhibiendo actividad antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria e inhibidora de quimiotaxis eosinófila excelente y son útiles para prevenir o tratar asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alergíca, urticaria crónica, se pueden producir con buena eficiencia y con rendimiento elevado.

El hidrato de un compuesto representado por la fórmula:



en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo, o un succinato o citrato del compuesto (I") exhiben una excelente actividad antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria e inhibitoria de quimiotaxis eosinófila, y es útil para prevenir o tratar asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica y posee excelente estabilidad.

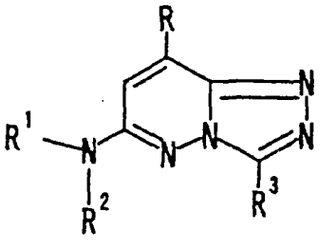
DERIVADOS PIRIDAZINA CONDENSADOS, SU PRODUCCIÓN Y UTILIZACIÓN

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a derivados piridazina condensados que exhiben una excelente actividad antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria o inhibitoria de quimiotaxis eosinófila, u otras actividades, y es útil como agente para tratar o prevenir dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, etc., también se refiera a sus prodrogas, y métodos para su producción y utilización

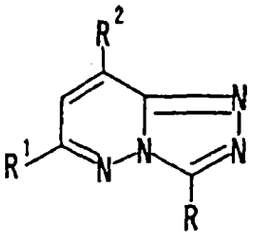
ANTECEDENTES TÉCNICOS

Muchos derivados de piridazina condensados son actualmente sintetizados como drogas para una variedad de enfermedades. Por ejemplo, la patente Estadounidense No. 3.915.968 describe un compuesto representado por la fórmula:



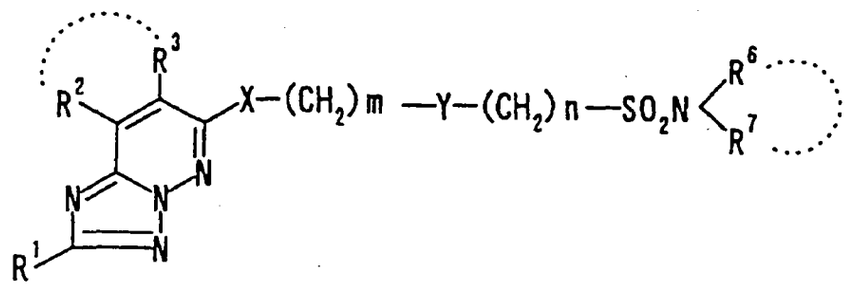
en donde R y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (por lo menos uno de R y R^3 es un grupo alquilo inferior); R^1 y R^2 representan un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de

pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina enlazados junto con el átomo de nitrógeno adyacente; o una sal del mismo. La patente No. 4.136.182 describe un compuesto representado por la fórmula:



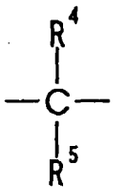
en donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilcarbonilamino inferior; R^1 representa morfolino o piperidino; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (por lo menos una de R y R^2 es un grupo distinto de un átomo de hidrógeno; cuando R es un grupo fenilo, R^1 es morfolino y R^2 es un grupo alquilo inferior); o una sal del mismo, es útil como broncodilatador para mitigar espasmos bronquiales.

Además, la Publicación de patente Japonesa no examinada No. 279447/1995 describe un compuesto representado por la fórmula:

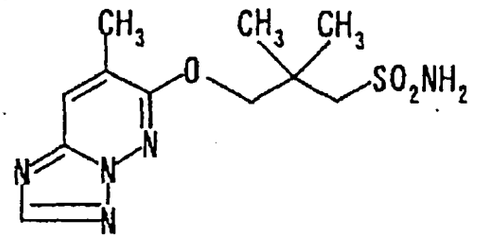


en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, o un átomo de halógeno; R^2

y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, o puede formar un anillo de 5- a 7- miembros con -C=C- adyacente; X representa un átomo de oxígeno o $S(O)_p$ (p representa un entero de valor 0 a 2); Y representa un grupo representado por la fórmula:

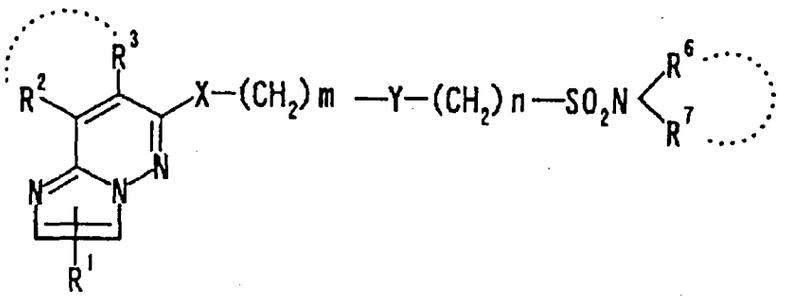


(R^4 y R^5 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido) o un grupo bivalente derivado de un homociclo o heterociclo de 3- a 7- miembros que puede ser sustituido; R^6 y R^7 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, o grupo arilo que puede ser sustituido, o puede formar un grupo heterocíclico conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido, con átomo adyacente de nitrógeno; m representa un entero de 0 a 4; y n representa un entero de 0 a 4, una sal del mismo; y, como ejemplo sintético un compuesto de fórmula:

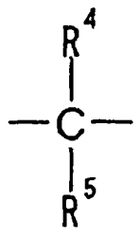


exhibe actividades antiasmáticas, antiPAF, antiinflamatorias y antialérgicas.

Además, la publicación de patente Japonesa no examinada No. 279446/1995 describe un compuesto representado por la fórmula:



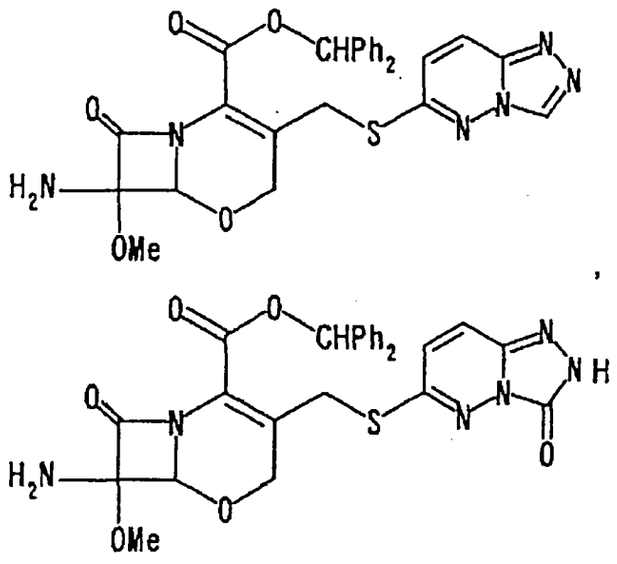
en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, o un átomo de halógeno; R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido (con tal que cualquiera de R^2 y R^3 sea un átomo de hidrógeno, el otro representa un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido), o puede formar un anillo de 5- a 7- miembros enlazado con el -C=C- adyacente; X representa un átomo de oxígeno o $S(O)_p$ (p representa un entero de 0 a 2); Y representa un grupo representado por la fórmula:



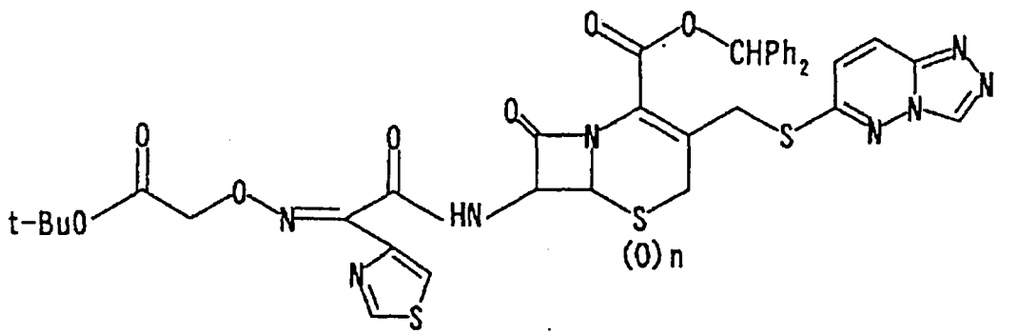
(R^4 y R^5 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido) o un grupo bivalente derivado desde un homociclo o heterociclo de 3- a 7-miembros que puede ser sustituido; R^6 y R^7 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, un grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, o un grupo arilo que puede ser sustituido, o puede formar un grupo heterocíclico conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido, enlazado junto con el átomo de nitrógeno adyacente; m representa un entero desde 0 a 4, y n representa un entero desde 0 a 4; o una sal del mismo; y describe que estos compuestos poseen actividades antialérgicas, antiinflamatorias y antiPAF (factor activador de plaqueta) para suprimir espasmos bronquiales y contracción bronquial, por lo tanto podrían utilizarse como agentes antiasmáticos efectivos.

Por otra parte, como compuestos que exhiben actividades antialérgicas o antihistamínicas, se puede mencionar, por ejemplo, terfenadina ("Merck Index", 12° edición, 9307) y ebastina ("Merck Index", 12° edición, 3534), que están ya en uso clínico.

Y, la patente EP128536 describe compuestos antibacteriológicos representados por la fórmula:



y similares, y la patente Estadounidense 4.499.088 describe los compuestos antibacteriológicos representados por la fórmula:



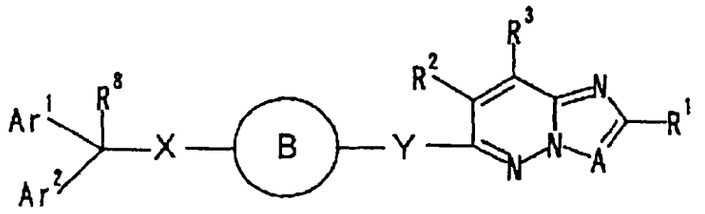
y similares. Sin embargo, en las mismas nunca se describe nada respecto a la acción antialérgica, acción antihistamínica, acción antiinflamatoria y similares.

Actualmente hay demanda para el desarrollo de compuestos

novedosos mas satisfactorios que los agentes antialérgicos convencionales, agentes antihistamínicos, agentes antiinflamatorios en términos de eficacia de acción, de acción prolongada, de seguridad etc, de su producción y una composición farmacéutica novedosa.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

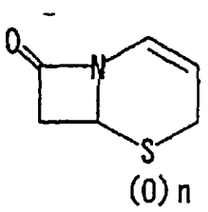
Mediante diversas extensivas investigaciones, los presentes inventores encontraron que los compuestos de piridazina condensados representados por la fórmula:



(I)

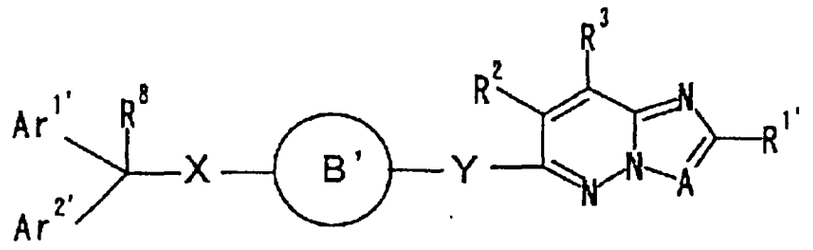
en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, $S(O)_p$ (p es un entero de 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 (R^7 es un

átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior, o un grupo carboxilo; a condición que el heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no sea un heterociclo representado por la fórmula:



en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo, debido a que su única estructura química está caracterizada por la presencia de piperidina o piperazina sustituida por medio de un separador desde la posición 6 de la [1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina o esqueleto de imidazo[1,2-b]piridazina, inesperadamente exhibe las excelentes actividades para prevenir o tratar enfermedades alérgicas de la piel tales como dermatitis de contacto, prurito y similares.

Y, los presentes inventores encontraron que los derivados de condensación de piridazina representados por la fórmula:

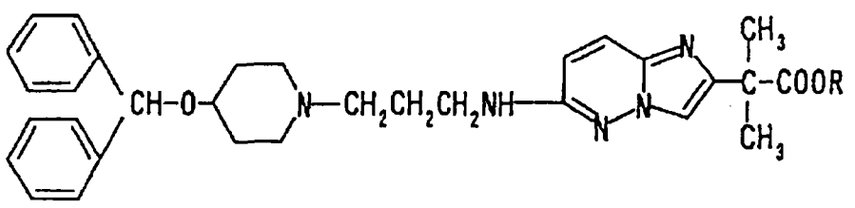


(I')

en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; El anillo B' es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, $S(O)_p$ (p es un entero de 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; $R^{1'}$ es un grupo hidrocarburo sustituido con un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo

carboxilo, o una sal del mismo, debido a que su estructura química única está caracterizada por la presencia de piperidina o piperazina sustituida por medio de un separador desde la posición 6- del [1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina o esqueleto imidazo[1,2-b]piridazina, puede ser realizada con buena eficiencia y en un rendimiento elevado.

Además, los inventores encontraron que entre los compuesto mencionados precedentemente (I) o una sal del mismo, un hidrato de un compuesto representado por la fórmula:



(I'')

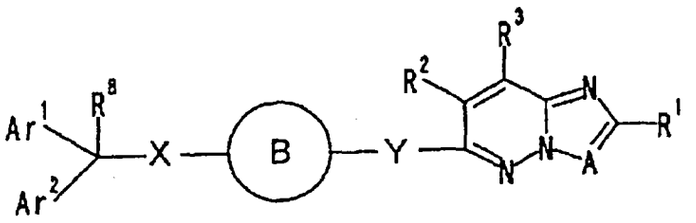
en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo, o un succinato o citrato del compuesto (I") y ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionico o una sal del mismo, que son óptimos en estabilidad, exhibe una excelente actividad antialérgica.

Los inventores realizaron investigaciones adicionales basados en estos hallazgos, y desarrollaron la presente invención.

La presente invención provee:

(1) Una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades alérgicas de la piel que comprende un compuesto

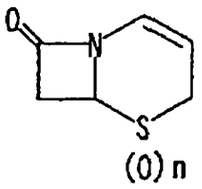
representado por la fórmula:



(I)

en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 puede formar un condensado el grupo cíclico con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, $S(O)_p$ (p es un entero de 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, proveído que heterociclo

conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no es una heterociclo representado por la fórmula:

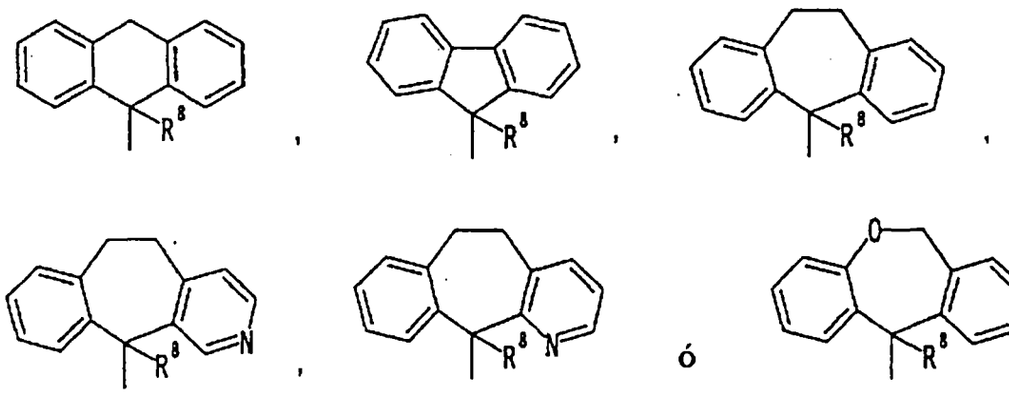


en donde n es 0 o 1, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo.

(2) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde la enfermedad alérgica de la piel es dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor,

(3) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente (a) un grupo hidrocarburo aromático C_{6-14}, (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono o (c) un grupo al que se le extrajo un átomo de hidrógeno desde un condensado anillo formado por el grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros y el grupo hidrocarburo aromático de C_{6-14}, y grupo hidrocarburo aromático C_{6-14}, el grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros y el grupo formado por grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros y el grupo hidrocarburo aromático C_{6-14} que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro,

(iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxiC_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} , (xxviii) oxo, xxix tiocarbamoilo; y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con el átomo de carbono adyacente representado por la fórmula:



en donde R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} o un grupo carboxilo, y el grupo cíclico condensado puede ser sustituido por un grupo

seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} , (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno de 3 a 13 miembros conteniendo por lo menos un átomo de nitrógeno que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionados por un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el heterociclo conteniendo nitrógeno de 3 a 13 miembros puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por

1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

X e Y son iguales o diferentes (a) un enlace, (b) un átomo de oxígeno, (c) S(O)p en donde p es un entero de 0 a 2, (d) NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o (e) un grupo hidrocarburo lineal bivalente C_{1-6} que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionados por un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el grupo hidrocarburo lineal bivalente C_{1-6} puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-

alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}- carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6} -

carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} ,(xxviii) oxo y (xxix) ticarbamoilo,

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO-R^9$, $-(C=O)NR^{10}R^9$, $-(C=O)O-R^9$, $-(C=S)O-R^9$ o $-(C=S)NR^{10}R^9$ en donde R^9 es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo,

(xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) ararquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo o (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{11}$ en donde R^{11} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbmoilo, R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{12}$ en donde R^{12} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un C_{1-6} grupo alquilo, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo (xxix) tiocarbamoilo;

R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo

alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} , (xxviii) oxo (xxix) tiocarbamoilo,

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^{13}$, $-SO_2-R^{13}$, $-SO-R^{13}$, $-(C=O)NR^{14}R^{13}$, $-(C=O)O-R^{13}$, $-(C=S)O-R^{13}$ o $-(C=S)NR^{14}R^{13}$ en donde R^{13} es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente

posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo (xxix) tiocarbamoilo o (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{15}$ en donde R^{15} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) átomo halogeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6}

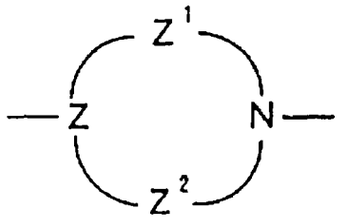
opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo (xxix) tiocarbamoilo, R^{14} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{16}$ en donde R^{16} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo

C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo;

R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo C_{1-6} o un grupo carboxilo,

(4) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente (i) un grupo fenilo que puede ser sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} o (ii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono; el anillo B es un anillo representado por la fórmula:



en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino; Z^1 y Z^2

son independientemente un grupo alquileno lineal C_{1-4} que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6}; X es un enlace, un NH o átomo de oxígeno; Y es

(i) un grupo alquileno C_{1-6},

(ii) $-(CH_2)p^1O-$,

(iii) $-(CH_2)p^1NH-$,

(iv) $-(CH_2)p^1S-$,

(v) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2O-$,

(vi) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2NH-$,

(vii) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2S-$,

(viii) $-(CH_2)p^1CONH-$,

(ix) $-COO(CH_2)p^1O-$,

(x) $-COO(CH_2)p^1NH-$,

(xi) $-COO(CH_2)p^1S-$,

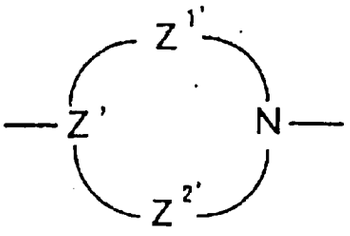
(xii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2O-$,

(xiii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2NH-$ o

(xiv) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2S-$ en donde p^1 es un entero de 1 a 6, q^1 y q^2 son un entero de 1 a 3; A es un átomo de nitrógeno o CR^7, en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o grupo un carboxilo; R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxilo o carbamoilo que opcionalmente posee mono-, o di-alquilo C_{1-6}, (iii) un grupo arilo C_{6-14}, (iv) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (vi) un grupo

carboxilo, (vii) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (viii) un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por alcoxi C_{1-6}-carbonilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

(5) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo fenilo; el anillo B es un anillo representado por la fórmula:



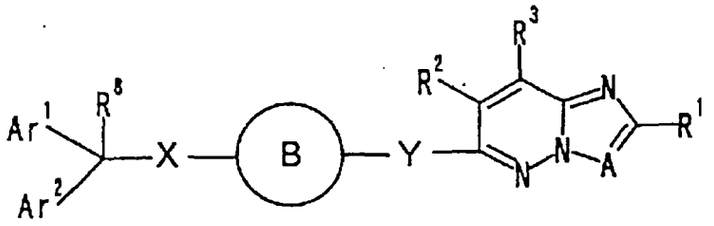
en donde Z' es un grupo metino; $Z^{1'}$ y $Z^{2'}$ son un grupo metileno o un grupo etileno; X es un enlace o átomo de oxígeno; Y es $-(CH_2)p^1NH-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6; A es $CR^{7''}$ en donde $R^{7''}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (iii) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente alcoxi C_{1-6}-carbonilo (particularmente, un grupo isopropilo); R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de

hidrógeno,

(6) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico o una sal del mismo,

(7) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es ácido dihidrato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico,

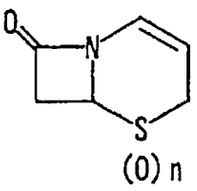
(8) Un método para prevenir o tratar enfermedad alérgica de la piel que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede

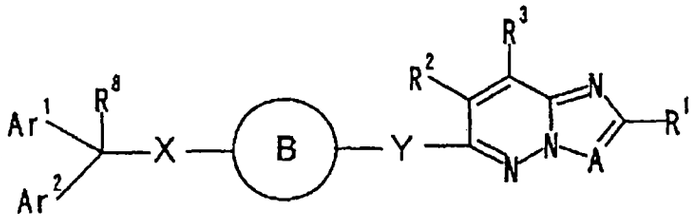
contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1; R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que el heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no es un heterociclo representado por la fórmula:



en donde n es 0 o 1, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo a mamíferos,

(9) Un método para prevenir o tratar como el definido en (8) en donde la enfermedad alérgica de la piel es dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor,

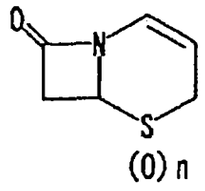
(10) La utilización de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que el heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no sea un heterociclo representado

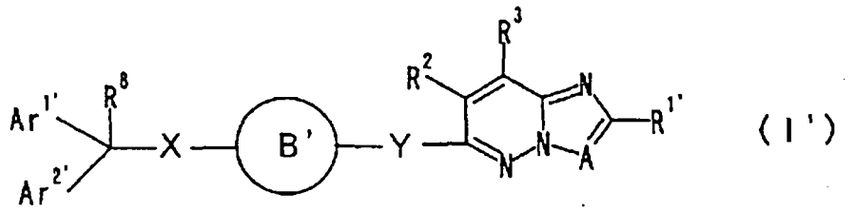
por la fórmula:



en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo, o una prodroga de la misma para preparar una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedad alérgica de la piel,

(11) Una utilización de acuerdo con (10) en donde la enfermedad alérgica de la piel es dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor,

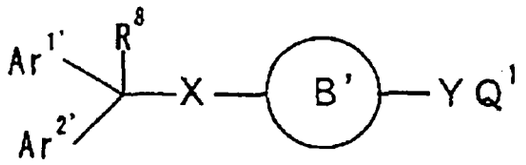
(12) Un método para producir un compuesto representado por la fórmula:



(I')

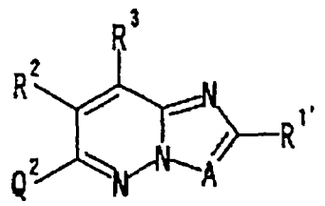
en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ puede formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B' es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de 0 o 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior

lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; $R^{1'}$ es un grupo hidrocarburo sustituido por un grupo carboxilo opcionalmente esterificado; R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(II)

en donde Q^1 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos son iguales a los definidos precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(III)

en donde Q^2 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos son iguales a los definidos precedentemente, o una sal del mismo en un solvente y/o en la presencia de una base si fuera necesario una atmósfera de gas inerte,

(13) Un método de acuerdo con (12) en donde el solvente es un solvente aprótico que posee un elevado punto de ebullición,

(14) Un método de acuerdo con (12) en donde los solventes son sulfóxidos,

(15) Un método de acuerdo con (12) en donde el solvente es un dimetil sulfóxido,

(16) Un método como definido en (12) en donde la base es un carbonato de metal alcalino,

(17) Un método como definido en (12) en donde la base es un carbonato de sodio,

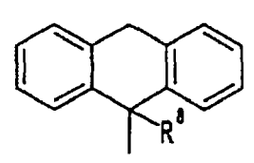
(18) Un método como definido en (12) en donde la reacción es realizada en el solvente y en la presencia de una base,

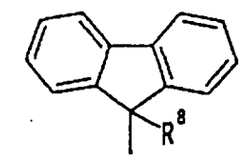
(19) Un método como definido en (12) en donde la reacción es realizada adicionalmente en la presencia de metales alcalinos halogenados,

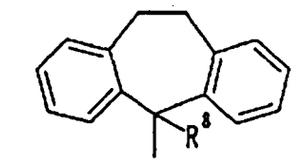
(20) Un método de acuerdo con (19) en donde el metal alcalino halogenado es bromuro de sodio,

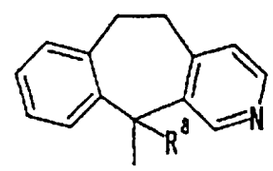
(21) Un método de acuerdo con (12) en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son un grupo hidrocarburo aromático cíclico simple o cíclico condensado C_{6-14} el cual puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii)

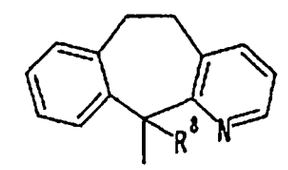
alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo; y Ar^1, Ar^2 y el átomo de carbono adyacente pueden formar un grupo cíclico condensado representado por la fórmula:

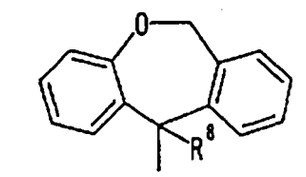


,


,


,


,


ó


en donde R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} o un grupo carboxilo, y el

grupo cíclico condensado puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

el anillo B' es un heterociclo conteniendo nitrógeno de 6-miembros que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi)

hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} , (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

X e Y son iguales o diferentes y son independientemente (a) un enlace, (b) un átomo de oxígeno, (c) S(O)p en donde p es un entero de valor 0 a 2, (d) NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o (e) un grupo hidrocarburo C_{1-6} lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionado por un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y grupo hidrocarburo C_{1-6} lineal bivalente puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) opcionalmente C_{2-6} halogenado alquinil, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 halógeno los átomos, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di- alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii)

carboxilo, (xviii) alcoxilo C_{1-6}- carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo;

A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 halógeno los átomos, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono- alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril

C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo,

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO-R^9$, $-(C=O)NR^{10}R^9$, $-(C=O)O-R^9$, $-C=S)O-R^9$ ó $-(C=S)NR^{10}R^9$ en donde R^9 es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un C_{2-6} grupo alquenilo, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) ararquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo, (xxix)

tiocarbamoilo (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{11}$ en donde R^{11} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) átomo halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) C_{1-6} alcoxi-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo (xxix) tiocarbamoilo, R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{12}$ en donde R^{12} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo

C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un el átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo;

$R^{1'}$ es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que es sustituido por un grupo representado por la fórmula: $-COOR^{11}$ en donde R^{11} es (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6},

un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y que posee opcionalmente un anillo benceno 1 a 3 alcoxilo C_{1-3}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16} que puede ser sustituído por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono- alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) tiocarbamoilo, (xxi) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxiii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiv) sulfo, (xxv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxvi) arilo C_{6-10}, (xxvii) ariloxilo C_{6-10}, (xxviii) aralquiloxilo C_{7-16} y, (xxix) oxo;

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un C_{2-6} grupo alquenilo, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que

opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un aralquilo grupo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^{13}$, $-SO_2-R^{13}$, $-SO-R^{13}$, $-(C=O)NR^{14}R^{13}$, $-(C=O)O-R^{13}$, $-(C=S)O-R^{13}$ ó $-(C=S)NR^{14}R^{13}$ en donde R^{13} es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo

seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{15}$ en donde R^{15} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) átomo halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo

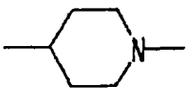
C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo, R^{14} es un átomo de hidrógeno o un alquilo grupo C_{1-6}; o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{16}$ en donde R^{16} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un C_{1-6} grupo alquilo, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo c_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii)

mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} , (xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo C_{1-6} o un grupo carboxilo,

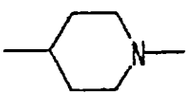
(22) Un método para producir un compuesto de acuerdo con (12) en donde

(i) $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; anillo B es



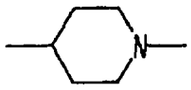
; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo carboxil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno,

(ii) $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; anillo B' es



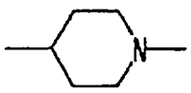
; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo etoxicarbonil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, (iii) $Ar^{1'}$ y

$Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo carboxil dimetilmetilo; R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; el solvente es un dimetilsulfóxido y la base es un carbonato de sodio, o

(iv) $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B' es

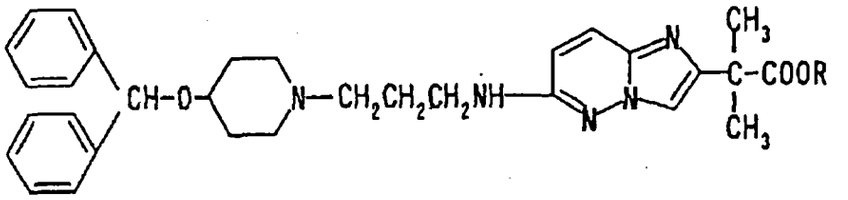


; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo etoxicarbonil dimetilmetilo; R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; el solvente es un 1-metil-2-pirrolidona y la base es un carbonato de sodio,

(23) Un método para producir un compuesto de acuerdo con el definido en (12) en donde el grupo de comienzo representado por Q^1 es un átomo de hidrógeno o un metal alcalino,

(24) Un método para producir un compuesto de acuerdo con el definido en (12) en donde el grupo de comienzo representado por Q^2 es un átomo de halógeno, grupo arilsulfoniloxilo C_{6-10} o un grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-4},

(25) Un hidrato de un compuesto representado por la fórmula:



(I'')

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo, o un succinato o citrato del compuesto (I"),

(26) Un compuesto de acuerdo con (25) que es ácido dihidrato 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico,

(27) Un compuesto de acuerdo con el definido en (26) que presenta los siguientes resultados de análisis de difracción de Rayos X en polvo:

Distancia D, en Angstrom	Intensidad I/I_o (%)
6,94	84
12,88	41
13,72	62
15,10	53
17,56	84
18,70	39
19,24	62
20,66	60
21,06	100
21,76	54
26,42	43
28,24	37

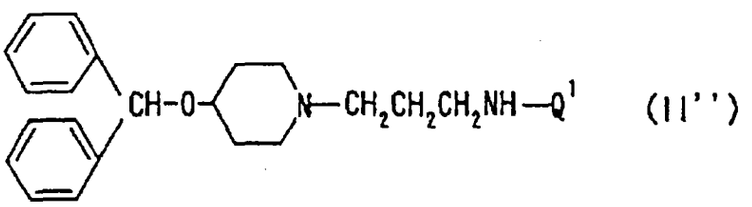
(28) Un compuesto de acuerdo con (25) que es (i) etil citrato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato disuccinato o (ii) etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato.

29. ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico (en adelante denominado como compuesto (Ia)) o una sal del mismo,

(30) Una prodroga de un compuesto como se reivindica en cualquiera de los puntos (25) a (29),

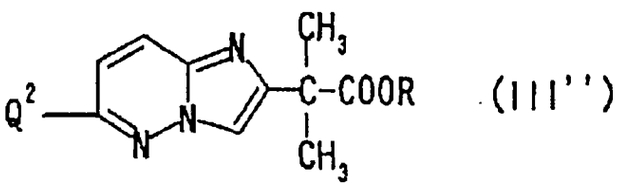
(31) Un método para producir un compuesto de acuerdo con el definido en (25) que comprende

(i) poner en contacto un compuesto que es obtenido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(II'')

en donde Q^1 es un grupo de comienzo, o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula:



(III'')

en donde Q^2 es un grupo de comienzo, R es igual al definido en (25), o una sal del mismo con agua, o

(ii) hacer reaccionar una forma libre del compuesto (I") como el definido en (25) con un ácido succínico o ácido cítrico,

(32) Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de acuerdo con (25) a (29) o una prodroga de acuerdo con lo definido en (30),

(33) Una composición farmacéutica de acuerdo con (32) que es un agente antihistamínico y/o un agente inhibitorio de quimiotaxis eosinófila,

(34) Una composición farmacéutica de acuerdo con (32) que es un agente antialérgico,

(35) Una composición farmacéutica de acuerdo con (32) que es un agente para tratar o prevenir asma, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, urticaria crónica o dermatitis atópica,

(36) Un método para suprimir una histamina y/o una quimiotaxis eosinófila que comprende administrar una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de acuerdo con lo definido en (25) a (29) o una prodroga de acuerdo con lo definido en (30) a mamíferos,

(37) Un método para tratar o prevenir enfermedades alérgicas que comprende administrar una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de acuerdo con lo definido en (25) a (29) o una prodroga como lo definido en (30) a mamíferos,

(38) Un método para tratar o prevenir asma, conjuntivitis

alérgica, rinitis alérgica, urticaria crónica o dermatitis atópica que comprende administrar cualquiera de los compuestos de acuerdo con lo definido en (25) a (29) o una prodroga como la definida en (30) a mamíferos,

(39) Una utilización de cualquiera de los compuestos de acuerdo con (25) a (29) o una prodroga de acuerdo con (30) para preparar una composición farmacéutica para suprimir una histamina y/o una quimiotaxis eosinófila,

(40) Una utilización de cualquiera de los compuestos de acuerdo con (25) a (29) o una prodroga de acuerdo con (30) para preparar una composición farmacéutica para tratar o prevenir las enfermedades alérgicas, y

(41) Una utilización de cualquiera de los compuestos como los definedidos en (25) a (29) o una prodroga de acuerdo con (30) para preparar una composición farmacéutica para tratar o prevenir asma, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, urticaria crónica o dermatitis atópica.

Y, la presente invención provee:

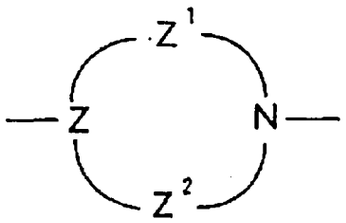
(42) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo hidrocarburo aromático que puede ser sustituido,

(43) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo fenilo que puede ser sustituido,

(44) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde

Ar^1 y Ar^2 son independientemente (i) un grupo fenilo que puede ser sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} o (ii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono,

(45) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el anillo B es un anillo representado por la fórmula:



en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino; Z^1 y Z^2 son independientemente un grupo alquileno C_{1-4} lineal que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6},

(46) Una composición farmacéutica de acuerdo con (45) en donde Z^1 y Z^2 son independientemente un grupo alquileno C_{1-2} lineal,

(47) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde X es un enlace, un NH o átomo de oxígeno,

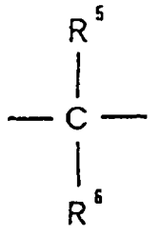
(48) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde X es un enlace o un átomo de oxígeno,

(49) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde Y es un grupo representado por la fórmula:

$$-(CH_2)m-Y^1-(CH_2)n-Y^2-$$

en donde Y^1 e Y^2 son iguales o diferentes y son

independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p en donde p es un entero de 0 a 2, NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, un carbonil grupo, un grupo carboniloxilo o un grupo representado por la fórmula:



en donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son independientemente un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-4}; m y n son un entero de 0 a 4, y la suma de m y n no es más de 6,

(50) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde Y es

(i) un grupo alquileno C_{1-6},

(ii) $-(CH_2)p^1O-$,

(iii) $-(CH_2)p^1NH-$,

(iv) $-(CH_2)p^1S-$,

(v) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2O-$,

(vi) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2NH-$,

(vii) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2S-$,

(viii) $-(CH_2)p^1CONH-$,

(ix) $-COO(CH_2)p^1O-$,

(x) $-COO(CH_2)p^1NH-$,

(xi) $-COO(CH_2)p^1S-$,

(xii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2O-$,

(xiii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2NH-$ ó

(xiv) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2S-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6, q^1 y q^2 son un entero de valor 1 a 3,

(51) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde R^1, R^2, R^3 y R^7 son iguales o diferentes y son independientemente (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un alquilo grupo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (iii) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (iv) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (v) un grupo carboxilo,

(52) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxilo o carbamoilo que opcionalmente posee mono- o di-alquilo C_{1-6}, (iii) un grupo arilo C_{6-14}, (iv) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (vi) un grupo carboxilo, (vii) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (viii) un grupo cicloalquilo c_{3-6} que puede ser sustituido por alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(53) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo,

(54) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde

R^3 es un átomo de hidrógeno,

(55) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo,

(56) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

(57) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde A es un átomo de nitrógeno,

(58) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde A es $CR^{7'}$ en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo,

(59) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde A es CH,

(60) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es Etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato o una sal del mismo,

(61) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico o una sal del mismo,

(62) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es el Etil N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-

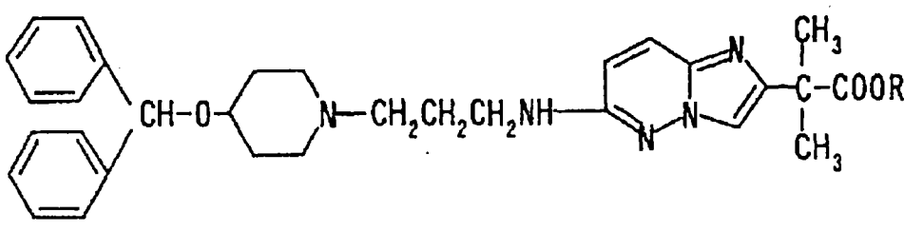
2-carbonil]glicinato o una sal del mismo,

(63) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es Etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propil-amino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato o una sal de la misma,

(64) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es Etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetilamino)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato o una sal del mismo,

(65) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico o una sal del mismo,

(66) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es un hidratado de un compuesto representado por la fórmula:



(I'')

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo, o un succinato o citrato del compuesto (I"),

(67) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es el etil disuccinato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-

2-il]-2-metilpropionato,

(68) Una composición farmacéutica de acuerdo con (1) en donde el compuesto es el etil citrato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato,

(69) Un método de acuerdo con (13) en donde el punto de ebullición del solvente es desde 90°C hasta 220°C,

(70) Un método de acuerdo con (12) en donde el solvente es éter, hidrocarburos aromáticos, amidas cíclicas, nitrilos, sulfóxidos, sulfonas cíclicas, hidrocarburos halogenados o azoles,

(71) Un método de acuerdo con (12) en donde el solvente es dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirolidona, dimetil sulfóxido, sulforano, dicloroetano, cloroformo, imidazol, 2-metilimidazol o piridina,

(72) Un método de acuerdo con (12) en donde el solvente es amida cíclicas o sulfóxidos,

(73) Un método de acuerdo con (12) en donde el solvente es 1-metil-2-pirolidona, dimetil sulfóxido o sulforano,

(74) Un método de acuerdo con el definido en (12) en donde las bases son hidruros de metal alcalino, metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino térreo, metal alcalino térreo, hidróxidos de metal alcalino térreo o los carbonatos de metal alcalino térreo,

(75) Un método de acuerdo con el definido en (12) en donde la

base es hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio,

(76) Un método de acuerdo con (12) en donde la temperatura de reacción es de 100°C a 180°C,

(77) Un método de acuerdo con (12) en donde el tiempo de reacción es de 30 minutos a 30 horas,

(78) Un método de acuerdo con el definido en (12) en donde la reacción es realizada en la presencia de magnesio sulfonato, la cloruro zipper, cloruro de cobre (CuCl), fluoruro de potasio o cloruro de litio,

(79) Un método de acuerdo con (12) en donde una cantidad del compuesto (II) o una sal del mismo está en una cantidad de 1 a 5 moles respecto a 1 mol del compuesto (III) o una sal del mismo,

(80) Un método de acuerdo con (12) en donde una cantidad del compuesto (II) o una sal del mismo esté en una cantidad de 1,0 a 1,7 mol respecto a 1 mol del compuesto (III) o una sal del mismo en la presencia de la base,

(81) Un método de acuerdo con (12) en donde una cantidad del compuesto (II) o una sal del mismo está en una cantidad de 1,5 mol respecto a 1 mol del compuesto (III) o una sal del mismo en la presencia de la base,

(82) Un método de acuerdo con el definido en (12) en donde la

reacción es realizada en la presencia de gas inerte,

(83) Un método de acuerdo con el definido en (12) en donde el gas inerte es N_2 gaseoso o gas argón,

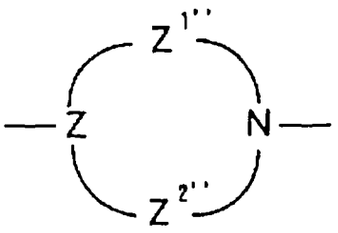
(84) Un método de acuerdo con (12) en donde $R^{1'}$ es un grupo hidrocarburo sustituido por un grupo representado por la fórmula: $-COOR^{11}$ en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido,

(85) Un método de acuerdo con (12) en donde $R^{1'}$ es un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(86) Un método de acuerdo con (12) en donde $R^{1'}$ es un grupo dimetilmetil carboxilo o grupo alcoxi C_{1-6}-dimetilmetil carbonilo,

(87) Un método de acuerdo con (12) en donde $R^{1'}$ es carboxilo o etoxicarbonilo,

(88) Un método de acuerdo con (12) en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo que puede ser sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6}; el anillo B' es un anillo representado por la fórmula:



en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino; $Z^{1''}$ y $Z^{2''}$

es independientemente un grupo etileno que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6}; X es un enlace, un átomo de oxígeno o NH; Y es

(i) un grupo alquileno C_{1-6},

(ii) $-(CH_2)p^1O-$,

(iii) $-(CH_2)p^1NH-$,

(iv) $-(CH_2)p^1S-$,

(v) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2O-$,

(vi) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2NH-$,

(vii) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2S-$,

(viii) $-(CH_2)p^1CONH-$,

(ix) $-COO(CH_2)p^1O-$,

(x) $-COO(CH_2)p^1NH-$,

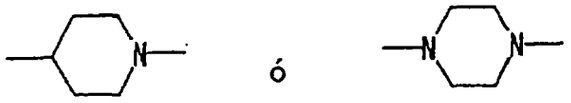
(xi) $-COO(CH_2)p^1S-$,

(xii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2O-$,

(xiii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2NH-$ ó

(xiv) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2S-$ en donde p^1 es un entero de 1 a 6, q^1 y q^2 son un entero de 1 a 3; A es un átomo de nitrógeno o $CR^{7'}$ en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo; $R^{1'}$ es un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

(89) Un método de acuerdo con (12) en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B' es un anillo representado por la fórmula:



; X es un átomo de oxígeno o un enlace; Y es $-(CH_2)p^1NH-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6; A es CR^7 en donde $R^{7"}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; $R^{1'}$ es un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de hidrógeno,

(90) Un método de acuerdo con (23) en donde el metal alcalino es litio, sodio o potasio, y

(91) N -[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]glicina (posteriormente denominado como compuesto (Ib)) o una sal del mismo.

Y, cuando el compuesto (I), (I'), (I") o una sal del mismo posee átomos de carbono asimétricos, la presente invención incluye estereoisómeros o racematos. El compuesto (I) o una sal del mismo pueden ser hidratos o anhidridos.

DESCRIPCION DETALLADA

1. Compuesto (I)

En la fórmula (I) mencionada precedentemente, Ar^1 y Ar^2 son

independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un anillo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente.

Los ejemplos del grupo aromático representados por Ar^1 y Ar^2 son

(i) un grupo hidrocarburo aromático cíclico simple o cíclico condensado, preferentemente un grupo hidrocarburo aromático cíclico condensado o cíclico simple C_{6-14} tal como grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo fenilo, tolilo, xililo, bifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 9-fenantrilo, etc.), más preferentemente fenilo, tolilo, xililo, bifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, particularmente fenilo, etc.,

(ii) un grupo cíclico simple (preferentemente grupo cíclico simple de 5 a 8 miembros) conteniendo más de 1 (por ejemplo 1 a 4, preferentemente 1 a 3) y uno o más de dos tipos de heteroátomos seleccionados desde un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono, o un grupo heterocíclico aromático condensado del mismo, preferentemente un anillo hetero aromático al que es elimina un átomo de hidrógeno del mismo, tal como tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzo[b]furano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, tiantreno, furano, indolilzina, xanteno, fenoxatim, pirrol, imidazol, triazol, tiazol, oxazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina,

piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, isotazol, fenotiazina, isoxazol, furaxan, fenoxazina e isocroman, preferentemente piridina, tiofeno, furano, más preferentemente piridina, y

(iii) un grupo al que se le extrajo un átomo de hidrógeno desde el anillo condensado formado por el anillo mencionado precedentemente (preferentemente el anillo único como se mencionó precedentemente) y uno o pocos (preferentemente 1 o 2, más preferentemente 1) anillos aromáticos (por ejemplo el grupo hidrocarburo aromático mencionado precedentemente, más preferentemente anillo benceno, etc.), y similares.

Mas ejemplos preferibles del anillo aromático representado por Ar^1 y Ar^2 es fenilo, etc.

Los ejemplos de los sustituyentes del anillo aromático representado por Ar^1 y Ar^2 son

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, el iodo),

(ii) alquilendioxilo inferior (por ejemplo alquilendioxilo C_{1-3} tal como metilendioxilo, etilendioxilo),

(iii) nitro,

(iv) ciano,

(v) alquilo inferior opcionalmente halogenado,

(vi) alquenilo inferior opcionalmente halogenado,

(vii) alquinil inferior opcionalmente halogenado,

(viii) cicloalquilo inferior (por ejemplo cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo),

(ix) alcoxilo inferior opcionalmente sustituido,

(x) alquiltio inferior opcionalmente halogenado,

(xi) hidroxilo,

(xii) amino,

(xiii) mono-alquilamino inferior (por ejemplo mono-alquilamino C_{1-6} tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino),

(xiv) di-alquilamino inferior (por ejemplo di-alquilamino C_{1-6} tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino),

(xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo morfolino, piperazin-1-ilo, piperidino, pirolidin-1-ilo),

(xvi) alquilcarbonilo inferior (por ejemplo alquilcarbonilo C_{1-6} tal como acetilo, propionilo),

(xvii) carboxilo,

(xviii) alcoxi-carbonilo inferior (por ejemplo alcoxi C_{1-6}-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo),

(xix) carbamoilo,

(xx) mono-alquil-carbamoilo inferior (por ejemplo mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo),

(xxi) di-alquil-carbamoilo inferior (por ejemplo di-alquil C_{1-6}-

carbamoilo tal como dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),

(xxii) aril-carbamoilo (por ejemplo aril C_{6-10}-carbamoilo tal como fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),

(xxiii) sulfo,

(xxiv) alquil sulfonilo inferior (por ejemplo alquil sulfonilo C_{1-6} tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo),

(xxv) arilo (por ejemplo arilo C_{6-10} tal como fenilo, naftilo) o

(xxvi) ariloxilo (por ejemplo ariloxilo C_{6-10} tal como feniloxilo, naftiloxilo).

(xxvii) grupo aralquiloxilo (por ejemplo aralquiloxilo C_{7-16} tal como benciloxilo),

(xxviii) oxo, (xxix) tiocarbamoilo y similares.

Los ejemplos del alquilo inferior opcionalmente halogenado son los alquilos inferiores (por ejemplo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares. Los ejemplos específicos del alquilo inferior opcionalmente halogenado son metilo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo y similares.

Los ejemplos del alquenilo inferior opcionalmente halogenado se rebajan alqueniles (por ejemplo alquenilo C_{2-6} tal como vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares.

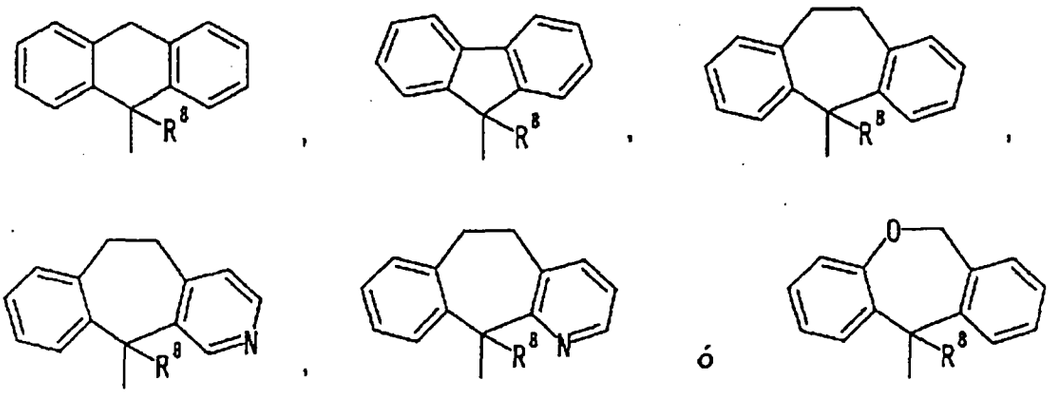
Los ejemplos del alquinilo inferior opcionalmente halogenado son alquinilo inferior (por ejemplo alquinilo C_{2-6} tal como 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares.

Los ejemplos del alcoxilo inferior opcionalmente sustituido son alcoxilo inferior (por ejemplo alcoxilo C_{1-6} tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo), mono- o di-alquilamino inferior (por ejemplo mono- o dialquilamino C_{1-6} tal como metilamino, dimetilamino, etilamino, dimetilamino) o alcoxi-carbonilo inferior (por ejemplo alcoxi C_{1-6}-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) y similares.

Los ejemplos del alquiltio inferior opcionalmente halogenado son alquiltio inferior (por ejemplo alquiltio C_{1-6} tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio) opcionalmente

sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares. Los ejemplos específicos del alquiltio inferior opcionalmente halogenado son metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

Los ejemplos específicos del anillo condensado formados por Ar^1, Ar^2 y el átomo de carbono adyacente son un anillo condensado representado por la fórmula:



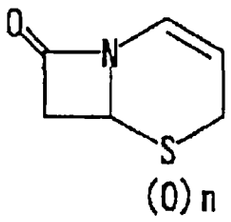
en donde R^8 es igual al definido precedentemente.

Los ejemplos preferibles de Ar^1 y Ar^2 son iguales o diferentes y son independientemente un grupo hidrocarburo aromático (preferentemente grupo hidrocarburo aromático C_{6-14}) que puede ser sustituido, y un anillo de benceno que puede ser sustituido son los mas preferibles.

Más ejemplos preferibles de Ar^1 y Ar^2 son independientemente (i) un anillo de benceno que puede ser sustituido por un átomo de halógeno o alquil C_{1-6} o (ii) un grupo heterocíclico aromático

de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados desde un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono, y similares.

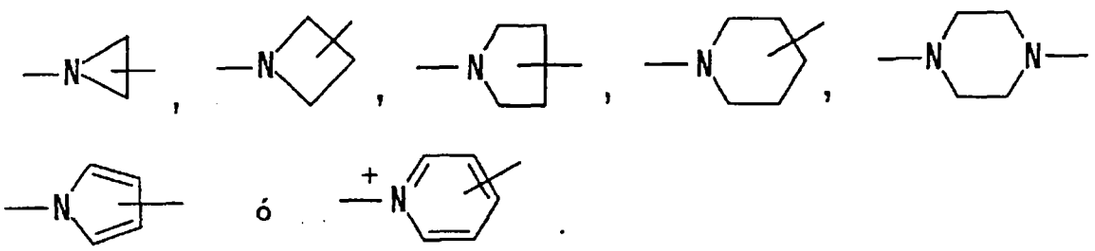
En la fórmula (I) mencionada precedentemente, el anillo B representa un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido, con tal que el anillo B no sea un heterociclo representado por la fórmula:



en donde n es 0 ó 1.

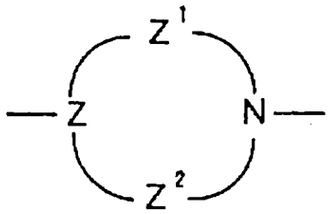
Los ejemplos del heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B son un heterociclo conteniendo nitrógeno de 3 a 13 miembros conteniendo por lo menos un átomo de nitrógeno que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionaron por un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares.

En la fórmula (I) mencionada precedentemente, los ejemplos del anillo B son un grupo bivalente al que se le extrajo un átomo de hidrógeno desde el átomo de nitrógeno y otros átomos del anillo B, respectivamente. Los ejemplos específicos son un grupo heterocíclico conteniendo átomo de nitrógeno de 3 a 9 miembros (preferentemente 3 a 6 miembros) tal como



Los ejemplos de los sustituyentes del heterociclo conteniendo átomo de nitrógeno representado por el anillo B incluyen los sustituyentes del grupo aromático representados por Ar^1 y Ar^2 como los mencionados precedentemente, oxo y similares.

Los ejemplos específicos preferibles del anillo B incluyen un anillo representado por la fórmula:



en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino, Z^1 y Z^2 son independientemente un grupo alquileno C_{1-4} lineal que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6}, y similares.

Los ejemplos del grupo alquilo C_{1-6} son un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

Los ejemplos del grupo alquileno C_{1-4} lineal son un grupo alquileno C_{1-4} lineal tal como metileno, etileno, propileno, butileno y similares.

Los ejemplos del grupo alquileno C_{1-4} lineal que pueden ser sustituidos por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6} representados por Z^1 y Z^2 son un grupo alquileno C_{1-4} lineal insustituido, y es mas preferible un grupo alquileno C_{1-2} insustituido lineal.

Más ejemplos preferibles del anillo B son piperidina, piperazina y similares.

En la fórmula (I) mencionada precedentemente, X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior bivalente lineal que puede contener 1 a 3 heteroátomos y grupo hidrocarburo inferior bivalente lineal que puede tener sustituyentes.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior representados por R^4 son un alquilo grupo C_{1-6} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos representados por X e Y son un grupo que se forma por eliminar cada átomo de hidrógeno (dos átomos de hidrógeno en total) enlazados al mismo átomo de carbono o uno diferente de un hidrocarburo inferior (C1-6), y que puede contener opcionalmente heteroátomos seleccionados desde un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en la cadena de hidrocarburo.

Los ejemplos específicos del grupo hidrocarburo inferior bivalente lineal son

(i) grupo alquileno C_{1-6} tal como $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ y $-(CH_2)_6-$,

(ii) grupo alquenileno C_{2-6} tal como $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-(CH_2)_2-CH=CH-CH_2-$, $-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ y $-(CH_2)_3-CH=CH-CH_2-$,

(iii) alquinileno C_{2-6} tal como $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C\equiv C-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_2-$ y $-(CH_2)_3-C\equiv C-CH_2-$, y similares.

Los ejemplos de los sustituyentes del grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos representados por X e Y son sustituyentes del grupo aromático que puede ser sustituido representado por el Ar^1 mencionado precedentemente y Ar^2, y el hidroxilo u oxo son particularmente preferidos.

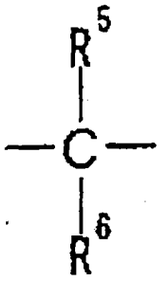
Los ejemplos preferibles de X son un enlace, un átomo de oxígeno o NH, y es mas preferible un enlace o un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles de Y son un grupo representado por la fórmula:

$$-(CH_2)m-Y^1-(CH_2)n-Y^2-$$

en donde Y^1 y Y^2 son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p en donde p es igual al definido precedentemente, NR^4 en donde R^4 es

igual al definido precedentemente, un grupo carbonilo, un grupo carboniloxilo o un grupo representado por la fórmula:



en donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y son independientemente un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-4}; m y n son independientemente un entero de 0 a 4, y la suma de m y n no es más de 6, y lo similar.

Los ejemplos del alquilo grupo C_{1-4} representados por R^5 y R^6 son un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

Más ejemplos preferibles de Y son

(i) un grupo alquileno C_{1-6},

(ii) $-(CH_2)p^1O-$,

(iii) $-(CH_2)p^1NH-$,

(iv) $-(CH_2)p^1S-$,

(v) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2O-$,

(vi) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2NH-$,

(vii) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2S-$,

(viii) $-(CH_2)p^1CONH-$,

(ix) $-COO(CH_2)p^1O-$,

(x) $-COO(CH_2)p^1NH-$,

(xi) $-COO(CH_2)p^1S-$,

(xii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2O-$,

(xiii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2NH-$ o

(xiv) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2S-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6, q^1 y q^2 son un entero de valor 1 a 3, y similares.

De éstos, un enlace, $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-(CH_2)_6-O-$, $-(CH_2)_2-NH-$, $-(CH_2)_3-NH-$, $-(CH_2)_4-NH-$, $-(CH_2)_3-S-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$, $-(CH_2)_2-CO-NH-$, $-CH_2-CO-NH-$, $-CO-O-(CH_2)_2-O-$, $-CO-O-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_6-NH-$, $-(CH_2)_6-S-$, $-(CH_2)_5-O-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-S-$, etc. son preferibles.

En la fórmula (I) mencionada precedentemente, A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido.

Los ejemplos del átomo de halógeno representado por R^7 son flúor, cloro, bromo o iodo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo representados por R^7 son un grupo al que se le extrajo un átomo de hidrógeno desde el compuesto hidrocarburo y similares. Los ejemplos específicos son un grupo hidrocarburo lineal y cíclico tal como grupo alquilo, grupo alquenilo, grupo alquinilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo aralquilo y similares. De éstos, los ejemplos específicos de grupo hidrocarburo cíclico o de cadena C_{1-16}

(lineal o ramificado), y los ejemplos mas preferibles son

(a) grupo alquilo, preferentemente grupo alquilo inferior (por ejemplo grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo),

(b) grupo alquenilo, preferentemente grupo alquenilo inferior (por ejemplo alquenilo C_{2-6} tal como vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo),

(c) grupo alquinilo, preferentemente alquinilo inferior (por ejemplo alquinilo C_{2-6} tal como propargilo, etinilo, butinilo, 1-hexinilo),

(d) grupo cicloalquilo, cicloalquilo preferentemente inferior (por ejemplo cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo que se puede condensar con un anillo de benceno que posee opcionalmente 1 a 3 alcoxilo inferior (por ejemplo alcoxilo C_{1-6} tal como metoxilo)),

(e) grupo arilo (por ejemplo grupo arilo C_{6-14} tal como fenilo, tolilo, xililo, bifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo o 9-fenantrilo, preferentemente fenilo),

(f) grupo aralquilo (por ejemplo grupo aralquilo C_{7-16} tal como bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-feniletilo, 2-difeniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo o 5-fenilpentilo,

preferentemente bencilo).

Los ejemplos de los sustituyentes del grupo hidrocarburo representados por R^7 son los sustituyentes del grupo aromático que puede ser sustituido representado por Ar^1 y Ar^2, y oxo, etc., mencionados precedentemente;

Los ejemplos del grupo acilo representados por R^7 son $-(C=O)-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO-R^9$, $-(C=O)NR^{10}R^9$, $-(C=O)O-R^9$, $-(C=S)O-R^9$ ó $-(C=S)NR^{10}R^9$ en donde R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; y R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (por ejemplo un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, preferentemente un alquilo C_{1-3} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares).

De éstos, $-(C=O)-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO-R^9$, $-(C=O)NR^{10}R^9$, $-(C=O)O-R^9$ son preferibles, y $-(C=O)-R^9$ es el mas preferible.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo representados por R^9 es un grupo al que se le extrajo un átomo de hidrógeno desde el compuesto hidrocarburo. Los ejemplos específicos son de cadena (lineal o ramificada) o de grupo hidrocarburo cíclico tal como grupo alquilo, grupo alquenilo, grupo alquinilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo aralquilo y similares. Específicamente, el grupo hidrocarburo representado por el R^7 precedentemente mencionado, etc. son los que se utilizan. De

éstos, los grupos hidrocarburo C_{1-16} lineal o cíclico, etc. son preferidos y el grupo alquilo inferior (C_{1-6}), etc. son los más preferibles.

Los ejemplos de los sustituyentes del grupo hidrocarburo representados por R^9 son los mismos sustituyentes del grupos aromáticos representados por los Ar^1 y Ar^2, oxo mencionados precedentemente, y similares.

Los ejemplos del grupo hidroxilo que puede ser sustituido representado por R^9 son son los mismos para el "grupo hidroxilo" que puede ser sustituido" representado por R^7 de acuerdo con lo mencionado precedentemente.

Los ejemplos del grupo hidroxilo que pueden ser sustituidos representados por R^7 son (i) un grupo hidroxilo o (ii) un grupo hidroxilo sustituido por un grupo tal como el grupo hidrocarburo que puede ser sustituido mencionado precedentemente en vez de un átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo.

Los ejemplos preferibles de R^7 son (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un alquilo grupo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (iii) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (iv) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (v) un grupo carboxilo y similares, y particularmente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo y un grupo carboxilo son preferidos.

Los ejemplos preferibles de A son un átomo de nitrógeno, $CR^{7'}$ en donde $R^{7'}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,

un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonil o un grupo carboxilo, los ejemplos mas preferibles son un átomo de nitrógeno, CH, y C-CH_3 y particularmente un átomo de nitrógeno y CH son los preferible.

En la fórmula (I) mencionada precedentemente, R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido.

Los ejemplos del átomo de halógeno representado por R^1, R^2 y R^3 son flúor, cloro, bromo, iodo y similares.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo que puede ser sustituido representado por R^1, R^2 y R^3 son grupo hidrocarburo representado por R^7 mencionado precedentemente y similares.

Los ejemplos del grupo acilo representados por R^1, R^2 y R^3 son el grupo acilo representado por R^7 mencionado precedentemente y similares.

Los ejemplos del grupo hidroxilo que pueden ser sustituidos representados por R^1, R^2 y R^3 son el grupo hidroxilo que puede ser sustituido representado por R^7 y similares.

Los ejemplos preferibles de R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por el carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (iii) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (iv) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (v) un grupo carboxilo, (vi)

un grupo arilo C_{6-14} (preferentemente fenilo) y similares y (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un alquilo grupo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (iii) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (iv) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo y (v) un grupo carboxilo son mas preferibles.

Los ejemplos mas preferibles de R^1 son (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un alquilo grupo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxilo o carbamoilo que posee opcionalmente mono- o di-alquilo C_{1-6}, (iii) un grupo arilo C_{6-14}, (iv) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (vi) un grupo carboxilo, (vii) un grupo carbamoilo puede ser sustituido por un alquilo grupo C_{1-6} que opcionalmente posee carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (viii) grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y similares.

Los ejemplos preferibles de R^2 son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, un grupo carboxilo, y similares.

Los ejemplos preferibles de R^3 son un átomo de hidrógeno, y similars.

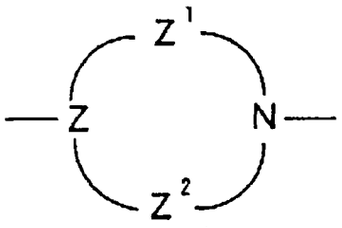
En la fórmula (I) mencionada precedentemente, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior.

En la fórmula (I) mencionada precedentemente, los ejemplos del alquilo inferior de un grupo hidroxilo que puede ser

sustituido por un alquilo inferior representados por R^8 son un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

Los ejemplos preferibles de R^8 son un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo y similares, y particularmente un átomo de hidrógeno son los mas preferibles.

Los ejemplos preferibles del compuesto (I) de la presente invención son un compuesto en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente (i) un grupo fenilo que puede ser sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} o (ii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono; el anillo B es un anillo representado por la fórmula:



en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino; Z^1 y Z^2 son independientemente un grupo alquileno C_{1-4} lineal que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6}; X es un enlace, un NH o átomo de oxígeno; Y es

(i) un grupo alquileno C_{1-6},

(ii) $-(CH_2)p^1O-$,

(iii) $-(CH_2)p^1NH-$,

(iv) $-(CH_2)p^1S-$,

(v) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2O-$,

(vi) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2NH-$,

(vii) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2S-$,

(viii) $-(CH_2)p^1CONH-$,

(ix) $-COO(CH_2)p^1O-$,

(x) $-COO(CH_2)p^1NH-$,

(xi) $-COO(CH_2)p^1S-$,

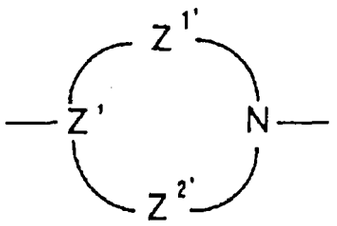
(xii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2O-$,

(xiii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2NH-$ ó

(xiv) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2S-$ en donde p^1 es un entero de 1 a 6, q^1 y q^2 son un entero de 1 a 3; A es un átomo de nitrógeno o $CR^{7'}$ en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo; R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un alquilo grupo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxilo o carbamoilo que opcionalmente posee mono- o di-alquilo C1-6, (iii) un grupo arilo C_{6-14}, (iv) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (vi) un grupo carboxilo, (vii) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un alquilo grupo C_{1-6} que opcionalmente posee carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonil o (viii) grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por alcoxi C_{1-6}-carbonilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-

carbonilo o un grupo carboxilo; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y similares.

Particularmente, un compuesto en donde Ar^1 y Ar^2 son un grupo fenilo; el anillo B es un anillo representado por la fórmula:



en donde Z' es un grupo metino; $Z^{1'}$ y $Z^{2'}$ son un grupo metileno o un grupo etileno (un grupo etileno es mas preferible); X es un enlace, un átomo de oxígeno o NH (un enlace o un átomo de oxígeno son mas preferibles); Y es $-(CH_2)p^1NH-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6; A es $CR^{7''}$ en donde $R^{7''}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (iii) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee alcoxi C_{1-6}-carbonilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de hidrógeno, etc. son los mas preferibles.

Más ejemplos específicos del compuesto de la presente invención son

(i) Etil 2-[6-[3-[4-

(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato o una sal del mismo (particularmente, un difumarato del mismo, un disuccinato del mismo o un citrato del mismo),

(ii) ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico o una sal del mismo (particularmente, un dihidrato del mismo),

(iii) Etil N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil]glicinato o una sal del mismo,

(iv) Etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propil-amino]-3-metilimidazo[1, 2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato o una sal de la misma (particularmente, un dihidrocloruro del mismo),

(v) Etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetilamino)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato o una sal del mismo,

(vi) ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico o una sal del mismo, y

(vii) N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil]glicina o una sal del mismo, y similares.

2. Compuesto (I')

En la fórmula mencionada precedentemente, $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ pueden formar un anillo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente.

Los ejemplos del grupo aromático representados por $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son un grupo hidrocarburo aromático cíclico simple o cíclico condensado, preferentemente grupo hidrocarburo aromático C_{6-14} cíclico simple o cíclico condensado tal como grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo fenilo, tolilo, xililo, bifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 9-fenantrilo, etc.), más preferentemente fenilo, tolilo, xililo, bifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, particularmente fenilo, etc.

Más ejemplos preferibles del anillo aromático representado por $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son grupo arilo C_{6-14} tal como fenilo, etc.

Los ejemplos de los sustituyentes del anillo aromático representado por $Ar^{1'}$ y Ar 2' son

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo),

(ii) alquilendioxilo inferior (por ejemplo alquilendioxi C_{1-3} tal como metilendioxilo, etilendioxilo),

(iii) nitro,

(iv) ciano,

(v) alquilo inferior opcionalmente halogenado,

(vi) alquenilo inferior opcionalmente halogenado,

(vii) alquinilo inferior opcionalmente halogenado,

(viii) cicloalquilo inferior (por ejemplo cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo),

(ix) alcoxilo inferior opcionalmente sustituido,

(x) alquiltio inferior opcionalmente halogenado,

(xi) hidroxilo,

(xii) amino,

(xiii) mono-alquilamino inferior (por ejemplo mono-alquilamino C_{1-6} tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino),

(xiv) di-alquilamino inferior (por ejemplo di-alquilamino C_{1-6} tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino),

(xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo morfolino, piperazin-1-ilo, piperidino, pirrolidin-1-ilo),

(xvi) alquilcarbonilo inferior (por ejemplo alquilcarbonilo C_{1-6} tal como acetilo, propionilo),

(xvii) carboxilo,

(xviii) alcoxi-carbonilo inferior (por ejemplo alcoxi C_{1-6}-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo),

(xix) carbamoilo,

(xx) mono-alquil-carbamoilo inferior (por ejemplo mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo),

(xxi) di-alquil-carbamoilo inferior (por ejemplo di-alquil C_{1-6}-carbamoilo tal como dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),
(xxii) aril-carbamoilo (por ejemplo aril C_{6-10}-carbamoilo tal como fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo), (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil inferior sulfonil (por ejemplo alquilsulfonilo C_{1-6} tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo),
(xxv) arilo (por ejemplo arilo C_{6-10} tal como fenilo, naftilo) o (xxvi) ariloxilo (por ejemplo ariloxi C_{6-10} tal como feniloxilo, naftiloxilo).
(xxvii) grupo aralquiloxilo (por ejemplo aralquiloxi C_{7-16} tal como benciloxilo),
(xxviii) oxo,
(xxix) tiocarbamoilo y similares.

Los ejemplos del alquilo inferior opcionalmente halogenado son alquilo inferior (por ejemplo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares. Los ejemplos específicos del alquilo inferior opcionalmente halogenado son metilo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc- butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo,

6,6,6-trifluorohexilo y similares.

Los ejemplos de alquenilo inferior opcionalmente halogenado son alquenilo inferior (por ejemplo, alquenilo C_{2-6} tal como vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penthen-1-ilo, 5-hexen-1-ilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares.

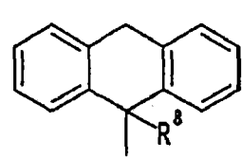
Los ejemplos del alquinilo inferior opcionalmente halogenado son alquinilo inferior (por ejemplo alquinilo C_{2-6} tal como 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares.

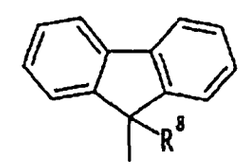
Los ejemplos del alcoxilo inferior opcionalmente sustituido son alcoxilo inferior (por ejemplo alcoxilo C_{1-6} tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo), mono- o di-alquilamino inferior (por ejemplo mono- o dialquilamino C_{1-6} tal como metilamino, dimetilamino, etilamino, dimetilamino) o alcoxi-carbonilo inferior (por ejemplo alcoxi C_{1-6}-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) y similares.

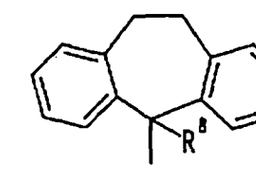
Los ejemplos del alquiltio inferior opcionalmente halogenado son alquiltio inferior (por ejemplo alquiltio C_{1-6} tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio) opcionalmente

sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo) y similares. Los ejemplos específicos del alquiltio inferior opcionalmente halogenado son metiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

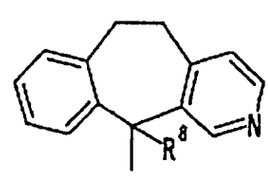
Los ejemplos específicos del anillo condensado formado por $Ar^{1'}$, $Ar^{2'}$ y el átomo de carbono adyacente son un anillo condensado representado por la fórmula:

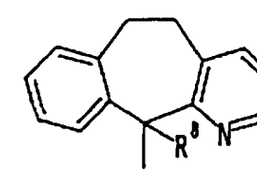


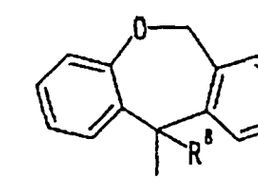
,


,


,



,


ó


en donde R^8 es igual al definido precedentemente.

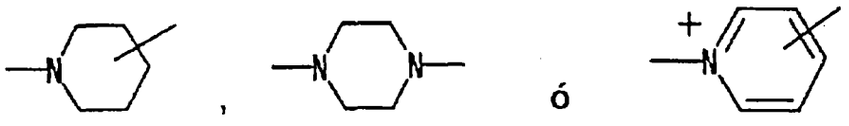
Los ejemplos preferibles de $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son iguales o diferentes y son independientemente unos grupos hidrocarburo aromáticos C_{6-14} que pueden ser sustituidos, y un grupo fenilo que puede ser sustituido es mas preferible.

Los ejemplos mas preferibles de $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente (i) un grupo fenilo que puede ser sustituido por átomo de halógeno o alquilo C_{1-6}, y un grupo fenilo insustituido es mas preferible.

En la fórmula mencionada precedentemente, el anillo el B' representa un heterociclo conteniendo nitrógeno de 6 miembros que puede ser sustituido.

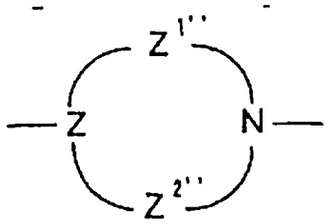
Los ejemplos del nitrógeno de 6 miembros conteniendo heterociclo representado por el anillo B' son un heterociclo conteniendo nitrógeno de 6 miembros conteniendo por lo menos un átomo de nitrógeno que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares.

En la fórmula (I') mencionada precedentemente, ejemplos del anillo B' son un grupo bivalente al que se elimina un átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno y otros átomos del anillo B', respectivamente. Los ejemplos específicos son grupo heterocíclico conteniendo átomo nitrógeno de 3 a 9 miembros (preferentemente 3 a 6 miembros) tal como



Los ejemplos de los sustituyentes del heterociclo conteniendo átomo nitrógeno de 6 miembros representado por el anillo el B' son los sustituyentes del grupo aromático que puede ser sustituido representado por $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ como los mencionados precedentemente, y similares.

Los ejemplos específicos preferibles del anillo B'son un anillo representado por la fórmula:

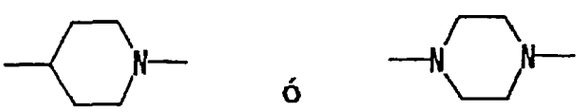


en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino, $Z^{1''}$ y $Z^{2''}$ son independientemente un grupo metileno y un grupo etileno que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6}, y similares.

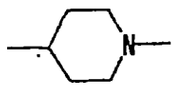
Los ejemplos del grupo alquilo C_{1-6} que es un sustituyente para el grupo metileno y grupo etileno representado por $Z^{1''}$ y $Z^{2''}$ son un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

Los ejemplos preferibles del "grupo metileno y grupo etileno que pueden ser sustituidos por un grupo hidroxilo, un oxo grupo o un grupo alquilo C_{1-6} son un grupo metileno insustituido, un grupo etileno insustituido, y particularmente un grupo etileno insustituido son preferibles.

Más ejemplos preferibles del anillo B' son un anillo de 6 miembros representado por la fórmula:



, particularmente



es preferible.

En la fórmula mencionada precedentemente, X e Y poseen los mismos significados mencionados precedentemente, y se usan los mismos grupos preferibles mencionados precedentemente.

En la fórmula mencionada precedentemente, A posee el mismo significado mencionado precedentemente, y se usan los mismos grupos preferibles mencionados precedentemente. Entre los mismos, los ejemplos preferibles de A son un átomo de nitrógeno, $CR^{7'}$ en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo, y particularmente son preferibles un átomo de nitrógeno y CH.

$R^{1'}$ es un grupo hidrocarburo sustituido por un grupo carboxilo opcionalmente esterificado.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo representados por $R^{1'}$ son iguales a los del grupo hidrocarburo representado por R^7. Entre los mismos, un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, etc. son preferidos, y se prefiere particularmente un grupo isopropilo.

Los ejemplos del "grupo carboxilo opcionalmente esterificado", que es un sustituyente para el grupo hidrocarburo representado por $R^{1'}$, es un grupo representado por la fórmula: $-COOR^{11}$ en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo

hidrocarburo que puede ser sustituido, y similares.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo que pueden ser sustituidos representados por R^{11} son iguales al grupo hidrocarburo que puede ser sustituido representado por R^7. Entre los mismos, un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, etc. e preferible, y es particularmente preferible un grupo etilo.

Los ejemplos preferibles del "grupo carboxilo opcionalmente esterificado" son un grupo carboxilo opcionalmente esterificado con un grupo alquilo C_{1-6} y similares.

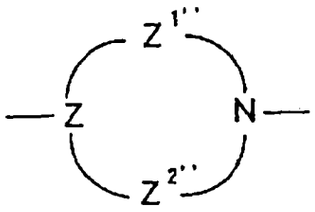
Los ejemplos preferibles de $R^{1'}$ son un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo, etc.), y son particularmente preferidos un grupo carboxil dimetilmetilo o un grupo etoxicarbonil dimetilmetilo.

En la fórmula mencionada precedentemente, R^2 y R^3 poseen los mismos significados mencionados precedentemente, y se utilizan los mismos grupos preferibles mencionados precedentemente.

En la fórmula mencionada precedentemente, R^8 posee el mismo significado mencionado precedentemente, y se utilizan los mismos grupos preferibles mencionaron precedentemente.

Los ejemplos preferibles del compuesto sometido (I') al método para producir la presente invención son un compuesto en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo que puede ser sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6}; el

anillo B' es un anillo representado por la fórmula:



en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino, $Z^{1''}$ y $Z^{2''}$ son independientemente un grupo metileno o un grupo etileno que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6};

X es un enlace, un NH o átomo de oxígeno;

Y es

(i) un grupo alquileno C_{1-6},

(ii) $-(CH_2)p^1O-$,

(iii) $-(CH_2)p^1NH-$,

(iv) $-(CH_2)p^1S-$,

(v) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2O-$,

(vi) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2NH-$,

(vii) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2S-$,

(viii) $-(CH_2)p^1CONH-$,

(ix) $-COO(CH_2)p^1O-$,

(x) $-COO(CH_2)p^1NH-$,

(xi) $-COO(CH_2)p^1S-$,

(xii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2O-$,

(xiii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2NH-$ ó

(xiv) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2S-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6, q^1 y q^2 son un entero de valor 1 a 3;

A es un átomo de nitrógeno o $CR^{7'}$ en donde $R^{7'}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo;

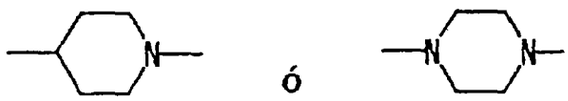
$R^{1'}$ es un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo;

R^3 es un átomo de hidrógeno;

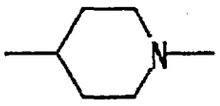
R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y similares.

Particularmente, un compuesto en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B' es un grupo representado por la fórmula:

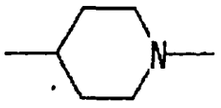


; X es un enlace o átomo de oxígeno; Y es un grupo representado por la fórmula: $-(CH_2)p^1NH-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6; A es $CR^{7''}$ en donde $CR^{7''}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un átomo de hidrógeno; y R^8 es un átomo de hidrógeno, etc. son preferidos.

Además, un compuesto en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; anillo el B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamina; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; R^1 es un grupo carboxil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno (particularmente un hidrato tal como dihidrato del compuesto), y un compuesto en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamina; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; R^1 es un grupo etoxicarbonil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno (particularmente fumarato tal como difumarate del compuesto), etc. son preferidos.

3. Compuesto (I")

En la fórmula (I") mencionada precedentemente, R representa un el átomo de hidrógeno o un grupo etilo. El ejemplo preferible de R es un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del hidrato de compuesto (I") son un hidrato que contiene 1 a 5 H_2O, particularmente dihidrato.

Los ejemplos de succinatos del compuesto (I") son una sal

con 1 a 2 ácidos succínicos, particularmente una sal con ácidos disuccínicos.

Los ejemplos de citratos de compuesto (I") son una sal con 1 a 2 ácidos cítricos, particularmente una sal con un ácido cítrico.

El succinato o citrato del compuesto (I") puede ser un hidrato o un anhidrido. Los ejemplos de hidratos del succinato o citrato del compuesto (I") son un hidrato que contiene 1 a 5 H_2O.

El ejemplo preferible del succinato o citrato del compuesto (I") es un anhidrido.

El ejemplo preferible del compuesto (I") es un hidrato cuando R es un átomo de hidrógeno, y es una sal con ácidos disuccínicos o una sal con un ácido cítrico cuando R es un grupo etilo.

Particularmente, más ejemplos preferibles del compuesto son

(i) ácido dihidrato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico,

(ii) Etil disuccinato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato, y

(iii) Etil citrato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato.

Y,

(i) ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico (compuesto (Ia)) o una sal del mismo,

(ii) N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil]glicina (compuesto (Ib)) o una sal del mismo, etc. son utilzados preferiblemente.

Las sales del compuesto (Ia) o (Ib) incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico) y sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico). Con la condición que estos compuestos posean un grupo ácido tal como el de un ácido carboxílico, como sustituyente del mismo, el grupo ácido puede formar una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino o metal alcalino térreo tal como sodio, potasio, calcio, magnesio, o amoníaco) o una base orgánica (por ejemplo, un tri-alquilamina C_{1-3} tal como trietilamina).

El compuesto (Ia), (Ib) o una sal del mismo puede ser un

anhidrido o un hidrato. Los ejemplos del hidrato del compuesto (Ia), (Ib) o una sal del mismo son un hidrato que contiene 1 a 5 H_2O, particularmente dihidrato.

4. Prodrogas

Una prodroga del compuesto mencionado precedentemente (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib) o una sal del mismo (de aquí en más denominado como el compuesto de la presente invención) significa un compuesto que se convierte al compuesto de la presente invención bajo la condición fisiológica o con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc. en ser vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. según una enzima; un compuesto que se convierte al compuesto de la presente invención con el ácido gástrico, etc..

Los ejemplos de la prodroga del compuesto de la presente invención incluyen un compuesto en donde un grupo amino del compuesto de la presente invención es sustituido con acilo, alquilo, y grupo fosfórico, etc. (por ejemplo un compuesto en donde un grupo amino del compuesto de la presente invención es sustituido con eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo, grupo terc-butilo, etc.); un compuesto en donde un grupo hidroxilo del compuesto de la presente invención es sustituido con acilo,

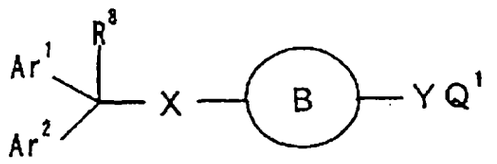
alquilo, fosforilo, grupo borilo, etc. (por ejemplo un compuesto en donde un grupo hidroxilo del compuesto de la presente invención es sustituido con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilamino metilcarbonilo] etc.); un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto de la presente invención se modifica con éster, amida, etc. (por ejemplo un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto de la presente invención se modifica con etil éster, fenil éster, carboximetil éster, dimetilaminometilo éster, pivaloiloximetil éster, etoxicarboniloxietil éster, ftalidil éster, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil ester, ciclohexiloxicarboniletil éster, metil amida, etc.); etc. Esta prodroga puede producirse por medio de un método conocido por sí mismo desde el compuesto de la presente invención.

La prodroga del compuesto de la presente invención puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención bajo ciertas condiciones fisiológicas como las que se describen en la publicación "Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7 (Drug Design), página 163-198 publicado en 1990 por la editorial Hirokawa Publishing Co. (Tokio, Japón).

5. Método para la producción del compuesto (I), (I"), (Ia), (Ib) o una sal del mismo

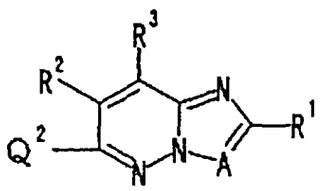
Los métodos para producir el compuesto (I) incluyendo el compuesto (I"), (Ia) y (Ib) se mencionan a continuación.

(A) El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(II')

en donde Q^1 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos poseen las mismas definiciones como las ilustradas precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(III')

en donde Q^2 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos poseen las mismas definiciones como las ilustradas precedentemente, o una sal del mismo.

Los ejemplos del grupo de comienzo representado por Q^1 son los metales alcalinos tal como sodio y potasio. Q^1 puede ser un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del grupo de comienzo representado por Q^2 son un grupo halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, iodo), un grupo arilsulfoniloxilo C_{6-10} (por ejemplo, bencensulfoniloxilo, p-tolilosulfoniloxilo) y un grupo alquil C_{1-4}-sulfoniloxilo (por ejemplo, metansulfoniloxilo).

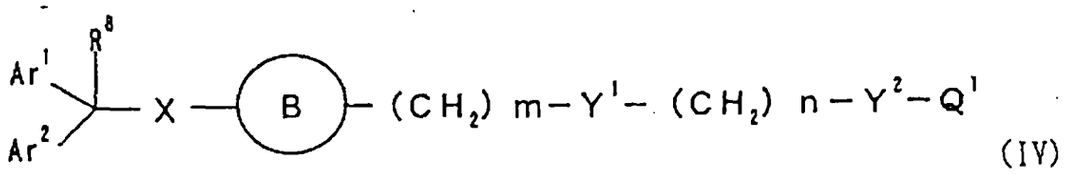
En esta reacción, el compuesto (II') o una sal del mismo se usa normalmente en 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 2 mol, por mol del compuesto (III') o una sal del mismo. Esta reacción de condensación se efectúa preferentemente en la presencia de una base. Los ejemplos de la base son los hidruros de metal alcalino tal como hidruro potasio o hidruro de sodio; los alcóxidos de metal alcalino tal como metóxido sodio y etóxido de sodio; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido sodio e hidróxido de potasio; y carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio.

Además, esta reacción también puede ser efectuada en un solvente inerte ejemplificado por alcoholes tales como metanol y etanol; los éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; los hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido.

La temperatura de reacción normalmente es de 10 a 200°C, preferentemente de 50 a 100°C.

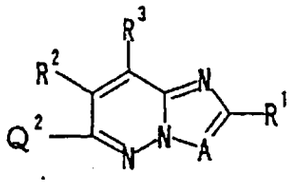
El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 6 horas.

(B) También, el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(IV)

en donde los símbolos tienen las mismas definiciones como las indicadas precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(III')

en donde los símbolos poseen las mismas definiciones las indicadas precedentemente, o una sal del mismo.

En esta reacción, el compuesto (IV) o una sal del mismo se utiliza normalmente en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente de 1 a 2 mol, por mol del compuesto (III') o una sal del mismo. Esta reacción de condensación se efectúa preferentemente en la presencia de una base. Los ejemplos de la base son los hidruros metal alcalino tales como hidruro de potasio e hidruro de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido sodio y etóxido de sodio; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio.

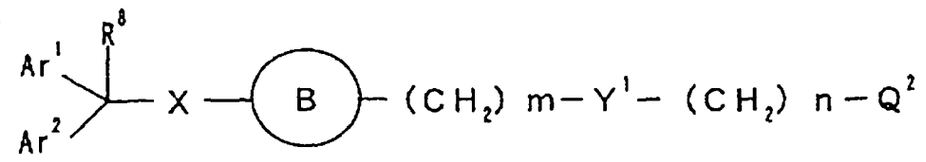
Además, esta reacción también puede se realizada en un

solvente inerte ejemplificado por alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido.

La temperatura de reacción es normalmente de 10 a 200°C, preferentemente de 50 a 100°C.

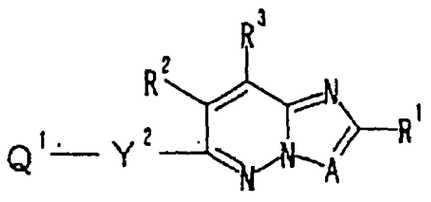
El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 6 horas.

(C) También, el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(V)

en donde los símbolos tienen las mismas definiciones de los indicados precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(VI')

en donde los símbolos tienen las mismas definiciones como las indicadas precedentemente, o una sal del mismo.

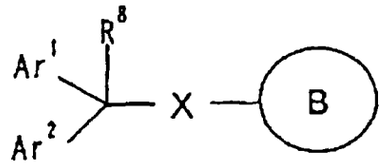
En esta reacción, el compuesto (V) o una sal del mismo se usa normalmente en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 2 mol, por mol del compuesto (VI') o una sal del mismo. Esta reacción de condensación se efectúa preferentemente en la presencia de una base. Los ejemplos de la base son los hidruros de metal alcalino tal como hidruro de potasio e hidruro de sodio; alcóxidos cd metal alcalino tal como metóxido sodio y etóxido de sodio; hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido sodio e hidróxido de potasio; y carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio.

Además, esta reacción también puede ser realizada en un solvente inerte ejemplificado por alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido.

La temperatura de reacción es normalmente de 10 a 200°C, preferentemente de 50 a 100°C.

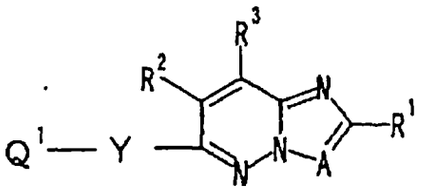
El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 6 horas.

(D) También, el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(VII)

en donde los símbolos poseen las mismas definiciones como los indicados precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(VI)

en donde los símbolos poseen las mismas definiciones como los indicados precedentemente, o una sal del mismo.

En esta reacción, el compuesto (VII) o una sal del mismo se usa normalmente en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 2 mol, por mol del compuesto (VI) o una sal del mismo. Esta reacción de condensación se efectúa preferentemente en la presencia de una base. Los ejemplos de base son los hidruros del metal alcalino tales como hidruro de potasio e hidruro de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio.

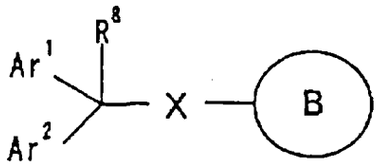
Además, esta reacción también puede ser realizada en un solvente inerte ejemplificado por alcoholes tales como metanol

y etanol; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido.

La temperatura de reacción es normalmente 10 a 200°C, preferentemente 50 a 100°C.

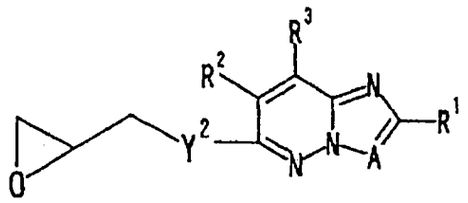
El tiempo de reacción es normalmente 30 minutos a 24 horas, preferentemente 1 a 6 horas.

(E) También, el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(VII)

en donde los símbolos poseem las mismas definiciones como las ilustradas precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(VIII)

en donde los símbolos poseen las mismas definiciones como las indicadas precedentemente, o una sal del mismo.

En esta reacción, el compuesto (VII) o una sal del mismo

se utiliza normalmente en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 2 mol, por mol del compuesto (VIII) o una sal del mismo.

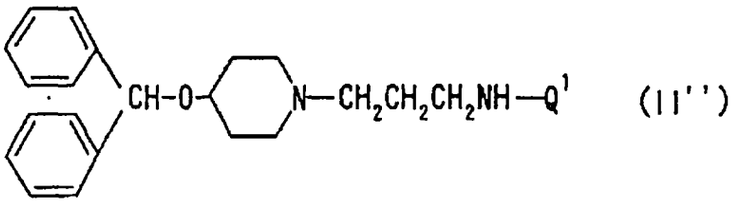
Además, esta reacción también puede ser realizada en un solvente inerte ejemplificado por alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido.

La temperatura de reacción es normalmente 10 a 200°C, preferentemente 50 a 100°C.

El tiempo de reacción es normalmente 30 minutos a 24 horas, preferentemente 1 a 6 horas.

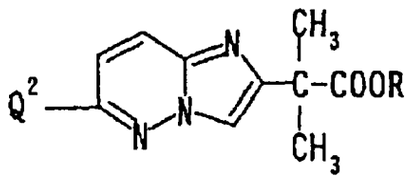
Cuando el compuesto (I) se obtiene en la forma libre, se puede convertir en una sal por un método convencional. Cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal por medio de un método convencional. Cuando el compuesto (I) se obtiene como un anhidrido, se puede convertir en un hidrata al ponerlo en contacto con agua.

El hidrato de compuesto (I") y succinato o citrato del compuesto (I") de la presente invención incluido en el compuesto (I) son obtenidos haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(II'')

en donde Q^1 es un grupo de comienzo, o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula:



(III'')

en donde Q^2 es un grupo de comienzo, R es igual al definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, agregando luego agua, o

hacer reaccionar una forma libre del compuesto (I") con un ácido succínico o ácido cítrico. Las condiciones de la reacción son las mismas que se utilizaron en el método para producir el compuesto mencionado precedentemente (I).

El compuesto de la invención o una sal del mismo así obtenido puede aislarse y ser purificado por medios conocidos tales como extracción de solvente, ajuste de pH, transformación líquido-líquido, lavado por gota, cristalización, recristalización y cromatografía. Cuando el compuesto de la invención o una sal del mismo contiene isómeros ópticos, puede ser resluelto en las configuraciones R- y S- por los medios convencionales de resolución óptica.

Las sales del compuesto (I), (Ia) o (Ib) incluye, por

ejemplo, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico) y sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico). Con la condición que el compuesto (I), (Ia) o (Ib) posee un grupo ácido tal como el de un ácido carboxílico, como un sustituyente del mismo, el grupo ácido puede formar una sal con una base inorgánica (por ejemplo, de un metal alcalino o metal alcalino térreo tal como sodio, potasio, calcio o magnesio, o amoníaco) o una base orgánica (por ejemplo, un tri-alquilamina C_{1-3} tal como trietilamina).

De aquí en adelante se describen los métodos para producir los compuestos de comienzo (II'), (II"), (III'), (III"), (VI'), (IV) a (VIII) o sales de los mismos que se usan para producir el compuesto (I) o una sal del mismo. Las sales de estos compuestos de comienzo son mismas como las sales del compuesto (I).

Los compuestos de comienzo (II'), (II") y (IV) o sales del mismo poder, por ejemplo, ser sintetizados por el método descripto en "Journal of Medicinal Chemistry", Vol. 32, p. 583 (1989), o una modificación del mismo.

El compuesto de comienzo (III'), (III") y (VI') o una sal de los mismos puede, por ejemplo, ser sintetizado por medio del

método descripto en "Journal of Organic Chemistry", Vol.39, p.2143 (1974) o una modificación del mismo.

El compuesto de comienzo (V) o una sal del mismo puede, por ejemplo, ser sintetizado por medio de los métodos descriptos en la publicación de patente Japonesa no examinada No. 2739/1987 etc., o modificaciones del mismo.

Los compuestos de comienzo (VI) y (VIII) o sales del mismo pueden, por ejemplo, ser sintetizados por los métodos descriptos en la publicación de patente Japonesa no examinada No. 223287/1991, o modificaciones de los mismos.

El compuesto de comienzo (VII) o una sal del mismo puede, por ejemplo, ser sintetizado por el método descripto en "Journal of Medicinal Chemistry", Vol. 38, p. 2472 (1995), o una modificación del mismo.

Aunque que estos compuestos de comienzo o sales del mismo así obtenidos pueden aislarse y ser purificados por medios conocidos tales como extracción de solvente, ajuste de PH, transformación líquido-líquido, desalinización, cristalización, recristalización y cromatografía, éstos pueden usarse como materiales de comienzo para el próximo proceso, en forma de mezcla de reacción sin purificación.

También, cuando el compuesto de comienzo utilizado en cada una de las reacciones para sintetizar los compuestos deseados descriptos precedentemente y los compuestos de comienzo tienen un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un

sustituyente, estos sustituyentes pueden tener un grupo protector en uso común en la química de péptido etc.; el compuesto deseado puede ser obtenido por eliminar, según sea apropiado, el grupo protector después de la terminación de la reacción.

El grupo protector de grupo amino incluye, por ejemplo, formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} que puede tener un sustituyente (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo), fenilcarbonilo, alquiloxicarbonilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), feniloxicarbonilo, aralquilcarbonilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilcarbonilo), tritilop, ftaloilo y N,N-dimetilaminometileno. Los sustituyentes para estos grupos incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, iodo), alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo) y grupo nitro, el número de sustituyentes que es posible varía de 1 a 3.

Los grupos protectores de grupo carboxilo incluyen, por ejemplo, alquilo C_{1-6} que pueden tener un sustituyente (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo), fenilo, tritilo y sililo. Los sustituyentes para estos grupos incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, iodo), formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo) y grupo nitro, número de sustituyentes que es posible varía de 1 a 3.

Los grupos protectores de grupo hidroxilo incluyen, por

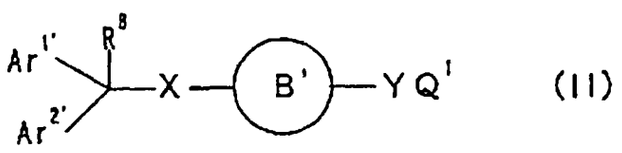
ejemplo, alquilo C_{1-6} que pueden tener un sustituyente (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo), fenilo, aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), formilo, alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo), feniloxicarbonilo, benzoilo, C_{7-10} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencillcarbonilo), piranilo, furanilo y sililo.

Los sustituyentes para estos grupos incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, iodo), alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo), fenilo, aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo) y grupo nitro, el número de sustituyentes que es posible varía de 1 a 4.

Los grupos protectores pueden ser eliminados por los métodos usualmente conocidos o modificaciones de los mismos, incluyendo tratamientos con ácidos, bases, agentes reductores, rayos ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, etc.

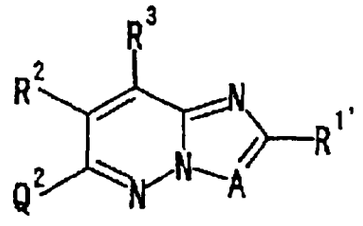
6. Método para producir el compuesto (I')

De acuerdo con el método de la presente invención, el compuesto (I') o una sal del mismo puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(II)

en donde Q^1 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos poseen las mismas definiciones como las indicadas precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(III)

en donde Q^2 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos poseen las mismas definiciones como las indicadas precedentemente, o una sal del mismo, en un solvente y/o en la presencia de una base.

Los ejemplos del grupo de comienzo representado por Q^1 son metales alcalinos tales como litio, sodio y potasio. El Q^1 puede ser un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del grupo de comienzo representado por Q^2 son un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, iodo), un grupo arilsulfoniloxilo C_{6-10} (por ejemplo, bencensulfoniloxilo, p-tolilsulfoniloxilo) y un grupo alquil C_{1-4}-sulfoniloxilo (por ejemplo, metansulfoniloxilo).

Los ejemplos del solvente usado en el método de la presente invención son un solvente aprótico que posee un elevado punto de ebullición, etc.. El punto de ebullición del solvente es,

es, por ejemplo, desde 90 hasta 220°C, o preferiblemente desde 110 a 160°C.

Los ejemplos del solvente son

(i) éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano,

(ii) hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno,

(iii) nitrilos tales como acetonitrilo,

(iv) amidas de cadena lineal o cíclica tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirolidona,

(v) sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido,

(vi) sulfonas cíclicas tales como sulforano,

(vii) hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano y cloroformo,

(viii) azoles tales como imidazol, 2-metilimidazol y piridina, y similares. De éstos, la amidas cíclicas tales como 1-metil-2-pirolidona, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido, sulfonas cíclicas tales como sulforano, etc. son los preferidos, y amidas cíclicas tales como 1-metil-2-pirolidona, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido, etc. son más preferidos, y particularmente los sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido, etc. son los que se prefieren. Y, alcoholes tales como metanol, etenol, etc. puede usarse como solvente.

Los ejemplos de la base usada en el método de la presente invención son

(i) hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio,

(ii) alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de sodio,

(iii) hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio,

(iv) carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato de potasio y carbonato de sodio, y similares. De los mismos, los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, etc. son los que se prefieren, particularmente es mas preferible el carbonato de sodio.

La reacción de la presente invención es realizada preferentemente en solvente y en la presencia de la base.

Y, los aditivos para promover la reacción pueden usarse en el método de la presente invención. Los ejemplos de aditivos son sulfato de magnesio, cloruro de zinc, cloruro de cobre (CuCl), fluoruro de potasio, cloruro de litio y similares.

En esta reacción, el compuesto (II) o una sal del mismo se usa normalmente en una cantidad de 1 a sobre 5 mol, preferentemente de 1 a 2 mol, por mol del compuesto (III) o una sal del mismo.

Y, un volumen del compuesto (II) o una sal del mismo puede ser reducido al realizar la reacción de la presente invención en la presencia de una base, particularmente carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, comparando la reacción en

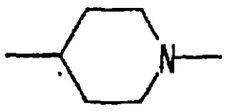
sin la presencia de una base. Cuando la reacción es realizada en la presencia de una base, el compuesto (II) o una sal del mismo se usa normalmente en cantidad de aproximadamente 1,0 a 1,7 mol, preferentemente de 1,5 mol, por mol del compuesto (III) o una sal del mismo.

La temperatura de reacción es normalmente de 10 a 200°C, preferentemente de 100 a sobre 180°C, más preferentemente de 110 a 160°C.

El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 30 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 6 horas.

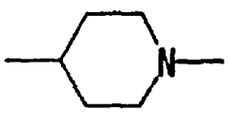
Y, la reacción de la presente invención puede ser realizado en una atmósfera de gas inerte tal como N_2 gaseoso, gas argón, etc..

Particularmente, cuando el compuesto (I') en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; anillo el B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamina; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo carboxil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, o se produce una sal del mismo, el ejemplo preferible del solvente es un dimetilsulfóxido, etc. y el ejemplo preferible de la base es un carbonato de sodio, etc..

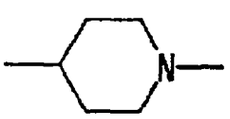
Y, cuando el compuesto (I') en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo el B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamina; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo etoxicarbonil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, o se produce una sal del mismo, los ejemplos preferibles del solvente son un 1-metil-2-pirolidona, dimetilsulfóxido, etc. y los ejemplos preferibles de la base son un carbonato de sodio, etc..

Además, esta reacción puede realizarse en la presencia de metales alcalinos halogenados. Los ejemplos de los metales alcalinos halogenados son un cloruro de sodio, un fluoruro de sodio, un bromuro de sodio, etc., y el bromuro de sodio es preferible. Así por medio del agregado de los metales alcalinos halogenados, las cantidades del compuesto objetivo pueden aumentar.

Particularmente, cuando el compuesto (I') en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo el B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamina; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un carboxil dimetilmetil

grupo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, o se produce una sal del mismo, los ejemplos preferibles del solvente son un dimetilsulfóxido, etc., ejemplos preferibles de la base son un carbonato de sodio, etc. y los ejemplos preferibles de los metales alcalinos halogenados son un bromuro de sodio, etc..

Cuando se utilizan los metales alcalinos halogenados, los metales alcalinos halogenados se usan normalmente desde 0.05 a 0,25 mol, preferentemente de 0,1 a 0,15 mol, por mol del compuesto (II) o una sal del mismo.

Cuando el compuesto (I') se obtiene en la forma libre, se puede convertir en una sal por medio de un método convencional. Cuando el compuesto (I') se obtiene como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal por un método convencional.

El compuesto (I) o una sal del mismo así obtenida puede ser aislado y ser purificado por medios conocidos tales como extracción con solvente, ajuste de PH, transformación líquido-líquido, lavado por gota, cristalización, recristalización y cromatografía. Cuando el compuesto (I') o una sal del mismo contiene isómeros ópticos, pueden ser resueltos en las configuraciones R- y S- por un medio de resolución óptica convencional.

De aquí en adelante se describen los métodos de producción de los compuestos de comienzo (II) y (III) o sales de los mismos que se usan para producir el compuesto (I') o una sal del mismo.

Las sales de los compuestos (I'), (II) y (III) incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico) y sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico). A condición que estos compuestos posean un grupo ácido tal como el de un ácido carboxílico, como sustituyente del mismo, el grupo ácido puede formar una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino o metal alcalino térreo tal como sodio, potasio, calcio o magnesio, o amoníaco) o una base orgánica (por ejemplo, un tri-alquilamina C_{1-3} tal como trietilamina).

Cuando el compuesto (I') posee un grupo éster en la molécula, puede convertirse al ácido carboxílico del mismo por una hidrólisis convencional. Y, Cuando el compuesto (I') posee un grupo ácido carboxílico en la molécula, puede convertirse al éster del mismo por una esterificación convencional.

Los compuesto de comienzo (II) o las sales de los mismos pueden, por ejemplo, ser sintetizados por el método descripto en el "Journal of Medicinal Chemistry", Vol.32, p.583 (1989), o una modificación del mismo.

El compuesto de comienzo (III) o una sal del mismo por ejemplo, puede ser sintetizado por medio del método descripto

en el "Journal of Organic Chemistry", Vol. 39, p. 2143 (1974) o una modificación del mismo.

Aunque estos compuestos de comienzo o sales de los mismos así obtenidos puede aislarse y ser purificados por medios conocidos tales como extracción con solvente, ajuste de pH, transformación líquido-líquido, desalinización, cristalización, recristalización y cromatografía, éstos pueden usarse como materiales de comienzo para el próximo proceso, en forma de mezcla de reacción sin purificación.

Además, cuando el compuesto de comienzo utilizado en cada una del las reacciones para sintetizar los compuestos y comenzando compuestos deseados precedentemente descriptos tienen un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, estos sustituyentes pueden tener un grupo protector de uso común en química de péptido etc.; el compuesto deseado puede ser obtenido por eliminar, según sea apropiado, el grupo protector después de la terminación de la reacción.

Los ejemplos de grupos protectores de grupo amino, grupos protectores de grupos carboxilo, grupos protectores de los grupos hidroxilo son iguales a los mencionados precedentemente. Los grupos protectores pueden ser eliminados usualmente por medio de los métodos conocidos o modificaciones de los mismos, incluyendo tratamientos con bases, ácidos, agentes reductores, rayos ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio,

acetato de paladio, etc..

El compuesto (I) de la presente invención, una sal del mismo o una prodroga del mismo puede usarse sin riesgo como un agente antialérgico en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, perros, ratas, vacunos), porque exhiben óptima actividad antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria, antiPAF (factor activador de plaqueta) o para inhibir actividad de quimiotaxis eosinófila, etc., con baja toxicidad (para toxicidad aguda: LD_{50} > 2 g/kg). El compuesto (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo exhiben una actividad para inhibir quimiotaxis eosinófila así como también una actividad antihistamínica, y pueden usarse para impedir o tratar alergia dérmica tal como dermatitis eczematosa, dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda, comezón, etc., y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópica, etc..

El hidrato del compuesto (I") tiene una óptima estabilidad mayor que la de un anhidrato del compuesto (I").

El succinato o citrato del compuesto (I") tiene una óptima estabilidad mayor que la de un fumalate del compuesto (I").

El compuesto (I') o una sal del mismo, el hidrato del compuesto (I"), el succinato o citrato del compuesto (I"), el compuesto (Ia), (Ib) o sales del mismo, o una prodroga del mismo puede usarse sin riesgo como un agente antialérgico en mamíferos (por ejemplo, humanos, ratones, perros, ratas, vacunos), porque exhiben excelente actividad antialérgica, antihistamínica,

antiinflamatoria, antiPAF (factor activador de plaqueta) o actividad inhibitoria de quimiotaxis eosinófila, etc., con la baja toxicidad (para toxicidad aguda: LD_{50} > 2 g/kg). El compuesto (I') o una sal del mismo, el hidrato del compuesto (I"), el succinato o citrato del compuesto (I"), compuesto (Ia), (Ib) o una sal del mismo, o una prodroga del mismo exhiben una actividad inhibitoria de quimiotaxis eosinófila así como también una actividad antihistamínica, y pueden usarse para impedir o tratar enfermedades alérgicas tales como urticaria crónica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y neumonitis hipersensible; enfermedades dérmicas particularmente enfermedades alérgicas de la piel tales como eczema, dermatitis herpeticas y psoriasis; y enfermedades respiratorias tales como neumonía eosinófila (síndrome PIE), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (CCPD) y asma, etc., en los mamíferos mencionados precedentemente. Preferentemente, estos compuestos pueden ser utilizados para prevenir o tratar asma, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, urticaria crónica, y dermatitis atópica.

Además, el compuesto (I) o una sal del mismo, el compuesto (I') o una sal del mismo, el hidrata del compuesto (I"), el succinato o citrato del compuesto (I"), el compuesto (Ia), (Ib) o una sal del mismo, o una prodroga del mismo se usa como un agente para tratar o prevenir el incremento de la intranasal, frecuencia de estornudo, secreción nasal, polinosis,

hipersensitibilidad de tracto respiratorio superior, etc..

La vía de administración puede ser oral u de otra vía.

También, la preparación de la presente invención puede contener como ingredientes activo componentes farmacéuticos distinto del compuesto (I) o una sal del mismo, el compuesto (I') o una sal del mismo, el hidrato del compuesto (I"), el succinato o citrato del compuesto (I"), el compuesto (Ia), (Ib) o una sal del mismo, o una prodroga del mismo (posteriormente deominado como el compuesto de la presente invención).

Tales componentes farmacéuticamente activos incluyen, por ejemplo, antiasmáticos (por ejemplo, teofilina, procaterol, ketotifen, azelastina, seratrodast), agentes antialérgicos (por ejemplo, ketotifen, terfenadina, azelastina, epinastina), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, diclofenac sódico, ibuprofeno, indometacina), agentes antibacterianos (por ejemplo, cefixima, cefdinir, deloxacina, tosufloxacina) y agentes antifungicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol). Estos componentes no estám sujetos a limitación, mientras se realiza el objeto de la presente invención, y pueden usarse en relaciones de mezcla apropiadas. Lad formas de dosis útiles incluyen, por ejemplo, tabletas (que incluyen las tabletas revestidas con azúcar y tabletas revestidas con película), píldoras, cápsulas (incluyendo microcápsulas), los gránulos, pildoritas pequeñas, polvo, jarabes, emulsiones, suspensiones, preparaciones inyectables, inhalantes y pomadas. Estas

preparaciones son realizadas por métodos convencionales (por ejemplo, los métodos que se describieron en la Farmacopea de Japón).

En la preparación de la presente invención, el contenido del compuesto (I) o una sal del mismo es normalmente de 0,01 a 100% en peso, preferentemente de 0,1 a 50% en peso, y más preferentemente de 0,5 a 20% en peso, en relación a la preparación completa, dependiendo de la forma de la preparación.

Específicamente, las tabletas pueden ser producidas al granular un compuesto farmacéutico tal como está, o en una mezcla uniforme con excipientes, aglomerantes, agentes desintegradores y otros aditivos apropiados, por un método apropiado, luego agregar lubricantes etc., y someter la mezcla a formado por compresión, o por someterla a moldeado por compresión para formar un compuesto farmacéutico tal como está, o en una mezcla uniforme con excipientes, aglomerantes, agentes de desintegración y otros aditivos apropiados, o someterla a formación por compresión de gránulos anterioramente preparados tal como están, o en una mezcla uniforme con aditivos apropiados. Estas tabletas pueden incorporar agentes de coloreado, correctivos según sea necesario, etc. y pueden revestirse con agentes de revestimiento apropiados.

Las preparaciones inyectables pueden ser producidas por disolver, suspender o emulsionar una cantidad determinada de un compuesto farmacéutico en un solvente acuoso tal como agua para

inyección, solución fisiológica salina o solución Ringer, o solvente no acuoso tal como un aceite vegetal, y diluyendo el líquido a una cantidad determinada, o transfiriendo una cantidad determinada de un compuesto farmacéutico en un recipiente para inyección y sellando el recipiente.

Los ejemplos de los vehículos para preparaciones orales son las sustancias en uso común en la producción farmacéutica, tales como almidón, manitol, celulosa cristalina, y carboximetil de celulosa de sodio. Los ejemplos de los vehículos para preparaciones inyectables son agua destilada, sol. fisiológica salina, transfusiones y soluciones de glucosa.

Otros aditivos en uso común para la producción farmacéutica también pueden ser agregados, según sea apropiado.

Dependiendo de la edad del paciente, peso de cuerpo, síntomas, vía y frecuencia de administración y otros factores, la dosis diaria de estas preparaciones es normalmente de 0,1 a 100 mg/kg, preferentemente de 1 a 50 mg/kg, y más preferentemente de 1 a 10 mg/kg, basada en dosis diaria de ingrediente activo (el compuesto (I) o una sal del mismo), en una vez o en dos porciones diariamente para cada adulto asmático.

[Modalidades de realización de la invención]

La presente invención se describe de aquí en adelante con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos, ejemplos de

referencia, ejemplos de fórmula y ejemplos experimentales, que no deben ser interpretados como limitativos.

En los ejemplos y ejemplos de referencia más adelante, la fracción que contiene el producto deseado es detectada por la observación por medio de TLC (cromatografía en capa delgada). En la observación de TLC, $60F_{254}$, producida por Merck, se utiliza como placa TLC, con un detector UV como medio de detección.

El análisis de difracción de Rayos X en polvo se realizó de la manera siguiente:

Se utilizó el modelo de medición RINT 1100 (Rikagaku). Las muestras se cargaron en un sujetador de muestra de cuarzo (de dispersión cero) para la medición del patrón de XRPD. Un difractómetro de potencia equipado con una fuente de tubo de Rayos X Cu, un monocromador de haz primario, y un detector sensible a la posición (PSD) fueron utilizados en esta medición. El haz incidente fue colimado utilizando una ranura de divergencia de 1°. La fuente se hizo funcionar a un régimen de 40 KV y 40 mA y la muestra fue iluminada con radiación Cu Ka_1. Los patrones de XRPD se midieron desde 3 hasta 35 q a una relación de 6.000°/minuto. El pico mas prominente se determinó como de un valor de 100%, y se enumeraron los picos de Rayos X que poseen una amplitud mayor de 30%.

[Ejemplo A: Compuesto (I)]

Ejemplo 1A

Producción de dihidrocloruro de 6-[3-[4-(difenilmetilo)piperazino]propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

En 4-(Difenilmetil)-1-piperazinpropanol (466 mg) se disuelve tetrahifrofurano seco (10 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (173 mg). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 30 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (268 mg) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se deja a reflujo bajo calentamiento por 3 horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a los mismos, seguida por la extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo y metanol (10:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron disueltas en el acetato de etilo (10 ml), seguido por la adición de solución de acetato de etilo 4N HCl (0,7 ml). Los cristales resultantes eran recristalizados desde 95% de alcohol en sol. acuosa para producir el compuesto de título (413 mg). p.f. 251-253 °C

Análisis Elemental para $C_{25}H_{30}N_6OCl_2$

Calculado (%): C; 59,88; H; 6,03; N; 16,76

Encontrado (%): C; 59,76; H; 6,09; N; 16,80

Ejemplo 2A

Producción de sal de ácida fumárico de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

El 4-(Difenilmetoxi)-1-Piperidinpropanol (390 mg) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (127 mg). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 30 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (215 mg) se agregó a los mismos. La mezcla resultante era dejada a reflujo por 3 horas bajo calentamiento. Después que la mezcla se enfría, se agrega agua con hielo a los mismos, seguido por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (95:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron disueltas en el etanol (10 ml). El ácido fumárico (93 mg) se agregó a la solución para precipitar cristales. Los cristales resultantes eran recristalizados desde etanol para producir el compuesto de título (218 mg).

p.f. 157-159 C

Análisis Elemental para $C_{30}H_{33}N_5O_6$

Calculado (%): C; 64,39; H; 5,94; N; 12,51

Encontrado (%): C; 64,16; H; 5,71; N; 12,32

Ejemplo 3A

Producción de dihidrocloruro de 6-[3-[4-(difenilmetilo)piperazino]propoxi]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

El 4-(Difenilmetil)-1-piperazinpropanol (466 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano seco (10 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (173 mg). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 30 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (295 mg) se agregó a los mismos. La mezcla resultante era dejada a reflujo por 3 horas bajo calentamiento. Después del enfriamiento, se agrega agua con hielo a la mezcla, seguida por la extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía en la columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo y metanol (10:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron disueltas en el etanol (10 ml), seguido por la adición de 1N-HCl (3 ml). La mezcla era

concentrada bajo presión reducida. Los cristales resultantes eran recristalizados desde el acetato de etilo para producir el compuesto de título (582 mg).

p.f. 177 °C

Análisis Elemental para $C_{28}H_{36}N_6OCl_2$

Calculado (%): C; 59,89; H; 6,82; N; 14,97

Encontrado (%): C; 59,47; H; 6,89; N; 14,45

Ejemplo 4A

Producción de sal de ácido fumárico de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

El 4-(Difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol (488 mg) se disolvió en el tetrahidrofurano seco (10 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (173 mg). La mezcla era dejada a reflujo bajo calentamiento por 30 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (295 mg) se agregó a los mismos. La mezcla resultante fue dejada a reflujo por 3 horas bajo calentamiento. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a los mismos, seguida por extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de acetato

de etilo, metanol y trietilamina (95:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron disueltas en etanol (10 ml). El ácido fumárico (98 mg) era agregado a la solución para precipitar cristales. Los cristales resultantes eran recristalizados desde el acetato de etilo para producir el compuesto de título (385 mg).

p.f. 163-165 °C

Análisis Elemental para $C_{33}H_{33}N_5O_6$

Calculado (%): C; 65,87; H; 6,53; N; 11,64

Encontrado (%): C; 65,77; H; 6,46; N; 11,71

Ejemplo 5A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetilo)piperazino]propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

6-(3-Hidroxipropilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-Cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (928 mg) se disolvió en etanol (10 ml). Se agregó 3-Amino-1-propanol (1,23 g) a la solución. La mezcla era dejada a reflujo bajo calentamiento por 20 horas. Después de ser enfriada, la mezcla se concentró bajo presión reducida a la mitad de su volumen. Los precipitados resultantes se lavaron con el etanol y se secaron para producir el compuesto de título (835 mg).

p.f. 193-194 °C

Análisis Elemental para $C_8H_{11}N_5O$

Calculado (%): C; 49,73; H; 5,74; N; 36,25

Encontrado (%): C; 49,70; H; 5,53; N; 36,28

Procedimiento B:

6-(3-Hidroxipropilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (450 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (15 ml). N-etildiisopropilamina (582 mg) y cloruro de metansulfonilo (533 mg) se agregaron a la suspensión. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por una hora. Se agregaron agua con hielo y cloruro de sodio a la mezcla, seguidos por la extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo era disuelto en N,N-dimetilformamida (10 ml), seguido por adición de 1-(difenilmetil)piperazina (504 mg), ioduro de sodio (298 mg) y carbonato de potasio (276 mg). La mezcla se agitó a 60 °C por dos horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a la mezcla, seguida por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (90:10:1). Las fracciones contenien el compuesto objetivo se

recolectaron y se concentraron. Los cristales resultantes se lavaron con etil éter y fueron secados para producir el compuesto de título (281 mg).

p.f. 139-140 °C

Análisis Elemental para $C_{25}H_{29}N_7 \cdot 0,5H_2O$

Calculado (%): C, 68.78; H, 6.93; N, 22.46

Encontrado (%): C, 68.72; H, 6.86; N, 22.16

Ejemplo 6A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperizin] propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-(3-Hidroxipropilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (290 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (10 el ml). Se agregaron N-etildiisopropilamina (388 mg) y cloruro de metansulfonilo (344 mg) a la suspensión, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por una hora. Se agregaron agua con hielo y cloruro de sodio a la mezcla, seguida por la extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo era disuelto en N,N-dimetilformamide (5 ml), seguido por la adición de 4-(difenilmetoxi)piperidina (352 mg), ioduro de sodio (208 mg) y carbonato de potasio (193 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 15 horas y a 60 °C por 3 horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a los

mismos, seguido por la extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el cloruro de magnesio y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (90:10:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se concentraron. Los cristales resultantes se lavaron con etil éter y fueron secados para producir el compuesto de subtítulo (209 mg).

p.f. 136-138 °C

Análisis Elemental para $C_{26}H_{30}N_6O$

Calculado (%): C; 70,56; H; 6,83; N; 18,99

Encontrado (%): C; 70,43; H; 6,83; N; 19,04

Ejemplo 7A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]-propiltio][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

6-(3-Bromopropiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

El metil 3-mercaptopropionato (3,9 ml) se disolvió en metanol (40 ml), seguido por la adición de un 2N de solución de metóxido sodio en metanol (15 ml) y 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (1,55 g). La mezcla era dejada a reflujo bajo calentamiento por una hora. Después de ser enfriado, la mezcla

se concentró bajo presión reducida. El acetato de etilo se agregó al residuo. Los cristales resultantes se recolectaron, fueron lavados con el acetato de etilo y fueron suspendidos en terahidrofurano (40 ml), seguido por la adición de 1,3-dibromopropano (3,06 ml). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por dos horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a los mismos. La mezcla fue extraída con el acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. Un solvente mixto de acetato etilo-hexano (1:1) se agregó al residuo. Los cristales resultantes se recolectaron y secaron para producir el compuesto de título (1,97 g).

p.f. 133-135 °C

Análisis Elemental para $C_8H_9N_4SBr$

Calculado (%): C; 35,18; H; 3,32; N; 20,51

Encontrado (%): C; 35,11; H; 3,13; N; 20,43

Procedimiento B:

6-(3-Bromopropiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (546 mg) y 1-(difenilmetilo)piperazina (505 mg) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), seguidos por adición de ioduro de sodio (373 mg) y carbonato de potasio (277 mg). La mezcla se agitó a 50-60 °C por 15 horas, seguidas por la adición de hielo - agua y extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con un solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre

el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con una mezcla de metanol y acetato de etilo (95:5). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo eran recolectadas y fueron concentradas. Los cristales resultantes eran recolectados, se los lavó con el etil éter y se los secó para producir el compuesto de título (507 mg).

p.f. 128-130 °C

Análisis Elemental para $C_{25}H_{28}N_6S$

Calculado (%): C; 67,54; H; 6,35; N; 18,90

Encontrado (%): C; 67,25; H; 6,29; N; 18,78

Ejemplo 8A

Producción de sal de ácido fumárico de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin]propiltio][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-(3-Bromopropiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (546 mg) y 4-(difenilmetoxi)piperidina (535 mg) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), seguidos por la adición de ioduro de sodio (373 mg) y carbonato de potasio (277 mg). La mezcla se agitó a 50-60 °C por 15 horas, seguidas por la adición de hielo - agua después de enfriamiento y extracción con el acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de

columna de gel de sílice y fue eluído con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (95:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y concentraron. El residuo se disolvió en etanol (20 ml), seguido por la adición de ácido fumárico (159 mg). Los cristales resultantes se recolectaron, fueron lavados con el etil éter y fueron secados para producir el compuesto de título (435 mg).

p.f. 185-187 °C

Análisis Elemental para $C_{30}H_{33}N_5O_5S \cdot 0,5H_2O$

Calculado (%): C; 61,63; H; 5,86; N; 11,98

Encontrado (%): C; 61,98; H; 5,83; N; 11,95

Ejemplo 9A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propiltio]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

6-(3-Cloropropiltio)-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

El metil 3-mercaptopropionato (3,9 ml) se disolvió en metanol (40 ml), seguido por la adición de 2N metóxido de sodio en la solución de metanol (15 ml) y 6-cloro-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (1,97 g). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 40 minutos. Después de ser enfriada, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El acetato de etilo se agregó al residuo. Los cristales

resultantes se recolectaron, fueron lavados con acetato de etilo y se suspendieron en tetrahidrofurano (40 ml), seguido por la adición de 1-bromo-3-cloropropano (2 ml). La mezcla fue dejada a reflujo bajo calentamiento por dos de horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a la misma, seguido por la extracción con acetato de etilo. El extracto era lavado con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado sobre el sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de hexano y acetato etilo (2:3). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se combinaron y fueron concentradas bajo presión reducida. Los cristales resultantes se recolectaron y fueron secados para producir el compuesto de título (2,39 g).

p.f. 82-83 °C

Análisis Elemental para $C_{11}H_{15}N_4SCl$

Calculado (%): C; 48,79; H; 5,58; N; 20,69

Encontrado (%): C; 48,79; H; 5,53; N; 20,87

Procedimiento B:

6-(3-Cloropropiltio)-7-isopropil[1,2,4]triazol[1,5-b]piridazina (542 mg) y 1-(difenilmetil)piperazina (555 mg) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), seguido por la adición de ioduro de sodio (447 mg) y carbonato de potasio (277 mg). La mezcla era dejada a reflujo bajo calentamiento por 20 horas. Después que la mezcla se enfría, se agrega hielo con agua a la

misma, seguido por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con un solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice seguido por la extracción con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y se concentraron. Los cristales resultantes eran recristalizados desde una mezcla de etilo y acetato de etilo éter (1:1) y secado para producir el compuesto de subtítulo (607 mg).

p.f. 137-139 °C

Análisis Elemental para $C_{28}H_{34}N_6S$

Calculado (%): C; 69,10; H; 7,04; N; 17,27

Encontrado (%): C; 69,04; H; 7,06; N; 17,33

Ejemplo 10A

Producción de sal de ácido fumárico de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin]propiltio]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-(3-Cloropropiltio)-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (542 mg) y 4-(difenilmetoxi)piperidina (535 mg) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), seguido por adición de ioduro de sodio (447 mg) y carbonato de potasio (277 mg). La mezcla era dejada a reflujo bajo calentamiento por 15 horas. Después que la mezcla se enfría, se agrega agua con hielo a la

misma, seguida por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice, seguido por elución con una mezcla de acetato de etilo y metanol (95:5). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas. El residuo era disuelto en etanol (20 ml), seguido por la adición de ácido fumárico (196 mg). Los cristales resultantes eran recolectados, se lavaron con el etanol y se secaron para producir el compuesto de título (780 mg).

p.f. 164-165 °C

Análisis Elemental para $C_{33}H_{39}N_5O_5S$

Calculado (%): C; 64,16; H; 6,36; N; 11,34

Encontrado (%): C; 64,45; H; 6,49; N; 11,67

Ejemplo 11A

Producción de 6-[4-(difenilmetoxi)piperidin][1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi)piperidina (1,12 g) y 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (558 mg) fueron disueltos en n-butanol (25 ml), seguidos por adición de N-etildiisopropilamina (700 mg). La mezcla era dejada a reflujo bajo calentamiento por 17 horas. Después de ser enfriada, la

mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agrega agua con hielo al residuo, seguida por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con un solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna sílice - gel y fue eluído con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:3). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron recristalizados desde etanol para producir el compuesto de subtítulo (757 mg).

p.f. 137-139 °C

Análisis Elemental para $C_{23}H_{23}N_5O$

Calculado (%): C; 71,67; H; 6,01; N; 18,17

Encontrado (%): C; 71,75; H, 5,90; N; 18,34

Ejemplo 12A

Producción de 6-[4-[4-(difenilmetoxi)piperidin] butilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi) y 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b] piridazina (557 mg) se disolvieron en n-butanol (30 ml), seguidos por adición de N-etildiisopropilamina (931 mg). La mezcla era dejada a reflujo bajo calentamiento por 14 horas. Después de ser enfriada, la mezcla se concentró bajo presión reducida, seguida por adición de hielo - agua y extracción con

acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro sodio acuosa, se secó sobre sulfato de sodio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo era sometido a una cromatografía de columna sílice - gel y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (45:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas. Los cristales resultantes se recolectaron, fueron lavados con etiléter y fueron secados para producir el compuesto de título (149 mg).

p.f. 102-104 °C

Análisis Elemental para $C_{27}H_{32}N_6O$

Calculado (%): C; 71,03; H; 7,06; N; 18,41

Encontrado (%): C; 70,78; H; 6,77; N; 18,40

Ejemplo 13A

Producción de 6-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidin] etilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

Producción de 6-(2-hidroxietilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

2-Aminoetanol (2,01 g) y 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b] piridazina (2,03 g) fueron disueltos en el etanol (22 ml). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 20 horas. Después de ser enfriada, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales resultantes se recolectaron y fueron

secados para producir el compuesto de título (1,48 g).

p.f. 219-221 °C

Análisis Elemental para $C_7H_9N_5O$

Calculado (%): C; 46,92; H; 5,06; N; 39,09

Encontrado (%): C; 46,67; H; 5,00; N; 38,93

Procedimiento B:

6-(2-Hidroxietilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (1,25 g) se suspendió en tetrahidrofurano (40 ml), seguido por adición de N-etildiisopropilamina (1,81 g) y cloruro de metansulfonilo (1,60 g). La mezcla era agitada a la temperatura ambiente para 45 minutos, seguida por la adición de hielo - agua y cloruro de sodio hasta ser saturado con el mismo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo era disuelto en N,N-dimetilformamida (21 ml), seguido por la adición de 4-(difenilmetoxi)piperidina (1,79 g), ioduro de sodio (1,00 g) y carbonato de potasio (927 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 15 horas y a 60 °C por 1,5 horas, seguido por la adición de hielo - agua y extracción con etil éter. El extracto era lavado con solución acuosa saturada de cloruro de sodio fue secado sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. Los cristales resultantes se recolectaron, fueron lavados con etil éter y secados para producir el compuesto de título (1,13 g).

p.f. 152-154 °C

Análisis Elemental para $C_{25}H_{28}N_6O$

Calculado (%): C; 70,07; H; 6,59; N; 19,61

Encontrado (%): C; 69,66; H; 6,40; N; 20,03

Ejemplo 14A

Producción de sal de ácido fumárico de 6-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidino]etoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi)-1-piperidinetanol (774 mg) era disuelto en tetrahidrofurano seco (20 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (263 mg). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 30 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (385 mg) se agregó a los mismos. La mezcla fue dejada a reflujo bajo de calefacción por 6 horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a la mezcla, seguida por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con un solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con una mezcla de metanol y acetato de etilo (10:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron, fueron disueltas en etanol y solidificadas con adición de ácido fumárico (216 mg). Los cristales resultantes fueron

recristalizados desde el etanol para producir el compuesto de título (420 mg).

p.f. 176-177 °C

Análisis Elemental para $C_{29}H_{31}N_5O_6 \bullet H_2O$

Calculado (%): C; 61,80; H; 5,90; N; 12,43

Encontrado (%): C; 61,72; H; 5,65; N; 12,03

Ejemplo 15A

Producción de 7-t-butil-6-[2-[4-(difenilmetoxi) piperidinoletoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi)-1-piperidinetanol (740 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano seco (18 ml), seguido por adición de t-butóxido de sodio (251 mg). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 25 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 7-terc-butil-6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (501 mg) se agregó a los mismos. La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 2 horas. Después que la mezcla se enfría, se agrega agua con hielo a los mismos, seguida por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con un solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron recristalizadas desde el acetato de etilo para producir el compuesto de título

(380 mg).

p.f. 133-135 °C

Análisis Elemental para $C_{29}H_{35}N_5O_2$

Calculado (%): C; 71,73; H; 7,26; N; 14,42

Encontrado (%): C; 71,47; H; 7,06; N; 14,19

Ejemplo 16A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin]-2-hidroxipropoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

Producción de 6-(oxiran-2-metoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Glicidol (0,13 ml) y 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (309 mg) fueron suspendidos en N,N-dimetilformamida (5 ml), seguido por la adición de 60% hidruro de sodio aceitoso (8 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 3 horas, seguida por la adición de una solución acuosa de cloruro de sodio y extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron secadas para dar el compuesto de título (170 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 2,7-2,9 (1H; m); 2,9-3,1 (1H; m); 3,3-3,4 (1H; m); 4,1-4,4 (1H; m); 4,7-4,9 (1H; m); 7,11 (1H; d; J=9Hz);

8,02 (1H; d; J=9Hz); 8,34 (1H; s).

Procedimiento B:

6-(Oxiran-2-metoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (171 mg) y 4-(difenilmetoxi)piperidina (238 mg) se suspendieron en etanol (8 ml). La suspensión se agitó a 60 °C por 5 horas y fue concentrado bajo presión reducida. El acetato de etilo se agregó al residuo. Los cristales resultantes se recolectaron, fueron lavados con etil éter y secados para producir el compuesto de título (327 mg).

p.f. 133-135 °C

Análisis Elemental para $C_{26}H_{29}N_5O_3$

Calculado (%): C; 67,96; H; 6,36; N; 15,24

Encontrado (%): C; 67,84; H; 6,13; N; 15,34

Ejemplo 17A

Producción de dihidrocloruro de 6-[3-[4-(difenilmetilo)piperazino]-2-hidroxipropoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-(Oxiran-2-metoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (485 mg) y 1-(difenilruetilo)piperazina (764 mg) se suspendieron en etanol (30 ml). La mezcla se agitó a 60 °C por 15 horas y fue concentrado bajo presión reducida. El acetato de etilo se agregó al residuo. Los cristales resultantes se recolectaron, fueron lavados con dietil éter y se disolvieron en acetato de etilo (20 ml). La solución de acetato de etilo 4N HCl (5 ml)

se agregó a los mismos, seguida por concentración bajo presión reducida. Los cristales resultante fueron recristalizados desde etanol para producir el compuesto subtitulado (392 mg).

p.f. 242 C (descomp.)

Análisis Elemental para $C_{25}H_{30}N_6O_2Cl_2 \bullet H_2O$

Calculado (%): C; 56,08; H; 6,02; N; 15,69

Encontrado (%): C; 56,44; H; 6,03; N; 15,84

Ejemplo 18A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina] propionamido][1,2,4]triazoio[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

6-(3-Cloropropionamido)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (0,80 g) fueron disueltos en N,N-dimetilacetamida (7 ml), seguido por la adición de 3-cloropropionilcloruro (0,68 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1 hora y se vertió en el hielo con agua, seguido por extracción con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo (1:1). El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El etil éter fue agregado al residuo. Los cristales resultantes fueron recobrados por filtración y secados para producir el compuesto de título (0,875 g).

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ ppm: 2,99 (2H; t; J=7Hz); 3,91 (2H; t; J=7Hz); 8,36; 8,43 (cada 1H; d; J=10Hz); 8,57 (1H; s); 11,37 (1H; s).

Procedimiento B:

6-(3-Cloropropionamido)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (339 mg) y 4-(difenilmetoxi)piperizina (401 mg) se disolvieron en el acetonitrilo (15 ml), seguidos por la adición de ioduro de sodio (447 mg) y carbonato de potasio (249 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 15 horas, seguida por la adición de hielo - agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo y metanol (85:15). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas. Los cristales resultantes fueron recristalizados desde el etanol para producir el compuesto de título (495 mg). p.f. 176-177 °C

Análisis Elemental para $C_{26}H_{28}N_6O_2$

Calculado (%): C; 68,40; H; 6,18; N; 18,41

Encontrado (%): C; 68,20; H; 6,00; N; 18,36

Ejemplo 19A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetilo)piperazino]

propionamido][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-(3-Cloropropionamido)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (339 mg) y 1-(difenilmetil)piperazina (379 mg) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), seguidos por la adición de ioduro de sodio (447 mg) y carbonato de potasio (249 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 15 horas y a reflujo bajo calentamiento por 8 las horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a los mismos, seguido por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. Los cristales resultantes eran recristalizados desde el etanol para producir el compuesto de título (408 mg).

p.f. 176-177 °C

Análisis Elemental para $C_{25}H_{27}N_7O$

Calculado (%): C; 66,65; H; 6,26; N; 21,76

Encontrado (%): C; 66,36; H; 6,16; N; 21,95

Ejemplo 20A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-Cloro-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (655 mg) y 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina (1,26 g) se suspendió en n-butanol (20 ml), seguido por la adición de N-etildiisopropilamina (1,94 ml). La mezcla se deja a reflujo

bajo calentamiento por 22 horas, seguido por la adición de hielo-agua y carbonato hidrógeno de sodio y la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna sílice-gel y fue eluído con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (50:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y concentró. Los cristales resultantes se lavaron con hexano y secado para producir el compuesto de título (547 mg).

p.f. 119-120 °C

Análisis Elemental para $C_{27}H_{32}N_6O$

Calculado (%): C; 71,03; H; 7,06; N; 18,41

Encontrado (%): C; 70,91; H; 6,95; N; 18,18

Ejemplo 21A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol (743 mg) se disolvió en terahidrofurano seco (17 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (241 mg). La mezcla fue calentada a 60 °C y se agitó por 30 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (384 mg) se agregó a los mismos, seguido por reflujo bajo calentamiento por

21 horas. Después que la mezcla se enfrió, se agregó agua con hielo a los mismos seguida por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (50:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron. Los cristales resultantes se lavaron con etiléter y fueron secados para producir el compuesto de título (700 mg).

p.f. 134-136 °C

Análisis Elemental para $C_{27}H_{31}N_5O_2$

Calculado (%): C; 70,87; H; 6,83; N; 15,31

Encontrado (%): C; 70,67; H; 6,94; N; 15,34

Ejemplo 22A

Producción de sal de ácido fumárico de 6-[4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi)-1-piperidinbutanol (2,04 g) fue disuelto en el tetrahidrofurano seco (60 ml), seguido por adición de 60% hidruro de sodio aceitoso (480 mg). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 70 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (927 mg) y

N,N-dimetilformamida (30 ml) se agregaron a los mismos, seguidos por el reflujo bajo calentamiento por 18 horas. Después que la mezcla se enfrió, se agrega agua con hielo a los mismos, seguido por la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (50:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron. La mezcla aceitosa obtenida se disolvió en etanol, seguido por la adición de ácido fumárico (80 mg). Esta mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo era recristalizado desde el metanol para producir el compuesto de título (266 mg).

p.f. 159-161 °C

Análisis Elemental para $C_{31}H_{35}N_5O_6$

Calculado (%): C; 64,91; H; 6,15; N; 12,21

Encontrado (%): C; 64,72; H; 6,10; N; 12,06

Ejemplo 23A

Producción de 6-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidin] acetamido][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

6-(2-Bromoacetamido)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina(1,32 g) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (12 ml), seguido por la

adición de bromoacetilbromuro bajo enfriamiento con hielo (1,02 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 30 minutos y fue vertida en el hielo con agua. Los cristales resultantes se lavaron con acetato de etilo y agua y fueron secados para producir el compuesto de título (2,37 g).

p.f. 210 °C (descomp.)

Análisis Elemental para $C_7H_6N_5OBr$

Calculado (%): C; 32,83; H; 2,36; N; 27,35

Encontrado (%): C; 33,04; H; 2,50; N; 26,84

Procedimiento B:

6-(2-Bromoacetamido)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (605 mg) y 4-(difenilmetoxi)piperidina (632 mg) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml), seguidos por la adición de carbonato de potasio (391 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 3 horas, seguida por la adición de hielo-agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. Los cristales resultantes se recolectaron, fueron recristalizados desde etanol y secados para producir el compuesto de título (769 mg).

p.f. 158-160 °C

Análisis Elemental para $C_{26}H_{26}N_6O_2$

Calculado (%): C; 67,86; H; 5,92; N; 18,99

Encontrado (%): C; 67,59; H; 5,91; N; 18,76

Ejemplo 24A

Producción de 6-[2-[4-(difenilmetilo)piperazino] acetamido][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-(2-Bromoacetamido)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (636 mg) y 1-(difenilmetilo)piperazina (627 mg) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml), seguidos por la adición de carbonato de potasio (411 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2 horas, seguida por la adición de hielo-agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con la solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. Los cristales resultantes fueron recobrados por la filtración y recristalizados desde el metanol para producir el compuesto subtitulado (525 mg).

p.f. 203-204 °C

Análisis Elemental para $C_{24}H_{25}N_7O$

Calculado (%): C; 67,43; H; 5,89; N; 22,93

Encontrado (%): C; 67,22; H; 5,87; N; 22,97

Ejemplo 25A

Producción de 6-[2-[4-(difenilmetoxi)piperizinocarboniletoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

6-(2-Hidroxietoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

El 60% de hidruro de sodio aceitoso (510 mg) se suspendió en N,N-dimetilformamida (70 ml), seguido por la adición de 2-(t-butildifenilsilioxi)etanol (3,83 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1 hora, seguida por la adición de 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (1,98 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 5 horas y se vierte en el agua con hielo, seguido por la extracción con etiléter. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (40 ml), seguido por la adición de trihidrato de tetra-n-butilamoniofluoruro (2,02 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 minutos y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas para producir el compuesto de título (0,875 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 4,06 (2H; t; J=5Hz); 4,5-4,7 (2H; m); 7,10; 8,01 (cada 1H; d; J=10Hz); 8,34 (1H; s).

Procedimiento B:

6-(2-Hidroxietoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (275 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), seguido por la adición de carbonildiimidazol (544 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 3 horas, seguido por la adición de

4-(difenilmetoxi)piperidina (900 mg) y N-etildiisopropilamina (0,53 ml). La mezcla era adicionalmente agitada a la temperatura ambiente por 13 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo. Las fracciones que contienen compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas para producir compuesto de título (490 mg). p.f. 75-76 °C

Análisis Elemental para $C_{26}H_{27}N_5O_4$

Calculado (%): C; 65,95; H; 5,75; N; 14,79

Encontrado (%): C; 65,88; H; 5,84; N; 14,88

Ejemplo 26A

Producción de 6-[2-[4-(difenilmetilo)piperazino-carboniloxi] etoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

6-(2-Hidroxietoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (450 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), seguido por la adición de carbonildiimidazol (649 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 3 horas, seguido por la adición de 1-(difenilmetilo)piperazina (1,07 g) y N-etildiisopropilamina (0,73 ml). La mezcla se agitó a 60 °C por 17 horas y fue concentrada bajo presión reducida. Se agrega agua con hielo al residuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. El extracto era lavado con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado sobre el sulfato de magnesio y fue

concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas. Los cristales resultantes eran recristalizado desde el acetato de etilo para producir el compuesto de título (464 mg).

p.f. 157-159 °C

Análisis Elemental para $C_{25}H_{26}N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$

Calculado (%): C; 64,23; H; 5,82; N; 17,98

Encontrado (%): C; 64,32; H; 5,50; N; 17,56

Ejemplo 27A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina-carboniloxi] propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

1-[(3-t-butildifenilsililo)propoxicarbonil]-4-(difenilmetoxi)piperidina

3-(t-butildifenilsililo)propanol (2,12 g) fue disuelto en tetrahidrofurano (20 ml), seguido por adición de carbonildiimidazol (1,20 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20 minutos, seguida por adición de 4-(difenilmetoxi)piperidina (1,98 g) y N-etildiisopropilamina (1,28 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 23 horas y fue concentrada bajo presión reducida. Se agrega agua

con hielo al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la columna de gel de sílice la cromatografía y fue eluída con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:10). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas para producir el compuesto de título (3,95 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,04 (9H; s); 3,73 (2H; t; J=7Hz); 4,21 (2H; t; J=7Hz); 5,51 (1H; s); 7,2-7,8 (20H; m).

Procedimiento B:

Producción de 4-(difenilmetoxi)-1-[(3-hidroxipropoxi)carbonil] piperidina

1-[(3-t-butildifenilsililoxi)propoxicarbonil]-4-difenilmetoxipiperidina (1,95 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), seguido por adición de trihidruro de tetra-n-butilamoniofluoruro (2,02 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 3 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el compuesto objetivo fueron recolectadas y fueron concentradas para producir el compuesto de título (1,33 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,5-2,0 (6H; m); 3,1-3,4 (2H; m); 3,5-3,9

(5H; m); 4,26 (2H; t; J=6Hz); 5,52 (1H; s); 7,1-7,5 (10H; m).

Procedimiento C:

4-(Difenilmetoxi)-1-(3-hidroxipropoxicarbonil)piperidina (1,33 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (339 mg). La mezcla se agitó a 60 °C por 1,5 horas. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (496 mg) se agregó a los mismos. La mezcla era a reflujo bajo calentamiento por dos horas, seguido por la adición de hielo-agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a la columna de gel de sílice la cromatografía y fue eluída con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y concentraron para producir el compuesto de título (0,730 g).

p.f. 119-120 °C

Análisis Elemental para $C_{27}H_{29}N_5O_4$

Calculado (%): C; 66,51; H; 6,00; N; 14,36

Encontrado (%): C; 66,65; H; 5,78; N; 14,64

Ejemplo 28A

Producción de hidrocloruro de 6-[3-[4-(difenilmetilo)piperazin-carboniloxi]propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A:

Producción de 1-[3-(t-butildifenilsililoxi) propoxicarbonil]-4-(difenilmetil)piperazina

3-(t-butildifenilsililoxi)propanol (1,71 g) era disuelto en tetrahidrofurano (16 ml), seguido por adición de carbonildiimidazol (0,97 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20 minutos, seguida por la adición de 1-(difenilmetil)piperazina (1,51 g) y N-etildiisopropilamina (1,03 ml). La mezcla se agitó a 60 °C por 16 horas. Después de ser enfriada, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. Se agrega agua con hielo al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:10).

Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas para producir el compuesto de título (2,53 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (9H; s); 1,7-2,0 (2H; m); 2,2-3,6 (8H; m); 3,71 (2H; t; J=6Hz); 4,21 (2H; t; J=6Hz); 4,21 (1H; s); 7,1-7,7 (20H; m).

<u>Procedimiento B:</u>

Producción de 4-(difenimetil)-1-(3-hidroxipropoxi)carbonil)piperazino

1-[3-(t-butildifenilsililoxi)propoxicarbonil]-1-(difenilmetil)piperazina (2,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), seguido por la adición de trihidrato de tetra-n-butilamoniofluoruro (1,46 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 3 horas y concentrada bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1). Las fracciones conteniendo el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas para producir el compuesto de título (1,51 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,7-2,0 (6H; m); 2,2-3,6 (8H; m); 3,64 (2H; t; J=6Hz); 4,25 (2H; t; J=6Hz); 4,24 (1H; s); 7,1-7,5 (10H; m).

Procedimiento C:

4-(Difenilmetilo)-1-[(3-hidroxipropoxi)carbonil] piperazina (1,44 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (429 mg). La mezcla se agitó a 60 C por 0,5 hora. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (627 mg) se agregó a los mismos. Esta mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por tres horas, seguida por adición de hielo-agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue

eluída con una mezcla de hexano y acetato de etilo (3:1). Las fracciones conteniendo el compuesto objetivo se recolectaron y fueron concentradas. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), seguido por la adición de una solución de acetato de etilo de 4N HCl (0,32 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales resultantes eran recristalizados desde el etanol para producir el compuesto de título (0,450 g).

p.f. 167-169 °C

Análisis Elemental para $C_{26}H_{29}N_6O_3Cl \cdot 0,5H_2O$

Calculado (%): C; 60,29; H; 5,84; N; 16,22

Encontrado (%): C; 60,52; H; 5,96; N; 16,05

Ejemplo 29A

Producción de sal de ácido fumárico de 6-[6-[4-(difenilmetoxi)piperidin]hexiloxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi)-1-piperidinehexanol (0,905 g) se disolvió en el tetrahidrofurano (15 ml), seguido por la adición de 60% hidruro aceitoso de sodio (118 mg). La mezcla se deja a reflujo bajo calentamiento por 1 hora. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (381 mg) se agregó a los mismos. Esta mezcla se deja a reflujo bajo calefacción por 3 horas, seguida por la adición de hielo-agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y fue

concentrada bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (50:5:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fue concentradas. El residuo se disolvió en el acetato de etilo (10 ml), seguido por la adición de una solución de ácido fumárico (263 mg) en metanol (10 ml). La mezcla se concentró, y el residuo fue recristalizado desde el acetato de etilo para producir el compuesto de título (0,979 g).

p.f. 136-138 °C

Análisis Elemental para $C_{33}H_{39}N_5O_6$

Calculado (%): C; 65,87; H; 6,53; N; 11,64

Encontrado (%): C; 65,79; H; 6,54; N; 11,62

Ejemplo 30A

sal de ácido fumárico de 6-[6-[4-(difenilmetilo)piperazino]hexiloxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetil)-1-piperazinhexanol (0,640 g) fue disuelto en tetrahidrofurano (10 ml), seguido por la adición de 60% hidruro aceitoso de sodio (145 mg). La mezcla era a reflujo bajo calentamiento por 1 hora. Después que la mezcla fue enfriada, 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (281 mg) se agregó a los mismos. Esta mezcla se deja a reflujo bajo calefacción por 1,5 horas. El se agrega agua con hielo a la

mezcla, seguido por la extracción con acetato de etilo. El extracto era lavada con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió la cromatografía columna de gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y fueron disueltas en el acetato de etilo (10 ml), seguido por la adición de unaa solución de ácido fumárico (140 mg) en el metanol (10 ml). La mezcla era concentrada, y el residuo era recristalizado desde el etanol para producir el compuesto de título (189 mg).

p.f. 149-151 C

Análisis Elemental para $C_{32}H_{38}N_6O_5 \bullet 0.5H_2O$

Calculado (%): C; 64,52; H; 6,60; N; 14,11

Encontrado (%): C; 64,95; H; 6,64; N; 13,91

Ejemplo 31A

Producción de hidrocloruro de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

4-(Difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol (487 mg) se disolvió en el tetrahidrofurano seco (10 ml), seguido por la adición de t-butóxido de sodio (144 mg). La mezcla era a reflujo bajo calentamiento por 40 minutos. Después que la mezcla se enfrió, 6-cloro-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina (315 mg) se

agregó a los mismos. Esta mezcla era a reflujo bajo calentamiento por 4 horas. Después que la mezcla se enfría, se agrega agua con hielo a los mismos, seguida por la extracción con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo (2:1). El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de magnesio y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue sometido, a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluída con una mezcla de metanol y acetato de etilo (10:1). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron, fueron concentradas y se las disolvió en acetato de etilo (10 ml), seguido por la adición de 4N HCl en la solución de acetato de etilo (0,25 ml) y fue concentrado bajo presión reducida. El Los cristales resultantes eran recristalizados desde el etanol para producir el compuesto de título (0,334 g).

p.f. 127-129 °C

Análisis Elemental para $C_{32}H_{34}N_5O_2Cl \cdot H_2O$

Calculado (%): C, 66,95; H, 6,32; N, 12,20

Encontrado (%): C, 67,01; H, 6,46; N, 12,27

Ejemplo 32A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin] propilamino]-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

365 mg de 6-cloro-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 0,513 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina se

suspendieron en 8 ml de n-butanol; se agregó 0,54 ml de N-etildiisopropilamina, seguido por la calefacción y reflujo por 19 horas. Se agregaron agua de hielo y el carbonato hidrógeno de sodio, seguidos por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina saturada y se secó con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrada; el cristal resultante era recristalizado desde el acetato de etilo para producir 308 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 170-172 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{34}N_6O \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C, 72,84; H, 7,69; N, 15,93

Encontrado (%): C, 73,08; H, 7,61; N, 16,03

Ejemplo 33A

Producción de 2-t-butil-6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina fumarato

911 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano seco; 296 mg de t-butóxido de sodio se agregó, seguido de calentamiento y se deja a reflujo por 30 minutos. Después de enfriarse, se agregan 589 mg de 2-t-butil-6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina, seguido por

calefacción y reflujo por 6 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada; el residuo se disolvió en 10 ml del acetato de etilo; una solución de 102 mg de ácido fumárico en 10 ml de metanol se agregó, seguido por la concentración. El residuo era recristalizado desde el acetato de etilo para producir 382 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 170-172 °C

Análisis elemental (para $C_{34}H_{41}N_5O_6$):

Calculado (%): C; 66,32; H; 6,71; N; 11,37

Encontrado (%): C; 66,15; H; 6,74; N; 11,28

Ejemplo 34A

Producción de fumarato de 2-t-butil-6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

276 mg de 2-t-butil-6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 0,425 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina se suspendieron en 8 ml de n-butanol; se agregó 0,45 ml de Netildiisopropilamina, seguido por calefacción y reflujo por 40 horas. Se agregaron carbonato hidrógeno de

sodio y agua de hielo, seguidos por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobre y es concentrada; el residuo se disolvió en 10 ml del acetato de etilo; una solución de 40 mg de ácido fumárico en 5 ml de metanol se agregó, seguido por la concentración. El residuo se hace polvo por la adición del etil éter, es filtrado y recobrado para producir 164 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: Suavizado desde 80 °C

Análisis elemental (para $C_{34}H_{42}N_6O_5 \cdot H_2O \cdot 0.5\ Et_2O$):

Calculado (%): C; 64,55; H; 7,37; N; 12,55

Encontrado (%): C; 64,79; H; 7,76; N; 12,44

Ejemplo 35A

Producción de 6-[6-[4-(difenilmetoxi)piperidin] hexilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A: 6-(6-hidroxihexilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

2,03 g de 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se disolvió en 20 ml de etanol; 3,85 g de 6-amino-i-hexanol se agregó, seguido por la calefacción y reflujo por 19 horas.

Después de enfriarse, el cristal obtenido fue recobrado por filtración, lavado con el etanol y secado pra producir 3,64 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,3-1,8 (8H; m); 3,46 (2H; t; J=6 de Hz); 3,67 (2H; q; J=6 Hz); 4,58 (1H; s ancha); 6,71; 7,78 (cada 1H; d; J=10 Hz); 8,19 (1H; s).

Procedimiento B:

1,64 g de 6-(6-hidroxihexilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina fue suspendido en 40 ml de tetrahidrofurano; 2,25 g de N-etildiisopropilamina y 2,0 g de cloruro de metansulfonilo se agregaron, seguidos de agitación a la temperatura ambiente por 5,5 horas. Se agregaron cloruro de sodio y agua de hielo, seguidos por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1); extracto se lavó con saturado salino y secó con el sulfato de magnesio. Después el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 14 ml de acetonitrilo; 743 mg de 4-(difenilmetoxi)piperidina, 457 mg de ioduro de potasio y 380 mg carbonato de potasio se agregaron, seguido por agitación a 50 °C por 16 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina saturada y fue secado con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el

residuo era sometida a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada; el cristal obtenido era recristalizado desde el éter acético-etil éter (1:1) para producir 597 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 97-98 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{36}N_7O$):

Calculado (%): C; 71,87; H; 7,49; N; 17,34

Encontrado (%): C; 71,77; H; 7,37; N; 17,36

Ejemplo 36A

Producción de metil 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carboxilato

0,92 g de metil 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carboxilato y 1,40 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina se suspendieron en 20 ml de N,N-dimetilformamida; 1,49 ml de N-etildiisopropilamina se agregó, seguido de calentamiento y se deja a reflujo a 80 °C por 15 horas. Después de enfriarse, se agregaron agua de hielo y cloruro de sodio, seguidos por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:2); extracto era lavado con sol. salina saturado y fue secado con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de

sílice y fue eluída con el acetato de etilo:metanol: trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrada; el residuo era recristalizado desde el etanol-acetato de etilo (1:2) para producir 639 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 93-96 °C

Análisis elemental (para $C_{28}H_{32}N_6O_3 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 65,99; H; 6,53; N; 16,49

Encontrado (%): C; 65,69; H; 6,28; N; 16,58

Ejemplo 37A

Producción de 6-[6-[4-(difenilmetilo)piperazino] hexilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

1,64 g de 6-(6-hidroxihexilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina fue suspendido en 40 ml de tetrahidrofurano; se agregaron 2,25 g de N-etildiisopropilamina y 2,0 g de cloruro de metansulfonilo, seguidos por agitación a la temperatura ambiente por 1 hora. El cloruro de sodio y agua de hielo fueron agregados, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 13 ml de N,N-dimetilformamida; 694 mg de 1-(difenilmetilo)piperazina, 456 mg de ioduro de potasio y 379 mg del carbonato de potasio se agregaron, seguidos por de

agitar a la temperatura ambiente por 2 horas y a 60 C para 4 horas. Después de enfriar, la agua de hielo se agregó, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y secó con sulfato de magnesio. Después el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada y fue concentrada; el cristal obtenido fue recristalizado desde el acetato de etilo y secado para producir 702 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 130-132 °C

Análisis elemental (para $C_{28}H_{30}N_7$):

Calculado (%): C; 71,61; H; 7,51; N; 20,88

Encontrado (%): C; 71,39; H; 7,39; N; 21,04

Ejemplo 38A

Producción de fumarato de metil 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazina

159 mg de t-butóxido de sodio se disolvió en 15 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 489 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol, seguido de agitación a 60 °C por 30 minutos. Después de enfriar, 253 mg de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina se agregó, seguido por agitación a 80-90 °C por 3 horas. Después de enfriar, se agregó agua con hielo, seguido por

extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con el acetato de etilo:metanol: trietilamina (90:10:1). Se recolectó la fracción deseada, fue disuelta en 10 ml del acetato de etilo; una solución de 93 mg de ácido fumárico en 10 ml de metanol se agregó, seguido por concentración. El cristal precipitado era cobrado por la filtración, lavado con acetato de etilo y fue secado para producir 288 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 155-157 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{34}N_4O_6 \cdot H_2O$):

Calculado (%): C; 64,57; H; 6,29; N; 9,72

Encontrado (%): C; 64,24; H; 5,98; N; 9,28

Ejemplo 39A

Producción de fumarato de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina [2:3]

325 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 184 mg de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina se agitaron a 180 °C por 1 hora. Después de enfriarse, se agrega sol. acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se

concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). Se recolectó la fracción deseada, fue disuelta en 10 ml del acetato de etilo; una solución de 193 mg de ácido fumárico en 10 ml de metanol se agregó, seguido por la concentración. La acetona se agregó al residuo; el cristal precipitado era recobrado por filtración, se lavó con acetona y se secó para producir 246 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 137-139 °C

Análisis elemental (para $C_{33}H_{37}N_5O_7 \bullet 0.5H_2O$):

Calculado (%): C, 63,45; H, 6,13; N, 11,21

Encontrado (%): C, 63,66; H, 6,00; N, 11,12

Ejemplo 40A

Producción de difumarato de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

4,2 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,76 gde etil 2-[6-cloroiruidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se agitaron a 190-200 °C por 3,5 horas. Después de enfriarse, se agrega sol. acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida,

el residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con el acetato de etilo:metanol: trietilamina (100:5:1). Se recolectó la fracción deseada, fue disuelta en 16 ml del acetato de etilo; se agregó una solución de 867 mg de ácido fumárico en 16 ml de metanol, seguido por la concentración. La acetona se agregó al residuo; el cristal precipitado era fecobrado por la filtración, se lavó con acetona y se secó para producir 2,30 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 126-128 °C

Análisis elemental (para $C_{41}H_{49}N_5O_{11}$):

Calculado (%): C; 62,50; H; 6,27; N; 8,89

Encontrado (%): C; 62,28; H; 6,15; N; 8,97

Ejemplo 41A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]-2-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina

758 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol se disolvió en 40 ml de N,N-dimetilformamida; 102 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se agregó, seguido de agitación a 60 °C por 40 minutos. Después de enfriarse, 428 mg de 6-cloro-2-metoxiimdazo[1,2-b]piridazina eran agregados, seguido de agitación a 100 °C por 2,5 horas. Después del enfriamiento, se agregaron cloruro de sodio y agua de hielo,

seguidos por extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:2); el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada y fue concentrada; el cristal precipitado fue recristalizado desde el etanol para producir 499 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 133-135 °C

Análisis elemental (para $C_{28}H_{32}N_4O_3$):

Calculado (%): C; 71,16; H; 6,83; N; 11,86

Encontrado (%): C; 71,23; H; 6,83; N; 11,94

Ejemplo 42A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetilo)piperazino]propoxi]-2-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina

251 mg de 4-(difenilmetil)-1-piperazinpropanol furon disueltos en 14 ml de N,N-dimetilformamida; 36 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se agregó, seguido de agitación a 60 °C por 30 minutos. Después de enfriarse, 149 mg de 6-cloro-2-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina eran agregados, seguido de agitación a 90 °C por

4,5 horas. Después del enfriamiento, se agregaron cloruro de sodio y agua de hielo, seguidos por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:2); el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. La fracción deseada se recobra; el cristal precipitado era recristalizado desde el acetato de etilo para producir 99 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 144-146 C

Análisis elemental (para $C_{27}H_{31}N_5O_2$):

Calculado (%): C; 70,87; H; 6,83; N; 15,31

Encontrado (%): C; 70,79; H; 6,82; N; 13,39

Ejemplo 43A

Producción de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

468 mg de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvieron en 3 ml de etanol; se agregó 2 ml de una solución acuosa de 1 N hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 15 horas. Después que la mezcla era concentrada bajo presión reducida, el residuo era diluido con agua y lavado con acetato de etilo; la capa agua se ajustó al pH 7 por la adición de 1 N

ácido clorhídrico, seguido por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y secó con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el acetato de etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado era cobrado por la filtración, lavado con acetato de etilo y secado para producir 267 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 205-206 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{37}N_5O_3$):

Calculado (%): C; 70,56; H; 7,07; N; 13,27

Encontrado (%): C; 70,46; H; 7,06; N; 13,36

Ejemplo 44A

Producción de difuruarato de t-butil 2-6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

70 mg de dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se disolvió en 5 ml de N,N-dimetilformamida; 570 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol se agregaron, seguido de agitación a la temperatura ambiente bajo presión reducida para 30 minutos. Después se agregó 520 mg de t-butil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 8 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina, y se secó

con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (195:5:1). La fracción deseada se recobra y es disuelta en 5 ml de acetato de etilo; una solución de 233 mg de ácido fumárico en 10 ml de metanol se agregó, seguido por concentración. El cristal precipitado era recobrado por filtración, lavado con acetona y secado para producir 631 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 162-164 °C

Análisis elemental (para $C_{43}H_{52}N_4O_{12}$):

Calculado (%): C; 63,22; H; 6,42; N; 6,86

Encontrado (%): C; 62,91; H; 6,36; N; 6,90

Ejemplo 45A

Producción de ácido 2-6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin] propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

818 mg de t-butil 2-6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 8 ml de n-butanol; 393 mg de hidróxido de potasio se agregaron, seguido de agitación a 90 °C por 14 horas. Después de enfriarse, la capa de agua se agregó a 7 ml de 1 N de ácido clorhídrico, seguido por la extracción con acetato de etilo; extracto era

lavado con sol. saturada salina y secado con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el acetato de etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con acetato de etilo y secado para producir 465 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 183-185 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{36}N_4O_4 \bullet 2,5H_2O$):

Calculado (%): C; 64,90; H; 7,20; N; 9,77

Encontrado (%): C; 65,15; H; 6,73; N; 9,52

Ejemplo 46A

Producción de difumarato de etil 2-6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

529 mg de ácido 2-6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico se disolvió en 3 ml de N,N-dimetilformamida; 0,207 ml de N-etildiisopropilamina y 0,135 ml de ioduro de etilo fueron agregados, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 15 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de

sílice y fue eluída con el acetato etilo:metanol:trietilamina (100:5:1). Se recolectó la fracción deseada y fue disuelta en 3 ml de acetato etilo; una solución de 153 mg de ácido fumárico en 3 ml de metanol se agregó, seguido por concentración. El cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con acetato de etilo y secado para producir 406 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 116-122 C

Análisis elemental (para $C_{41}H_{48}N_4O_{12} \cdot 0.5H_2O$):

Calculado (%): C; 61,72; H; 6,19; N; 7,02

Encontrado (%): C; 61,61; H; 6,11; N; 6,85

Ejemplo 47A

Producción de 6-[2-[2-[4-(difenilmetilo)piperazin] etoxi]etoxi]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

260 mg de 60% dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano; 1,15 g de 4-(difenilmetil)-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 540 mg de 6-cloro-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregó, seguido por la calefacción y reflujo por 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se

concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con diclorometano-acetato de etilo-metanol (10:10:1). La fracción deseada se recobra; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, fue lavado con etil éter y secado para producir 730 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 71-72 °C

Análisis elemental (para $C_{27}H_{32}N_6O_2$):

Calculado (%): C, 68,62; H, 6,82; N, 17,78

Encontrado (%): C, 68,35; H, 6,71; N, 17,79

Ejemplo 48A

Producción de dihidrocloruro de 6-[2-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]etoxi]etoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

100 mg de 60% el hidruro de sodio en aceite se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano; 470 mg de 4-(difenilmetil)-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 200 mg de 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina era agregados, seguido por calefacción y reflujo por 4,5 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco

se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con diclorometano-acetato de etilo-metanol (10:10:1). La fracción deseada se recobra y es disuelta en 5 ml de acetato de etilo; 0,83 ml de una solución de 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se agregó; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir 0,54 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 182-184 °C

Análisis elemental (para $C_{26}H_{32}N_4O_2Cl_2 \cdot H_2O$):

Calculado (%): C; 56,83; H; 6,24; N; 15,29

Encontrado (%): C; 56,98; H; 6,10; N; 15,39

Ejemplo 49A

Producción de dihidrocloruro de 6-[4-[4-(difenilmetilo)piperazino]butoxi]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina 240 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en el aceite mineral se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano; 0,99 g de 4-(difenilmetil)-1-piperazinebutanol se agrega, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 510 mg de 6-cloro-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó

con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con diclorometano-acetato de etilo-metanol (20:20:1). La fracción deseada se recolecta y se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; 0,64 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo era agregada; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con etil éter y secado para producir 470 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 190-192 °C

Análisis elemental (para $C_{27}H_{34}N_6OCl_2 \cdot 0.5AcOEt \cdot H_2O$):

Calculado (%): C; 58,88; H; 6,82; N; 14,21

Encontrado (%): C; 59,11; H; 6,82; N; 14,03

Ejemplo 50A

Producción de dihidrocloruro de 6-[2-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]-etoxi]etiltio][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A: 6-[2-(2-bromoetoxi)etiltio][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

2,8 ml de metil 3-mercaptopropionato se disolvieron en 10 ml de metanol; 19,4 ml de una solución de 2 N de metóxido de sodio en el metanol y 1,0 g de 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregaron, seguido por la calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el acetato de

etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado se recolectó, lavado con acetato de etilo y suspendido en 20 ml de tetrahidrofurano; 1,63 ml de 2-bromoetil éter era agregado, seguido por la calefacción y reflujo por 2 horas. Después el enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometida a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con diclorometano:acetato de etilo:metanol (20:20:1). La que fracción deseada se recobra para producir 0,60 g del compuesto de título como una sustancia aceitosa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 3,49 (2H; t; J=6 Hz); 3,55 (2H; t; J=6 Hz); 3,86 (2H; t; J=6 Hz); 3,90 (2H; t; J=6 Hz), 7,22; 7,93 (cada 1H; d; J=9 Hz); 8,37 (1H; s).

Procedimiento B:

890 mg de 6-[2-(2-bromoetoxi)etiltio][1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazina y 740 mg de 4-(difenilmetil)piperazina se disolvieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; 490 mg de carbonato de potasio eran agregados, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 24 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna

de gel de sílice y fue eluída con diclorometano:metanol (10:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrada; el residuo era disuelto en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 1,64 ml de una solución de 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo; la N,N-dimetilformamida precipitada fue recobrada por filtración, se lavó con el etil éter y se secó para producir 1,13 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 188-189 °C

Análisis elemental (para $C_{26}H_{32}N_6OSCl_2 \cdot H_2O$):

Calculado (%): C; 55,22; H; 6,06; N; 14,86

Encontrado (%): C; 55,49; H; 6,02; N; 15,08

Ejemplo 51A

Producción de dihidrocloruro de 6-[6-[4-(difenilmetil)piperazino]hexiloxi]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

210 mg de 60% el hidruro de sodio en aceite se suspendió en 15 ml de tetrahidrofurano; 0,91 g de 4-(difenilmetil)-1-piperazinhexanol se agregó, seguido de calentamiento y se deja a reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 440 mg de 6-cloro-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina eran agregados, seguido por calefacción y reflujo por 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina

saturada y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con diclorometano-acetato de etilo-metanol (10:10:1). La fracción deseada se recobra y disuelta en 5 ml de acetato de etilo; 1,44 ml de una solución de 4 N cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo se agregó; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con etil éter y secado para producir 1,06 g del compuesto de título, que era luego recristalizado desde el etanol.

Punto de fusión: 170-172 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{38}N_6OCl_2 \cdot 0,5EtOH$):

Calculado (%): C; 62,06; H; 7,11; N; 14,47

Encontrado (%): C; 61,77; H, 6,94; N; 14,33

Ejemplo 52A

Producción de hidrocloruro de 6-[6-[4-(difenilmetoxi)piperidina] hexiloxi]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

160 mg de 60% hidruro de sodio en aceite se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano; 1,24 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinehexanol se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 570 mg de 6-cloro-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de

etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con el acetato de etilo-metanol (10:1). La fracción deseada se recobra y es disuelta en 5 ml de acetato de etilo; 0,54 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se agregó; el cristal precipitado se recolectó por filtración, se lavó con etil éter y fue secado para producir 0,70 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 208-209 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{38}N_5O_2Cl \cdot 0,8H_2O$):

Calculado (%): C; 65,45; H; 7,25; N; 12,72

Encontrado (%): C; 65,47; H; 7,21; N, 12,60

Ejemplo 53A

Producción de 6-[2-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidin] etoxi]etoxi]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina 190 mg de 60% de hidruro de sodio en aceite se suspendió en 15 ml de tetrahidrofurano; 1,47 g de 4-(difenilmetoxi)-1-[2-(2-hidroietoxi)etil]piperidina se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 660 mg de 6~cloro~7~metil[1.2,4]triazolo[1,5-b]piridazina era agregado. seguido por la calefacción y reflujo por 3 horas. Después el enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por la extracción

con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y secó con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometida a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con el etilo acetato-metanol (10:1). La fracción deseada se recolectó; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, dr lavó con etil éter y se secó para producir 1,23 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 80-82 °C

Análisis elemental (para $C_{27}H_{32}N_6O_2$):

Calculado (%): C; 68,97; H; 6,82; N; 14,36

Encontrado (%): C; 68,75; H; 6,70; N, 14,57

Ejemplo 54A

Producción de dihidrocloruro de 6-[6-[4-(difenilmetil)piperazino]hexiltio]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A: 6-(6-bromohexiltio)-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

5,57 g de metil 3-mercaptopropionato se disolvió en 20 ml de metanol; 35,58 ml de 2 N de metóxido de sodio en solución en el metanol y 2,0 g de 6-cloro-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregaron, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo

presión reducida; el acetato de etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado se recolectó, fue lavado con acetato de etilo y suspendido en 30 ml de tetrahidrofurano; se agrega 3,65 ml de 1,6-dibromohexano, seguido por calefacción y reflujo por 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el etil éter era agregado al residuo; el cristal precipitado era recobrado por filtración para producir 2,42 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,49-1,54 (4H; m); 1,75-1,95 (4H; m); 2,40 (3H; s); 3,31 (2H, t, J=7 Hz); 3,43 (2H; t, J=7 Hz), 7,72 (1H; s); 8,30 (1H, s).

Procedimiento B:

1,0 g de 6-(-.bromohexiltio)-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 770 mg de 1-(difenilmetil)piperazina se disolvieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; 500 mg de carbonato de potasio era agregado, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 18 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol

(20:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrada; el residuo se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; 1,96 ml de una 4 N cloruro de hidrógeno en solución en acetato de etilo se agregó; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con el etilo éter y secado para producir 0,98 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 180-182 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{38}N_6SCl_2 \cdot 0,4H_2O$):

Calculado (%): C; 59,97; H; 6,73; N; 14,47

Encontrado (%): C; 60,17; H; 6,55; N; 14,62

Ejemplo 55A

Producción de dihidrocloruro de 6-[2-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]etoxi]etiltio]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A: 6-[2-(2-broruoetoxi)etiltio]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

5,57 g de metil 3-mercaptopropionato se disolvió en 20 ml de metanol; 35.58 ml de una 2 N de metóxido de sodio en solución en metanol y 2,0 g de 6-cloro-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregaron, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el acetato de etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado se recolectó, fue lavado con acetato de etilo y suspendido en 30 ml de

tetrahidrofurano; 2,98 ml de 2-bromoetil éter era agregado seguido por calefacción y reflujo por 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con diclorometano:acetato de etilo:metanol (30:30:1). La que fracción deseada se recobra para producir 2,06 g del compuesto de título como una sustancia aceitosa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 2,42 (3H; s); 3,50 (2H; t; J=6 Hz); 3,56 (2H, t; J=6 Hz); 3,86 (2H; t; J=6 Hz); 3,91 (2H; t; J=6 Hz), 7,74 (1H; s); 8,30 (1H, s).

Procedimiento B:

1,0 g de 6-[2-(2-bromoetoxi)-etiltio]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 790 mg de 1-(difenilmetil)piperazina se disolvieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; 520 mg de carbonato de potasio eran agregados seguido de agitación a la temperatura ambiente por 23 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con

diclorometano:acetato de etilo:metanol (5:5:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada; el residuo se disolvió en 5 ml del acetato de etilo; 1,55 ml de una solución de 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se agregó; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con etil éter y secado, para producir 0,85 g del el compuesto de título, que era luego recristalizado desde el etanol.

Punto de fusión: 198-200 °C

Análisis elemental (para $C_{27}H_{34}N_6OSCl_2$):

Calculado (%): C; 57,75; H; 6,10; N; 14,97

Encontrado (%): C; 57,53; H, 6,00; N; 14,93

Ejemplo 56A

Producción de fumarato de 6-[6-[4-(difenilmetoxi)piperidina]

hexiltio]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

1,0 g de 6-(6-bromohexiltio)-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 810 mg de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; 500 mg de carbonato de potasio fue agregado, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 24 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometida a la cromatografía de columna

de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo: el metanol (10:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrado; el residuo se disolvió en 10 ml de etanol; se agrega 290 mg de ácido fumárico, seguido por concentración. El etil éter se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, se lavó con etil éter y se secó para producir 1,43 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 137-138 °C

Análisis elemental (para $C_{34}H_{41}N_5O_5S \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 63,73; H; 6,61; N; 10,93

Encontrado (%): C; 63,97; H; 6,44; N; 11,00

Ejemplo 57A

Producción de fumarato de 6-[2-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidin] etoxi]etiltio]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

1,09 g de 6-[2-(2-bromoetoxi)etiltio]-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 840 mg de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; se agregan 520 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 23 horas. Se agrega agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con

diclorometano:acetato de etilo:metanol (5:5:1). La fracción deseada se recobró; el residuo se disolvió en 10 ml de etanol; se agregó 200 mg de ácido fumárico, seguido por concentración. El se agregó etil éter al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, se lavó con etil éter y se secó para producir 0,78 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 119-122 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{37}N_5O_6S \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 61,13; H; 6,09; N; 11,14

Encontrado (%): C; 61,12; H; 5,82; N; 11,40

Ejemplo 58A

Producción de fumarato de 6-[2-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidin] etoxi]etiltio][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

1,35 g de 6-[2-(2-bromoetoxi)etiltio][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 1,19 g de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvieron en 15 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 740 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 17 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada se

recolectó; el residuo se disolvió en 10 ml de etanol; se agregó, 360 mg de ácido fumárico seguido por concentración. El etil éter se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir 1,64 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 110-111 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{35}N_5O_6S \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C, 60,57; H, 5,90; N, 11,39

Encontrado (%): C, 60,35; H, 5,73; N, 11,16

Ejemplo 59A

Producción de dihidrocloruro de 6-[2-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]etoxi]etiltio]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A: 6-[2-(2-bromoetoxi)etiltio]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

2,05 g de metil 3-mercaptopropionato se disolvió en 10 ml de metanol; 7,64 ml de una solución de 2N de metóxido sodio en metanol y 1,0 g de 6-cloro-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregaron, seguido de calentamiento y es dejado a reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el acetato de etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado se recolectó, fue lavado con acetato de etilo y suspendido en 15 ml de tetrahidrofurano; sea agrega 1,28 ml de 2-bromoetil éter, seguido por calefacción y

reflujo por 2 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (20:1). La fracción deseada se recolectó para producir 0.98 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (6H; s); 3,15-3,30 (1H; m); 3,50 (2H, t; J=6 Hz); 3,55 (2H; t, J=6 Hz); 3,86 (2H, t, J=6 Hz); 3,91 (2H; t; J=6 Hz); 7,80 (1H; s); 8,31 (1H, s).

Procedimiento B:

0,98 g de 6-[2-(2-bromoetoxi)etiltio]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 720 mg de 1-(difenilmetil)piperazina se disolvieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; fueran agregados 470 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 15 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrada; el residuo se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 1,45 ml de una solución de 4 N de

cloruro de hidrógeno en acetato de etilo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, fue lavado con etil éter y secado para producir 1,04 g del compuesto de título, que era luego recristalizado desde el etanol.

Punto de fusión: 143-145 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{38}N_6OSCl_2 \cdot H_2O$):

Calculado (%): C; 57,32; H; 6,64; N; 13,83

Encontrado (%): C; 57,20; H; 6,43; N; 13,89

Ejemplo 60A

Producción de 6-[2-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]etoxi]etiltio]-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

Procedimiento A: 6-[2-[(2-bromoetoxi)etiltio]-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

2,23 g de metil 3-mercaptopropionato se disolvió en 10 ml de metanol; 7,2 ml de una solución de 2 N de metóxido de sodio en metanol y 1,0 g de 6-cloro-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregaron, seguido por la calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el acetato de etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado se recolectó, fue lavado con acetato de etilo y suspendido en 20 ml de tetrahidrofurano; fue agregado 1,19 ml de 2-bromoetil éter, seguido por calefacción y reflujo por 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por extracción

con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:hexano (2:1). La fracción deseada fue recobrada para producir 1,06 g del compuesto de título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,56 (9H; s); 3,50 (2H; t; J=6 Hz); 3,58 (2H; t; J=6 Hz), 3,86 (2H, t, J=6 Hz); 3,92 (2H; t; J=6 Hz), 7,94 (1H; s); 8,32 (1H, s).

Procedimiento B:

1,06 g de 6-[2-(2-bromoetoxi)etiltio]-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina y 740 mg de 1-(difenilmetil)piperazina se disolvieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; 480 mg de carbonato de potasio fueron agregados, seguidos de agitación a la temperatura ambiente por 18 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco era concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (20:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrado; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir 0,85 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 106-108 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{38}N_6OS$):

Calculado (%): C, 67,89; H, 7,22; N, 15,83

Encontrado (%): C, 67,65; H, 7,33; N, 15,98

Ejemplo 61A

Producción de 6-[2-[2-[4-(difenilmetil)piperazino] etoxiletoxi]-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

160 mg de 60% hidruro de sodio en aceite se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano; 1,20 g de 4-(difenilmetil)-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina se agregó, seguido por la calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 610 mg de 6-cloro-7-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada se recobra; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, fue lavado con etil éter y secado para producir 790 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 119-120 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{36}N_6O_2 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 68,34; H; 7,32; N; 16,49

Encontrado (%): C; 68,64; H; 7,31; N, 16,54

Ejemplo 62A

Producción de dihidrocloruro de 6-[2-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]etoxi]etoxi]-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

150 mg de 60% de hidruro de sodio se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano; 1.05 g de 4-(difenilmetil)-1~[2-(2~hidroxietoxi) el etilo]piperazina en aceite se agregó, seguido por la calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 650 mg de 6-cloro-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregó, seguido por calefacción y reflujo por 2 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada se recobra; el residuo se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; 2,1 ml de una solución de 4 N de cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo se agregó; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir 1,55 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 150-152 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{40}N_6O_2Cl_2 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 60,39; H; 6,92; N; 14,09

Encontrado (%): C, 60,20; H; 6,64; N; 14,09

Ejemplo 63A

Producción de fumarato de 6-[2-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidina] etoxi]etoxi]-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

120 mg de 60% de hidruro de sodio en aceite se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano; 0.94 g de 4-(difenilmetoxi)-1-[2-(2-hidroietoxi)etil]piperidina se agregó, seguido por la calefacción y reflujo por 1 hora. Después de enfriarse, 530 mg de 6-cloro-7-t-butil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregó, seguido por la calefacción y reflujo por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con saturado salino y secó con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada se recobra; el residuo se disolvió en 10 ml de etanol; 250 mg de ácido fumárico se agregó, seguido por la concentración. El etil éter se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, se lavó con etil éter y se secó para producir 1,17 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 80-82 °C

Análisis elemental (para $C_{35}H_{43}N_6O_7 \bullet 1,3H_2O$):

Calculado (%): C; 62,82; H; 6,87; N; 10,46

Encontrado (%): C; 62,89; H; 6,69; N, 10,22

Ejemplo 64A

Producción de etil difumarato de 2-[6-[5-[4-(difenilmetoxi)piperidino] pentilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,41 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpentanamina y 0,536 g de etil 2-[6-cloroimidazo[1,2-b]piridazi-2-il]-2-metilpropionato se agitaron a 190-200 °C por 3,5 horas. Después de enfriarse, el acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1) se agregó; la mezcla se lavó con sol. acuosa de bicarbonato de sodio y salina saturada y se secó con sulfato de sodio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (185:15:2). La fracción deseada se recobra, es disuelta en 5 ml de etanol; una solución de 235 mg de ácido fumárico en 5 ml de metanol se agregó, seguido por concentración. El etilo éter se agregó al residuo; el polvo resultante era recobrado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir 0,629 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 138 °C

Análisis elemental (para $C_{43}H_{53}N_5O_{11}$):

Calculado (%): C; 63,30; H; 6,55; N; 8,58

Encontrado (%): C; 64,24; H; 6,92; N; 8,42

Ejemplo 65A

Producción de difumarato de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]metilpropionato

0,511 g de 3-[4-(difenilmetoxi)piperidin]-2-hidroxipropilamina y 0,268 g de etil 2-[6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se agitaron a 190-200 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1); la mezcla fue lavada con bicarbonato acuosa de sodio y sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol: trietilamina (90:10:1). La fracción deseada se recobra, es disuelta en 5 ml de acetato de etilo; una solución de 82 mg de ácido fumárico en 5 ml de el metanol se agregó, seguido por la concentración. El etilo éter se agregó al residuo; el polvo resultante era recobrado por filtración, lavado con etil éter y fue secado para producir 0,223 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 145 °C

Análisis elemental (para $C_{41}H_{49}N_5O_{12} \bullet Et_2O$):

Calculado (%): C; 61,56; H; 6,77; N; 7,98

Encontrado (%): C; 61,39; H; 6,49; N; 7,91

Ejemplo 66A

Producción de difumarato de etil 2-[6-[3-[4-[bis(4-flurorfenilo)metoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,62 g de 4-[bis(4-fluorofenilo)metoxi]-1-piperidinpropanamina y 0,803 g de etil 2-[6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se agitaron a 190-200 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregaron, sol. de bicarbonato de sodio acuosa y salina seguidos por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). Se recolectó la fracción deseada, fue disuelta en 20 ml de acetato de etilo; una solución de 301 mg de ácido fumárico en 10 ml de metanol se agregó, seguido por concentración. La acetona se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración. se lavó con acetona y se secó para producir 0,966 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 159-161 °C

Análisis elemental (para $C_{41}H_{47}N_5O_{11}F_2 \bullet 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 59,13; H; 5,81; N; 8,41

Encontrado (%): C; 58,94; H; 5,84; N; 8,34

Ejemplo 67A

Producción de difumarato de etil 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxilato

686 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 477 mg de etil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato eran disueltos en 7 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 0,73 ml de N-etildiisopropilamina, seguida por agitación en un baño de aceite (80 C) por 18.5 horas. Después de enfriarse, agua de hielo y salino se agregaron, seguidos por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra, es disuelta en 5 ml de acetato de etilo; una solución de 95 mg de ácido fumárico en 5 ml de etanol se agregó, seguido por concentración. La acetona-etil éter (1:2) se agregó al residuo para ocasionar la recristalización; el cristal precipitado se recolectó por filtración y se lavó con el etil éter para producir 211 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 176-179 °C

Análisis elemental (para $C_{38}H_{43}N_5O_{11}$):

Calculado (%): C, 61,20; H, 5,81; N; 9,39

Encontrado (%): C, 61,17; H; 5,98; N; 9,80

Ejemplo 68A

Producción de difumarato de isopropil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

8,10 g de 4-(difenilmetoxi)piperidinpropanol era disuelta en 60 ml de N,N-dimetilformamida; 1,11 g de 60% hidruro de sodio en aceite se agregó, seguido de agitación a temperatura ambiente bajo presión reducida por 1 hora. Mientras la solución era enfriada con hielo, 7,79 g de isopropil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se agregó, seguido de agitación a la temperatura constante para 4 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto era lavado con sol. saturada salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presion reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. Se recolectó la fracción deseada y fue concentrada bajo presión reducida; el residuo se disolvió en 10 ml de etanol; se agregó 476 mg de ácido fumárico, seguida por concentración nuevamente. El residuo era cristalizado por la adición del acetato de etilo, recobrado por filtración, lavado con acetato de etilo y secado para producir 1,05 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 145-147 °C

Análisis elemental (para $C_{42}H_{50}N_5O_{12}$):

Calculado (%): C, 62,83; H; 6,28; N; 6,98

Encontrado (%): C, 62,50; H; 6,10; N; 7,04

Ejemplo 69A

Producción de difumarato de etil 2-[6-[3-[4-[bis(4-metilfenil)metoxi]piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

2,11 g de 4-[bis(4-metilfenil)metoxi]-1-piperidinpropanamina y 0,803 g de etil 2-[6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se agitaron a 190-200 °C por 3 horas. Después de enfriarse, bicarbonato de sodio acuosa se agregó, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (95:5:1). La fracción deseada se recobra, es disuelta en 20 ml de acetato de etilo; una solución de 358 mg de ácido fumárico en 20 ml de metanol se agregó, seguido por la concentración. La acetona se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con acetona y secado para producir 0,901 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 159-161 °C

Análisis elemental (para $C_{43}H_{53}N_5O_{11}$):

Calculado (%): C; 63,30; H; 6,55; N; 8,56

Encontrado (%): C; 63,29; H; 6,32; N; 8,67

Ejemplo 70A

Producción de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]glicina

1,90 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,38 g de etil éster de N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil)glicina se disolvieron en 15 ml de 1-metil-2-pirrolidona; 0,841 ml de N-etildiisopropilamina se agregó, seguido por agitación en un baño de aceite (90-100 °C) por 24 horas. Después del enfriamiento, se agregaron agua de hielo y salina, seguidas por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo: metanol:trietilamina (95:5:1). La fracción deseada se recobra y es recristalizada desde el acetato de etilo para producir 1,28 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 172-174 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{38}N_6O_4 \bullet 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 66,30; H; 6,78; N; 14,50

Encontrado (%): C, 66,42; H; 6,68; N; 14,55

Ejemplo 71A

Producción dihidroclorurode etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]glicina

0,628 g de etil éster N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]glicina se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano; se agrega 1,5 ml de 4 N en solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo, se agregó 10 ml de metanol, seguido por concentración bajo presión reducida. El cristal obtenido se recolectó y lavado con acetato de etilo a rinda 0.658 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 205 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{40}N_6O_4Cl_2$):

Calculado (%): C; 59,72; H; 6,26; N; 13,06

Encontrado (%): C; 59,74; H; 6,41; N; 12,63

Ejemplo 72A

Producción de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]glicina

0,810 g de éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]glicina de etilo se disolvió en 4 ml de etanol; se agregó 2 ml de una solución acuosa de 1 N hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. La

mezcla se concentró bajo presión reducida; se agregaron agua de hielo y 2,1 ml de 1 N ácido clorhídrico al residuo, seguidos por extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:2); el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se hace polvo por la adición del acetato de etilo, recobrado por filtración y lavado con acetato de etilo para producir 0,183 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 171 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{34}N_6O_4 \bullet 2H_2O \bullet AcOEt$):

Calculado (%): C; 61,25; H; 6,95; N; 12,60

Encontrado (%): C; 61,30; H; 6,74; N; 12,45

Ejemplo 73A

Producción de dihidrocloruro de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionamida

1,29 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 0,478 g de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionamida se agitaron a 190-200 °C por 70 minutos. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto fue lavado con salina y secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con

acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). La fracción deseada se recobra; el residuo se disolvió en 10 ml del acetato de etilo; se agregó 1,5 ml de 4 N en solución de cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo, seguido por la concentración bajo presión reducida. El acetato etilo se agregó al residuo; el polvo resultante era recobrado por filtración, lavado con acetato de etilo y secado para producir 0,823 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 191 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{40}N_6O_2Cl_2 \cdot AcOEt$):

Calculado (%): C; 64,11; H; 7,38; N; 12,82

Encontrado (%): C; 63,70; H; 7,27; N; 12,34

Ejemplo 74A

Producción de dihidrocloruro de N,N-dimetil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionamida

1,04 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidina propanamina y 0,426 g de N,N-dimetil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionamida se agitaron a 190-200 °C por 60 minutos. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto fue lavado con sol. salina y secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de

sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (85:15:1). La fracción deseada se recobra; el residuo se disolvió en 10 ml del acetato de etilo; se agregó 1,5 ml de 4 N en solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado desde acetona para producir 0,823 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 183 °C

Análisis elemental (para $C_{33}H_{44}N_6O_2Cl_2 \cdot 1,5H_2O$):

Calculado (%): C; 60,54; H; 7,24; N; 11,84

Encontrado (%): C; 60,48; H; 7,28; N; 11,90

Ejemplo 75A

Producción de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropanol

1,29 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 0,451 g de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropanol se agitaron a 190-200 °C por 90 minutos. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con sol. salina y se secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo era sometida a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo: metanol:trietilamina (90:10:1). La fracción deseada se recobra; el residuo era recristalizado desde etil éter para producir

0,465 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 105-108 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{39}N_5O_2 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 71,24; H; 7,71; N; 13,40

Encontrado (%): C; 71,22; H; 7,87; N; 13,32

Ejemplo 76A

Producción de dihidrocloruro de étil ester de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]-2,2-dimetilglicina

1,23 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,18 g de etil ester de N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]-2,2-dimetilglicina se disolvieron en 15 ml de N,N-dimetilformamida; 1,31 ml de N-etildiisopropilamina se agregaron, seguido de agitación a 70 °C por 9,5 horas. Después del enfriamiento, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra, es concentrada bajo presión reducida y disuelta en 5 ml de acetato de etilo; 0,28 ml de una solución de 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se agregó, seguido por concentración nuevamente. El acetato de

etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con el etil éter y secado para producir 284 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 194-196 °C

Análisis elemental (para $C_{34}H_{44}N_6O_4Cl_2$):

Calculado (%): C; 60,80; H; 6,60; N; 12,51

Encontrado (%): C; 60,82; H; 6,67; N; 12,77

Ejemplo 77A

Producción de trihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionate

1,31 g de 4-(difenilmetil)-1-piperazinpropanamina y 567 mg de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se agitaron a 185 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por la extracción con acetato de etilo; el extracto era lavado con sol. saturada salina y secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada bajo presión reducida y se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; 0,80 ml de una 4 N solución de cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo fueron agregados, seguido por concentración

nuevamente. El etanol era agregado al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, se lavó con el etanol-etilo de acetato (1:3) y fue secado para producir 502 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 190-193 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{43}N_6O_2Cl_3 \bullet 1,0H_2O$):

Calculado (%): C, 57,53; H, 6,79; N, 12,58

Encontrado (%): C, 57,27; H, 6,52; N, 12,55

Ejemplo 78A

Producción de ácido 2-[6-[4-[4-(difenilmetoxi)piperidina] butilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropiónico

1,56 g de 4-(difenilmetil)-1-piperidinbutanamina y 617 mg de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metiipropionat0 se agitaron a 185 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto fue lavado con sol. saturada salina y secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada bajo presión reducida y se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; 0,52 ml de 4 N de solución de cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo fue agregada, seguido por concentración. El residuo era

disuelto en 4 ml de etanol; 4 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido sodio se agregó, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 4 horas; 1 ml de 2 N en solución acuosa de hidróxido sodio se agregó, seguido de agitación a 50 °C por 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con la agua y fue lavado con acetato de etilo; la capa de agua se ajusta a pH 4,5 por el la adición de 4 N de ácido clorhídrico y extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se hace polvo por la adición del acetato de etilo, drecobrado por la filtración y secado para producir 271 mg del compuesto de título.

No cristalino

Análisis elemental (para $C_{32}H_{39}N_5O_3 \bullet 2,1H_2O$, 0,5AcOEt):

Calculado (%): C; 65,49; H; 7,63; N; 11,23

Encontrado (%): C; 65,23; H; 7,29; N; 11,19

Ejemplo 79A

Producción de ácido 2-[6-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidina] etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

Procedimiento A: Producción de isopropil 2-[6-(2-hidroxietilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

130 mg de 2-aminoetanol y 300 mg de isopropil

2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato se agitaron a 170 °C por 4 horas. Después del enfriamiento, 260 mg de 2-aminoetanol se agregó, seguido por agitación a 170 °C por 45 minutos. Después de enfriarse, el agua era agregada, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada fue recolectada y fue concentrada bajo presión reducida; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración y secado para producir 145 mg del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29 (3H; s); 1,32 (3H; s); 1,64 (6H; s); 3,44 (2H; td; J=4,6; 6,1 Hz); 3,88 (2H; t; J=4,6 Hz); 4,96-5,15 (1H; m); 5,43 (1H; t; J=6,2 Hz); 5,72 (1H; d; J=9~7 Hz); 6,98 (1H; d; J=9,7 Hz); 7,45 (1H; s),

Procedimiento B: Producción de isopropil 2-[6-[(2-metansulfoniloxi)etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin -2-il]-2-metilpropionato

2,18 g de isopropil 2-[6-(2-hidroxietilamino) imidazo[1, 2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato era suspendido en 20 ml de tetrahidrofurano; 2,45 ml de N-etildiisopropilamina y 1,10 ml de cloruro de metansulfonilo se agregaron, seguidos por agitación a la temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó

agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida y fue secado para producir 2,37 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,19 (3H; s); 1,22 (3H; s); 1,63 (6H; s); 3,40 (3H; s); 3,74 (2H; td; J=5,1; 5,4 Hz); 4,48 (2H; t; 5,1 Hz); 4,76 (1H; t; J=5,4 Hz); 4,95-5,12 (1H; m); 6,39 (1H; d; J=9,6 Hz); 7,54 (1H; s); 7,62 (1H; d; J=9,6 Hz).

Procedimiento C: Producción de isopropil 2-[6-[2-[4-(difenilmetoxi)piperidino]etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,13 g de isopropil 2-[6-[2-(metansulfoniloxi) etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 15 ml de N,N-dimetilformamida; 943 mg de 4-(difenilmetoxi)piperidina, se agregaron 586 mg de ioduro de potasio y 488 mg del carbonato de potasio, seguidos por agitación a 60 °C por 2 horas. Se agregó agua de hielo; la mezcla se saturó con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo; extracto se lavó con salino saturado y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada se recolectó, fue concentrada bajo presión reducida y secada para producir 571 mg del compuesto de

título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,18 (3H; 5); 1,21 (3H; s); 1,60-1,20 (4H; m); 1,62 (6H; s); 2,10-2,30 (2H; m); 2,59 (2H; t; J=5,6 Hz); 2,70-2,85 (2H; m); 3,35 (2H; dt; J=5,3; 5,6 El Hz); 3,35-3,55 (1H; m); 4,90-5,10 (1H; m); 5,05 (1H); 5,53 (1H; s); 6,39 (1H; d; J=9,4 Hz); 7,16-7,39 (10H; m); 7,54 (1H; s); 7,57 (1H; d; J=9,4 Hz).

Procedimiento D:

565 mg de isopropil 2-[6-[2-[4-(difenilmetoxi) piperidino]etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 4 ml de etanol; se agregó 2,04 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, seguido por el reflujo por 20 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con la agua y ajusta a pH 5,5 por la adición de 1 N de ácido clorhídrico. El acetato de etilo se agregó; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con acetato de etilo y agua y secado para producir 443 el mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 194-198 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{35}N_5O_3 \cdot 2;5H_2O$):

Calculado (%): C; 64,50; H; 7,22; N; 12,54

Encontrado (%): C; 64,57; H; 7,03; N; 12,58

Ejemplo 80A

Producción de ácido [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-carboxílico

876 mg de etil [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-carboxilato se disolvieron en 5 ml de etanol; se agregó 1,9 ml de solución acuosa de 1 N hidróxido de sodio, seguida por agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. Después que la mezcla era concentrada bajo presión reducida, el residuo era diluido con agua y lavado con acetato de etilo; la capa de agua era ajustada al pH 5 por adición de 1 N ácido clorhídrico. El cristal precipitado fue recobrado por filtración, se lavó con acetato de etilo y agua y fue secado para producir 256 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 152-155 °C

Análisis elemental (para $C_{28}H_{31}N_5O_3 \cdot 1,5H_2O$):

Calculado (%): C; 65,61; H; 6,69; N; 13,66

Encontrado (%): C; 65,52; H; 6,61; N; 13,61

Ejemplo 81A

Producción de 0,5 fumarato de etil 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]2-metilpropionato

334 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol se disolvió en 20 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 45 mg de una dispersión al 60% del hidruro de sodio en aceite mineral,

seguido de agitación a la temperatura ambiente bajo presión reducida por 35 minutos. 310 mg de etil 2-[3,6-dicloroimidazo[1, 2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se agregó luego, seguido de agitación a 0 °C por 2 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con salina saturada y se secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. La fracción deseada se recobra; el cristal precipitado se disolvió en 5 ml de etanol; 160 mg de ácido fumárico se agregó, seguido por concentración bajo presión reducida. El acetato de etilo se agregó al residuo; la mezcla se lavó con el bicarbonato de sodio acuosa y sol. saturada salina, secado con sulfato de magnesio y fue concentrado bajo presión reducida. El acetato de etilo se agregó al residuo para ocasionar cristalización; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con el etil éter y secado para producir 168 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 186-188 °C

Análisis elemental (para $C_{35}H_{41}N_4O_6Cl \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 63,87; H; 6,43; N; 8,51

Encontrado (%): C; 63,33; H; 6,34; N; 8,85

Ejemplo 82A

Producción de dihidrocloruro de etil 2-[3-cloro-6-[3-[4-

(difenilmetil)piperazino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato

1,0 g de 4-(difenilmetil)-1-piperazinpropanol fue disuelto en 10 ml de N,N-dimetilformamida; 142 mg de una dispersión al 60% del hidruro de sodio en aceite mineral se agregó, seguido de agitación a la temperatura ambiente bajo presión reducida por 40 minutos. A la mezcla de reacción, se agregó 973 mg de etil 2-(3,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato, seguido de agitación a 0 °C por 2 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con el hexano:acetato de etilo:trietilamina (50:50:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada bajo presión reducida; el cristal precipitado se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 1,01 ml de una 4 N cloruro de hidrógeno la solución en el ácido de acetato de etilo, seguido nuevamente por concentración. El residuo fue recristalizado desde metanol, recobrado por filtración, lavado con el acetato de etilo y secado para producir 424 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 203-205 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{40}N_5O_3Cl_3 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 57,62; H; 6,35; N; 10,50

Encontrado (%): C; 57,60; H; 6,37; N; 10,15

Ejemplo 83A

Producción de dihidrocloruro de etil 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato

2,56 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,19 g de etil 2-[3,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato se agitaron a 160 °C por 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra y es disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 0,80 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo, seguido por la concentración. El residuo se hace polvo por la adición de éter y es secado para producir 1,33 g del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{33}H_{42}N_5O_3Cl_3 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 58,97; H; 6,45; N; 10,42

Encontrado (%): C; 58,98; H; 6,64; N; 10,42

Ejemplo 84A

Producción de trihidrocloruro de etil 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propilamino]imidazo[1,2-

b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato

1,75 g de 4-(difenilmetil)piperazinpropanamina y 854 mg de etilo 2-[3,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metlipropionato se agitaron a 160 °C por 4 horas. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (30:1). La fracción deseada se recolecta, es concentrada bajo presión reducida y es disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 1,55 ml de una solución de 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, seguido nuevamente por la concentración. El cristal precipitado era lavado por la adición de etanol-acetato de etilo (1:3), es recobrado por la filtración y secado para producir 628 mg del el compuesto de título.

Punto de fusión: 203-205 C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{42}N_6O_2Cl_4 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 54,71; H; 6,31; N; 11,96

Encontrado (%): C; 54,88; H; 6,07; N; 11,97

Ejemplo 85A

Producción de ácido 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetil) piperazino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-

metilpropiónico

633 mg de trihidrocloruro de etil 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetil)piperazin]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 6 ml de etanol; se agregó 2,31 ml de una solución acuosa de 2 N hidróxido sodio, seguida por reflujo térmico por 1,5 horas. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida; el residuo era diluido con agua y lavado con acetato de etilo; la capa de agua era ajustada al pH 5 por la adición de 1 N ácido clorhídrico. Se agregó metanol; el cristal precipitado era recobrado por filtración, lavado con agua-acetato de etilo y secado para producir 462 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 184-186 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{35}N_6O_2Cl \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C, 63.76; H, 6.60; N, 14.87

Encontrado (%): C, 63.49; H, 6.52; N, 14.81

Ejemplo 86A

Producción de ácido 2-[6-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

Procedimiento A: Producción de isopropil 2-[6-[2-[4-difenilmetil)piperazino]etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,24 g de isopropil 2-[6-[2-(metansulfoniloxi)etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 15 ml de N,N-dimetilformamida; 977 mg de 1-(difenilmetil)piperazina, se agregaron 642 mg de ioduro de potasio y 535 mg de carbonato de potasio, seguidos de agitación a la temperatura ambiente por 1 hora y a 60 °C por 1,5 horas. Se agregaron cloruro de sodio y agua de hielo, seguidos por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina saturada y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. La fracción deseada se recobra, es concentrada bajo presión reducida y secada para producir 570 mg del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H; s); 1,20 (3H; s); 1,62 (6H; s); 2,36-2,60 (8H; m); 2,63 (2H; t; J=5~8 Hz); 3,37 (2H; dt; J=5,6; 5,8 Hz); 4,24 (1H; s); 4,37 (1H); 4,90-5,10 (1H; m); 6,38 (1H; d; J=9,6 Hz); 7,13-7,44 (10H; m); 7,52 (1H; s); 7,55 (1H; d; J=9,4 Hz).

Procedimiento B:

565 mg de isopropil 2-[6-[2-[4-(difenilmetil)piperazino]etilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato se disolvió en 4 ml de etanol; se agregó 2,09 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido

de sodio, seguido por el reflujo térmico por 19 horas. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y fue ajustado al pH 5 por la adición de 1 N de ácido clorhídrico. Se agregó acetato de etilo; el cristal precipitado era recolectado, se lavó con agua y metanol y fue recristalizado desde N,N-dimetilformamida-acetato de etilo (5:1), recobrado por filtración, lavado con acetato de etilo y secado para producir 249 mg del compuesto de título.
Punto de fusión: 192-194 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{34}N_6O_2 \cdot 3,0H_2O$):
Calculado (%): C; 63,02; H; 7,30; N; 15,21
Encontrado (%): C; 62,99; H; 6,72; N; 15,01

Ejemplo 87A

Producción de ácido 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

653 mg de dihidrocloruro de etil 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato era disuelto en 6 ml de etanol; 1,97 ml de 2 N solución acuosa de hidróxido de sodio se agregó, seguida por reflujo térmica por 2.5 horas. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida; el residuo era diluido con agua y lavado con acetato de etilo; la

capa de agua era ajustada al pH 4,5 por la adición de 1 N ácido clorhídrico. La acetona se agregó; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con agua-acetona (5:1) y secada para producir 465 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 133-135 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{36}N_6O_3Cl \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 64,18; H; 6,60; N; 12,07

Encontrado (%): C; 64,16; H; 6,64; N; 12,33

Ejemplo 88A

Producción de ácido 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

458 mg de trihidrocloruro de etil 2-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 4 ml de 2-propanol; se agregó 1,34 ml de 2 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguida por agitación a 80 °C por 1,5 horas, después se agregó 0,3 ml de 2 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguida por el reflujo térmico por 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y fue lavado con el acetato de etilo; la capa de agua era ajustada al pH 4 por la adición de 1 N de ácido clorhídrico, seguido por la extracción con acetato de etilo; el extracto se secó con sulfato de sodio. El producto

seco se concentró bajo presión reducida y fue cristalizado por la adición de acetato de etilo-etil éter-hexano (2:5:1), fue recobrado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir 125 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 118-121 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{34}N_5O_3Cl \cdot 1,5H_2O$):

Calculado (%): C; 62,65; H; 6,48; N; 12,18

Encontrado (%): C; 62,95; H; 6,47; N; 11,76

Ejemplo 89A

Producción de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina] propoxi]-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

A 10 ml de N,N-dimetilformamida, se agregaron 0,16 g de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral y 1,30 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol, seguido de agitación a la temperatura ambiente bajo presión reducida por 1 hora. Mientras la mezcla de reacción se enfrió con agua de hielo, se agregó 1,31 g de isopropil 2-(6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se agregó agua de hielo, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto era lavado con salina y secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (1:5).

Se recolectó la fracción deseada para producir 582 mg de isopropil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato como una sustancia aceitosa. Esta sustancia aceitosa se disolvió en 4 ml de etanol; 2 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio se agregó y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 7 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción era concentrada bajo presión reducida seguido por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto era lavado con sol. saturada salina y secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo era cristalizado por la adición de una cantidad pequeña del etil éter y agua, recobrado por filtración, se lavó con etil éter y se secó para producir 0,413 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 122 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{38}N_4O_4 \cdot 1,5H_2O$):

Calculado (%): C; 67,47; H; 7,25; N; 9,83

Encontrado (%): C; 67,61; H; 7,13; N; 9,68

Ejemplo 90A

Producción de dihidrocloruro de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina]propilamino]-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

1,40 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 0,636 g de isopropil 2-(6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-

2-metilpropionato se agitaron a 190-200 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto era lavado con salino y secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (185:15:2). La fracción deseada se recobra para producir 0.737 g de isopropil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato como una sustancia aceitosa. Esta sustancia aceitosa se disolvió en 6 ml de etanol; se agregó 3,15 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por reflujo térmico por 7 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; bajo condición de enfriamiento con hielo, 1,89 ml de 1 N ácido clorhídrico se agregó; el residuo se lavó con acetato de etilo. A la capa de agua, se agregó 1,89 ml de 1 N ácido clorhídrico para saturar con el cloruro de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; 1,89 ml de 1 N ácido clorhídrico se agregó al residuo, seguido por la concentración a la sequedad bajo presión reducida; el residuo era cristalizado por la adición del etil éter, recobrado por la filtración, lavado con etil éter y secado

para producir 0,445 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 202 °C (descompuesto)

Análisis elemental (para $C_{32}H_{41}N_5O_3 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 61,63; H; 6,79; N; 11,23

Encontrado (%): C; 61,66; H; 6,83; N; 11.11

Ejemplo 91A

Producción de difumarato de pivaloiloximetil 2-[6-[3-(4-difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,36 g de difumarato de etil 2-[6-[3-(4-difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato era suspendido en 20 ml del acetato de etilo y se lavó con sol. acuosa de bicarbonato de sodio; la capa de acetato de etilo se secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se disolvió en 8 ml de etanol; se agregó 4,3 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 40 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida; mientras el residuo se enfrió con hielo, 4,3 ml de 1 N de ácido clorhídrico y salino se agregaron, seguidos por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se disolvió en 5 ml de

N,N-dimetilformamida; se agregaron 0,374 ml de clorometil pivalato y 0,357 g del carbonato de potasio, seguidos por agitación a la temperatura ambiente por 20 horas. Se agrega agua de hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con salino y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (185:15:2). Se recolectó la fracción deseada, disuelta en 10 ml del acetato de etilo; se agregó una solución de 227 mg de ácido fumárico en 5 ml de metanol, seguido por concentración. El residuo era recristalizado desde el acetato de etilo para producir 0,772 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 164-167 °C

Análisis elemental (para $C_{45}H_{55}N_5O_{13}$):

Calculado (%): C; 61,84; H; 6,34; N; 8,01

Encontrado (%): C; 61,83; H; 6,30; N; 8,10

Ejemplo 92A

Producción de dihidrocloruro de etil 2-[6-[4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metiipropionato

Procedimiento A: Producción de etil 2-[6-(4-clorobutilo)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

5,0 g de 1-cloro-4-iodobutano se disolvió en 50-5 ml de tolueno-N,N-dimetilacetamida; se agregó 2,24 g de cobre-zinc activado, seguido de agitación a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno por 3,5 horas. Después de enfriarse, se agregaron 3,06 g de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato y 160 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), seguido de agitación a 80 °C por 4 horas. Después de enfriarse, se agregaron acetato de etilo y agua; las sustancias insolubles se eliminaron por filtrado a través de Celite; después que la capa de agua se separó, la capa orgánica se lavó con sol. saturada salina y se secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (1:1). Se recolectó la fracción deseada, concentrada bajo presión reducida y fue secada para producir 1,74 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H; t; J=6,8 Hz); 1,68 (6H; s); 1,80-2,00 (4H; m); 2,84 (2H; t; J=7,2 Hz); 3,59 (2H; t; J=6,0 Hz); 4,17 (2H; q; J=7,1 Hz); 6,89 (1H; d; J=9,5 Hz); 7,80 (1H; s); 7,82 (1H; d; J=9,2 Hz).

Procedimiento B:

828 mg de etil 2-[6-(4-clorobutil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 10 ml de acetonitrilo; se agregaron 752 mg de 4-(difenilmetoxi)

piperidina, 552 mg de ioduro de potasio y 460 mg de carbonato de potasio, seguidos por agitación a 60 °C por 4 horas, después de que la mezcla era sometida térmicamente a reflujo por 18 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato etilo:metanol:trietilamina (50:2,5:1). Se recolectó la fracción deseada, concentrada bajo presión reducida, se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; se agrega 1,01 ml de 4 N solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, seguido por la concentración bajo presión reducida. El residuo se hizo polvo desde etil éter, fue recobrado por filtración y secado para producir 1,18 g del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{34}H_{44}N_4O_3Cl_2 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 63,25; H; 7,18; N; 8,68

Encontrado (%): C; 63,10; H; 7,43; N; 8,64

Ejemplo 93A

Producción de sodio 2-[6-[4-[4-(difenilmetoxi) piperidino]butil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

631 mg de etil 2-[6-[4-[4-(difenilmetoxi)

piperidino]butil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato dihidrocloruro se disolvió en 4 ml de etanol; se agregó 5,5 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por el reflujo térmico por 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y fue ajustado al pH 5,5 por la adición de 1 N de ácido clorhídrico. Se agregó acetona para ocasionar cristalización; el cristal precipitado se lavó con agua-acetona (2:1) y fue secado para producir 345 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 177-179 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{37}N_4O_3Na \cdot 1,75H_2O$):

Calculado (%): C; 66,25; H; 7,04; N; 9,66

Encontrado (%): C; 66,13; H; 6,93; N; 9,81

Ejemplo 94A

Producción de etil 2-[6-[4-[4-(difenilmetil)piperazino] butil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

921 mg de etil 2-[6-(4-clorobutilo)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 789 mg de 1-(difenilmetil) piperazina, 433 mg de ioduro de potasio y 520 mg de carbonato de potasio, seguidos por agitación a 60 °C por 5 horas. Después de enfriarse, se agregó acetato de etilo; la mezcla se lavó con saturada salina y fue secada con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo

era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:trietilamina (50:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada bajo presión reducida y se cristalizó desde el éter etil-hexano (1:1), fue recobrada por la filtración, lavada con hexanp y secada para producir 554 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 105-106 °C

Análisis elemental (para $C_{33}H_{41}N_5O_2 \bullet 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 72,23; H; 7,71; N; 12,76

Encontrado (%): C; 72,48; H; 7,73; N; 12,95

Ejemplo 95A

Producción de ácido 2-[6-[4-[4-(difenilmetil)piperazino]butil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico 482 mg de etil 2-[6-[4-[4-(difenilmetil)piperazino]butil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 2 ml de etanol; se agregó 1,8 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguida por reflujo térmico por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida; el residuo era diluido con agua y ajustado a pH 5 por adición de 1 N de ácido clorhídrico. El acetato de etilo se agregó para ocasionar la cristalización; el cristal precipitado se lavó con agua-acetona (2:1) y fue secado para producir 386 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 108-110 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{37}N_5O_2 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 70,30; H; 7,42; N; 13,22

Encontrado (%): C; 70,22; H; 7,73; N; 13,32

Ejemplo 96A

Producción de dihidrocloruro de isopropil 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopentanecarboxilato

1,67 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 793 mg de isopropil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopentanecarboxilato se agitaron a 165 °C por 5,5 horas. Después de enfriarse, se agrega sol. acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con el acetato de etilo:metanol:trietilamina (100:5:2). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada bajo presión reducida y se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; fue agregado 0,84 ml de una 4 N de solución de cloruro de hidrógeno en el acetato de etilo, seguido por la concentración. El residuo se hace polvo por adición de etil éter; el polvo resultante fue recobrado por la filtración, lavado con etil éter y secado para producir 999 mg del compuesto de título. No

cristalino

Análisis elemental (para $C_{36}H_{47}N_5O_3Cl_2 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5Et_2O$):

Calculado (%): C; 63,85; H; 7,47; N; 9,80

Encontrado (%): C; 63,83; H; 7,54; N; 9,83

Ejemplo 97A

Producción de ácido 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopentanecarboxílico

598 mg de dihidrocloruro de isopropil 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopentanecarboxilato se disolvió en 3 ml de etanol; se agregó 2,24 ml de 2 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por el reflujo térmico por 7 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua, fue lavado con acetato de etilo y se ajusta al pH 4,5 por adición de 1 N ácido clorhídrico. La mezcla se saturó con el cloruro de sodio y fue extraída con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:2); el extracto se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida, se forma polvo por la adición de acetato de etilo-etil éter (1:1), se lavó con etil éter y fue secado para producir 349 mg del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{33}H_{39}N_5O_3 \cdot 3,0H_2O$):

Calculado (%): C; 65,22; H; 7,46; N; 11,52

Encontrado (%): C; 65,19; H; 7,17; N; 11,29

Ejemplo 98A

Producción de ácido 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin] propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopropancarboxílico

Procedimiento A: Producción de isopropil 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopropancarboxilato

1,14 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol se disolvió en 15 ml de N,N-dimetilacetamida; se agregó 140 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral, seguido de agitación a la temperatura ambiente bajo presión reducida por 30 minutos. A la mezcla de reacción, se agregó 980 mg de isopropil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo)ciclopropancarboxil bajo condiciones de enfriamientoo con hielo, seguido de agitación a temperatura constante por 4 horas se agregó agua de hielo, seguida por saturación con cloruro de sodio y extracción subsiguiente con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. Se recolectó la fracción deseada y fue concentrado bajo presión reducida para producir 496 mg del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_2$) δ ppm: 1,25 (3H; s); 1,28 (3H; s); 1,40-2,25 (12H; m); 2,43-2,55 (2H; m); 2,70-2,88 (2H; s); 3,36-3,55 (1H; m); 4,33 (2H; t; J=6,3 Hz); 4,98-5,18 (1H; m); 5,52 (1H; s); 6,58

(1H; d; J=9,8 Hz); 7,15-7,40 (10H; m); 7,64 (1H; d; J=9,4 Hz); 8,03 (1H; s).

Procedimiento B:

490 mg de isopropil 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopropancarboxil se disolvió en 2 ml de etanol; se agregó 0,86 ml de 2 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por reflujo térmico por 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y fue ajustado a pH 5 por adición de 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:3); el extracto se lavó con salino y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida, se forma polvo por la adición del etil éter, se lavó con etil éter y se secó para producir 382 mg del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{31}H_{34}N_4O_4 \cdot 2,0H_2O$):

Calculado (%): C; 66,17; H; 6,81; N; 9,96

Encontrado (%): C; 66,27; H; 7,00; N; 9,75

Ejemplo 99A

Producción de dihidrocloruro de isopropil 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopropancarboxilato

2,72 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,27

g de isopropil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopropancarboxilato se agitaron a 165 °C por 4,5 horas. Después de enfriarse, se agrega sol. acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo; extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada bajo presión reducida y se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; era agregado 0,72 ml de 4 N solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, seguido por concentración nuevamente. El residuo era cristalizado por adición de acetato de etilo-acetona (2:1), fue recobrado por filtración, fue lavado con acetato de etilo y secado para producir 714 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 206-208 °C

Análisis elemental (para $C_{34}H_{43}N_5O_3Cl_2 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 62,86; H; 6,83; N; 10,78

Encontrado (%): C; 63,10; H; 6,88; N; 10,83

Ejemplo 100A

Producción de ácido 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]ciclopropancarboxílico

554 mg de dihidrocloruro de isopropil 1-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-

b]piridazin-2-il]ciclopropancarboxilato se disolvió en 3 ml de etanol; 1,73 ml de 2 N solución acuosa de hidróxido de sodio se agregó, seguido por reflujo térmico por 1,5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua, fue lavado con acetato de etilo y ajustado al pH 5,5 por adición de 1 N ácido clorhídrico. La mezcla era cristalizada por la adición de acetona, se lavó con acetona y se secó para producir 321 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 115-117 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{35}N_5O_3 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 68,49; H; 6,86; N; 12,88

Encontrado (%): C; 68,24; H; 6,89; N; 12,93

Ejemplo 101A

Producción de dihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

Procedimiento A: Producción de etil 2-[6-[3-(tetrahidropiranil-2-oxi)propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

10,6 g de 2-(3-iodopropoxi)tetrahidropirano fueron disueltos en 106-10,6 ml de tolueno-N,N-dimetilacetamida; se agrega 3,87 g de cobre-zinc activado, seguido de agitación a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno por 3 horas. Después de enfriarse, se agrega 5,28 g de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-

b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato y 277 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), seguido por agitación a 80 °C por 14 horas. Después de enfriarse, se agregaron acetato de etilo y agua de hielo; las sustancias insolubles se eliminaron por filtrado mediante Celites; después del filtrado se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (1:1). La fracción deseada se recobra, es concentrada bajo presión reducida y secada para producir 2,64 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1;23 (3H; t; J=7,0 Hz); 1,68 (6H; s); 1,40-1,95 (6H; m); 1,98-2,15 (2H; m); 2,87-2,96 (2H; m); 3,40-3,56 (2H; m); 3,75-3,94 (2H; m); 4,17 (2H; q; J=7,1 Hz); 4,54-4,62 (1H; t ancha); 6,91 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,79 (1H; s); 7,80 (1H; d; J=9,0 Hz).

Procedimiento B: Producción de etil 2-[6-[3-(tetrahidropiranil-2-oxi)propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

3,67 g de etil 2-[6-[3-(tetrahidropiranil-2-oxi)propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 38 ml de etanol; se agregó 2,40 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, seguido por agitación a la temperatura ambiente por 24 horas. Después que el etanol fue extraído por

destilación bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua y fue extraído con el acetato de etilo y tetrahidrofurano. El extracto se lavó con sol. saturada salina y secó con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. La fracción deseada sea recolectada, concentrada bajo presión reducida y secada para producir 2,05 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H; t; J=7,2 Hz); 1,68 (6H; s); 1,95-2,10 (2H; m); 2,94 (2H; t; J=7,5 Hz); 3,74 (2H; q; J=7,1 El Hz); 4,17 (2H; q; J=7,1 Hz); 6,911 (1H; d; J=9,0 Hz); 7,80 (1H; s); 7,82 (1H; d; J=9,2 Hz).

Procedimiento C: Producción de etil 2-[6-[3-(metansulfoniloxi) propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

2,04 g de etil 2-[6-(3-hidroxipropilo)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se suspendió en 40 ml de tetrahidrofurano; bajo condiciones de enfriamiento con hielo, 2,41 ml de N-etildiisopropilamina y 0,83 ml de cloruro de metansulfonilo se agregaron, seguidos de agitación a la temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó agua de hielo, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto era lavado con sol. saturada salina y secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida y fue secado para producir 2,78 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H; t; J=7,1 Hz); 1,68 (6H; s); 2,15-2,35 (2H; m); 2,97 (2H; t; J=7,5 Hz); 3,03 (3H; s); 4,17 (2H; q; J=7,4 Hz); 4,34 (2H; t; J=6~2 Hz); 6,89 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,80 (1H; s); 7,84 (1H; d; J=10 Hz),

Procedimiento D:

1,32 g de etil 2-[6-[3-(metansulfoniloxi)propil] imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato era disuelto en 15 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 1,15 g de 4-(difenilmetoxi)piperidina, 712 mg de ioduro de potasio y 593 mg de carbonato de potasio, seguidos por agitación a 60 °C por 2 horas. Después de enfriarse, se agrega agua de hielo, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1); la fracción buscada se recolectó, fue concentrada bajo presión reducida, se disolvió en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 1,6 ml de 4 N solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, seguido por concentración bajo presión reducida. El concentrado se formó polvo desde etil éter, fue recobrado por filtración y secado para producir 1,55 g del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{33}H_{42}N_4O_3Cl_2 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 63,66; H; 6,96; N; 9,00

Encontrado (%): C; 63,61; H; 6,94; N; 9,07

Ejemplo 102A

Producción de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina] propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

905 mg de dihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 6 ml de etanol; se agregó 5,9 ml de una 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por reflujo térmico por 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y fue ajustado al pH 4,5 por adición de 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla era cristalizada por adición de acetona, lavada con acetona y secada para producir 476 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 195-205 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{36}N_4O_3 \cdot 0,3H_2O$):

Calculado (%): C; 71,87; H; 7,12; N; 10,81

Encontrado (%): C; 71,95; H; 6,94; N; 10,73

Ejemplo 103A

Producción de trihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,41 g de etil 2-[6-[3-(metansulfoniloxi)propil] imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato fue disuelto en 15 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 1,16 g de 1-(difenilmetil) piperazina, 1,16 g de ioduro de potasio y 760 mg del carbonato de potasio, seguidos por agitación a 60 °C por 2 horas, Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:trietilamina (50:1). La fracción deseada fue recolectada, concentrada bajo presión reducida, disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 2,4 ml de 4 N de solución de cloruro hidrógeno en acetato de etilo, seguido por concentración nuevamente. El concentrado era recristalizado desde acetona:acetato de etilo (1: 1), recobrado por filtración y secado para producir 1,39 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 183-185 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{42}N_5O_2Cl_3 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 58,85; H; 6,79; N; 10,72

Encontrado (%): C; 58,82; H; 6,52; N; 10,67

Ejemplo 104A

Producción de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propil]

imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

1,08 g de trihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetil)piperazino]propil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 8 ml de etanol; se agregó 8,5 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por el reflujo térmico por 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y se ajusta a pH 4,5 por la adición de 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla era cristalizada por adición de acetona, fue lavada con agua-acetona (2:1) y secada para producir 435 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 176-178 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{35}N_5O_2 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 71,12; H; 7,16; N; 13,82

Encontrado (%): C; 70,79; H; 6,86; N; 13,87

Ejemplo 105A

Producción de etil dihidrocloruro de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

2,38 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidina propanamina y 1,03 g de etil 2-(6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se agitaron a 160 °C por 7,5 horas. Después del enfriamiento, se agregó sol. de bicarbonato de sodio acuosa, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó

con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra, fue concentrada bajo presión reducida y disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 0,96 ml de 4 N solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, seguido nuevamente por concentración. El residuo se hace polvo por la adición del etil éter, recobrado por filtración y secado para producir 666 mg del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{34}H_{45}N_5O_3Cl_2 \cdot 1,5H_2O$):

Calculado (%): C; 60,98; H; 7,22; N; 10,46

Encontrado (%): C; 60,70; H; 6,95; N; 10,34

Ejemplo 106A

Producción de etil [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]carboxilato

1,98 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,46 g de etil (6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]carboxilato fueron disueltos en 15 ml de 1-metil-2-pirrolidona; se agregó 1,05 ml de N-etildiisopropilamina, seguido de agitación a 120 °C por 40 horas. Después de enfriarse, se agregó el bicarbonato de sodio acuoso, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto

se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada; se agregó al residuo etil éter-hexano (1:2); el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, lavado con hexano y secado para producir 412 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 117-119 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{37}N_5O_3$):

Calculado (%): C; 70,56; H; 7,07; N; 13,27

Encontrado (%): C; 70,16; H; 6,93; N; 13,01

Ejemplo 107A

Producción de ácido [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin] propilamino]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]carboxílico

770 mg de etil [6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]carboxilato fue disuelto en 5 ml de etanol; se agregó 3,2 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3,5 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida; el residuo fue diluido con agua, lavado con acetato de etilo y ajustado a pH 4,5 por adición de 1 N de ácido clorhídrico. El

cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con acetato de etilo y agua y secado para producir 265 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 101-103 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{33}N_5O_3 \bullet 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 68,48; H; 6,74; N; 13,77

Encontrado (%): C; 68,63; H; 6,77; N; 13,91

Ejemplo 108A

Producción de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetilamino) piperidino]propilamino1]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

3,12 g de 4-(difenilmetilamina)-1-piperidinpropanamina y 1,72 g de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se agitaron a 180 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó sol. bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco fue concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada bajo presión reducida; el residuo es cristalizado por la adición de etil éter-hexano (1:3), es recobrado por filtración, es lavado con hexano y secado para

producir 1,83 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 115-117 °C

Análisis elemental (para $C_{33}H_{42}N_6O_2$):

Calculado (%): C; 71,45; H; 7,63; N; 15,15

Encontrado (%): C; 71,40; H; 7,70; N; 14,94

Ejemplo 109A

Producción de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetilamino)piperidino] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

612 mg de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetilamino) piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato se disolvió en 5 ml de etanol; se agregó 2,2 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por reflujo térmico durante 6 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua, lavado con acetato de etilo y ajustado a pH 5 por adición de 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se saturó con el cloruro de sodio y fue extraída con tetrahidrofurano; el extracto se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida, se realiza el polvo por la adición de etil éter, es recobrado por filtración y secado para producir 503 mg del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{31}H_{38}N_6O_2 \cdot 2,7H_2O \cdot 0,8Et_2O$):

Calculado (%): C; 64,93; H; 7,87; N; 13,28

Encontrado (%): C; 64,919; H; 7,72; N; 12,85

Ejemplo 110A

Producción de dihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-etilbutirato

3,03 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,38 g de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-etilbutirato se agitaron a 160 °C por 1,5 horas, luego a 180 °C por 2 horas. Después que la mezcla se enfrió a 90 °C, se agregaron etanol y sol. de bicarbonato de sodio acuosa, seguidos por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:2.5:1). La fracción deseada se recobra, es concentrada bajo presión reducida y disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 1,4 ml de 4 N de solución de cloruro hidrógeno en acetato de etilo, seguido nuevamente por concentración. El residuo se hace polvo por la adición de etil éter y es secado para producir 893 mg del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{35}H_{47}N_5O_3Cl_2 \bullet 1,0Et_2O$):

Calculado (%): C; 64.10; H; 7.86; N; 9.5.8

Encontrado (%)

Ejemplo 111A

Producción de etil éster de N-[3-cloro-6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil]glicina

0,649 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 0,53 g de etil éster de N-(3,6-dicloroimidazo[1,2- b]piridazin-2-carbonilo)glicina se disolvieron en 7 ml de 1-metil-2-pirrolidona; se agregó 0,345 ml de N-etildiisopropilamina, seguido de agitación en un baño de aceite (90-100 °C) por 24 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (185:15:2). La fracción deseada se recobra y es recristalizada desde acetato de etilo para producir 0,711 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 178-180 °C

Análisis elemental (para $C_{32}H_{37}N_6O_4Cl$):

Calculado (%): C; 63,51; H; 6,16; N; 13,89

Encontrado (%): C; 63,56; H; 6,21; N; 13,78

Ejemplo 112A

Producción de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidina] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazina-

2-carbonil]-β-alanina

0,649 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 0,594 g de N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonilo)--alanina el ester de etilo se disolvieron en 7 ml de 1-metil-2-pirrolidona; 0,345 ml de N-etildiisopropilamina se agregó, seguido de agitación en un baño de aceite (90-100 C) por 24 horas. Después de enfriarse, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con salino y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (370:30:4). La fracción deseada se recobra y es recristalizada desde etil éter para producir 0,347 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 83-86 °C

Análisis elemental (para $C_{33}H_{40}N_6O_4$):

Calculado (%): C; 67,79; H; 6,90; N; 14,37

Encontrado (%): C; 68,05; H; 6,87; N; 14,38

Ejemplo 113A

Producción de sodio 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

A una solución de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-

metilpropiónico (528 mg) en metanol (2 ml), se agregó 2 N de la solución acuosa de hidróxido de sodio (0,47 ml), seguido de agitación a la temperatura ambiente por 5 minutos. Esta solución se diluyó con 2-propanol y fue concentrada bajo presión reducida; el residuo se disolvió en 2-propanol y fue concentrado nuevamente bajo presión reducida. A este residuo, se agregaron 2-propanol y etil éter; el polvo resultante fue recobrado por filtración para producir el compuesto de título (474 mg). No cristalino

Análisis elemental (para $C_{31}H_{36}N_5O_3Na \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 66,65; H; 6,68; N; 12,54

Encontrado (%): C; 66,45; H; 6,54; N; 12,53

Ejemplo 114A

Producción de 6-[5-[4-(difenilmetoxi) piperidina] pentilamino][1,2, 4]triazolo[1,5-b]piridazina

0,705 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpentanamina y 0,309 g de 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agitaron a 135-140 °C por 1,5 horas. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con el sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (95:5:1). Se recolectó la fracción

deseada, fue recristalizada desde el etil éter y secada para producir 0,629 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 96-98 °C

Análisis elemental (para $C_{26}H_{34}N_6O \cdot H_2O$):

Calculado (%): C; 70,12; H; 7,36; N; 17,52

Encontrado (%): C; 70,29; H; 7,19; N; 17,62

Ejemplo 115A

Producción de 6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]-2-hidroxipropilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

0,675 g de 3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]-2-hidroxipropilamina y 0,335 g de 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agitaron a 135-140 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1); el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). Se recolectó la fracción deseada, fue recristalizada desde el acetato de etilo y secada para producir 0,509 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 82-87 °C

Análisis elemental (para $C_{26}H_{30}N_6O_2 \cdot H_2O$):

Calculado (%): C; 65,53; H; 6,77; N; 17,63

Encontrado (%): C; 65,36; H; 6,50; N; 17,25

Ejemplo 116A

Producción de terc-butil [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]carboxilato

563 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 442 mg de terc-butil 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il) carboxilato se disolvieron en 5 ml de piridina, seguidos por agitación a 80 °C por 13,5 horas. Después de enfriarse, se agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto era lavado con sol. salina saturada y secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada y fue concentrada bajo presión reducida; el residuo fue cristalizado por la adición de acetato de etilo, recobrado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir 365 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 133-135 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{38}N_6O_3$):

Calculado (%): C; 68,61; H; 7,06; N; 15,49

Encontrado (%): C; 68,18; H; 6,81; N; 15,46

Ejemplo 117A

Producción de ácido [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]carboxílico

2,33 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 714 mg de ácido (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il)carboxílico se agitaron a 175 °C por 30 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción era cristalizada por la adición de agua-acetato de etilo-etanol (2:2:1), recobrado por filtración, se lavó con agua-acetato de etilo-etil éter (2:1:2) y fue secado para producir 598 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 135-138 °C

Análisis elemtmental (para $C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 65,44; H; 6,31; N; 16,96

Encontrado (%): C; 65,76; H; 6,13; N; 16,97

Ejemplo 118A

Producción de metil [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-7-il]carboxilato

1,42 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 929 mg de metil (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-7-il) carboxilato se disolvieron en 20 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 1,51 ml de N-etildiisopropilamina, seguido de agitación a 70 °C por 6 horas. Después de enfriarse, se agregó agua; la mezcla se saturó con el cloruro de sodio y fue extraída con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto fue

secado con sulfato de magnesio. El producto seco fue concentrado bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada; el residuo fue cristalizado por la adición de acetato de etilo-etil éter-hexano (1:2:1), recobrado por filtración, se lavó con hexano y se secó para producir 905 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 120-122 °C

Análisis elemental (para $C_{28}H_{32}N_6O_3$):

Calculado (%): C; 67,18; H; 6,44; N; 16,79

Encontrado (%): C; 67,11; H; 6,54; N; 16,87

Ejemplo 119A

Producción de ácido [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-7-il]carboxílico

1,58 g de metil [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-7-il]carboxilatose disolvieron en 10 ml de etanol; se agregó 8,0 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 1,5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y fue lavado con acetato de etilo; se agregó 1 N de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 4,5. La mezcla se saturó con sol. salina y fue extraída con tetrahidrofurano; el extracto

se secó con sulfato de magnesio. El cristal obtenido por la concentración bajo presión reducida se lavó con etil éter, recobrado por filtración y secado para producir 788 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 207-209 °C

Análisis elemental (para $C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 0,5H_2O$):

Calculado (%): C; 65,44; H; 6,30; N; 16,96

Encontrado (%): C; 65,17; H; 6,19; N; 16,90

Ejemplo 120A

Producción de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carbonil]glicina

1,41 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,23 g de etil éster de N-(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carbonil)glicina se disolvieron en 17 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 1,50 ml de N-etildiisopropilamina, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 28 horas, luego a 60 °C por 19 horas. Después de enfriarse, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó

la fracción deseada, fue concentrada, recristalizada por adición de tetrahidrofurano, recobrada por filtración, lavada con etil éter y secada para producir 987 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 175-177 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{37}N_7O_4$):

Calculado (%):	C; 64,12;	H; 6,60;	N; 16,88
Encontrado (%):	C; 63,99;	H; 6,52;	N; 16,85

Ejemplo 121A

Producción de fumarato de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino] [1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carbonil]-2, 2-dimetilglicina

1,56 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 1,50 g de etil éster de N-(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carbonil)-2,2-dimetilglicina se disolvieron en 20 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 1,65 ml de N-etildiisopropilamina, seguido de agitación a 70 °C por 16 horas. Después del enfriamiento, se agregó bicarbonato de sodio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se

recobra y es concentrada; 880 mg de la sustancia aceitosa obtenida fue disuelta en 5 ml de etanol, seguido por la adición de 170 mg de ácido fumárico y concentración; el concentrado resultante se hace polvo por adición del etil éter, es lavado con el etil éter, recobrado por filtración y secado para producir 931 mg del compuesto de título. No cristalino

Análisis elemental (para $C_{37}H_{45}N_7O_8 \bullet 1,0H_2O \bullet 0,5Et_2O$):
Calculado (%): C; 60,76; H; 6,80; N; 12,72
Encontrado (%): C; 60,71; H; 6,85; N; 12,34

Ejemplo 122A

Producción de isopropil[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]carboxilato

653 mg de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 88 mg de una dispersión al 60% del hidruro de sodio en aceite mineral, seguido de agitación a la temperatura ambiente bajo presión reducida por 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se agregó 483 mg de isopropil(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il) carboxilato bajo condiciones de enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la temperatura constante por 3,5 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto

seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (10:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada; el cristal precipitado se lavó con el etil éter, fue recobrado por filtración y secado para producir 462 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 126-127 °C

Análisis elemental (para $C_{30}H_{35}N_5O_4$):

Calculado (%): C; 68,03; H; 6,66; N; 13,22

Encontrado (%): C; 68,01; H; 6,79; N; 13,42

Ejemplo 123A

Producción de ácido [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]carboxílico

1,85 g de isopropil[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]carboxilato se disolvió en 18 ml de tetrahidrofurano; se agrega 3,8 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3,5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua y fue lavado con acetato de etilo; se agregó 1 N de ácido clorhídrico hasta ajutasr el pH a 4,5. La mezcla fue cristalizada por la adición de etanol-acetona (1:2), recobrada por filtración, lavada con acetato de etilo y agua y secada para producir 1,33 g del

compuesto de título.

Punto de fusión: 173-177 °C

Análisis elemental (para $C_{27}H_{29}N_5O_4$ 2,5H_2O):

Calculado (%): C; 60,89; H; 6,43; N; 13,15

Encontrado (%): C; 60,86; H; 6,21; N; 13,06

Ejemplo 124A

Producción de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carbonil]-2,2-dimetilglicina

1,71 g de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin]propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carbonil]-2,2-dimetilglicina se disolvió en 6 ml de etanol; se agregó 4,5 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 2 horas. Bajo condición de enfriamiento con hielo 1 N de ácido clorhídrico se agregó para llevar la mezcla a pH 5. El cristal obtenido fue recobrado por la filtración, lavado con acetato de etilo y agua y secado para producir 1,24 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 247-249 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{37}N_6O_4 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 63,14; H; 6,67; N; 16,63

Encontrado (%): C; 63,09; H; 6,81; N; 16,70

Ejemplo 125A

Producción de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carbonil]glicina

928 mg de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carbonil]glicina se disolvió en 7 ml de etanol; se agregó 2,2 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 1,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua; 1 N de ácido clorhídrico se agregó para llevar la mezcla al pH 4,5. El cristal obtenido fue recobrado por filtración, lavado con agua, acetato de etilo y acetona y secado para producir 443 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 256-258 °C

Análisis elemental (para $C_{29}H_{33}N_7O_4 \cdot 1,5H_2O$):

Calculado (%): C; 61,04; H; 6,36; N; 17,18

Encontrado (%): C; 61,29; H; 6,28; N; 17,35

Ejemplo 126A

Producción de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carbonil]-2,2-dimetilglicina 1,5 fumarato

986 mg de ácido [6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propoxi][1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]carboxílico y 0,38 ml de N-etildiisopropilamina se suspendieron en 10 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 361 mg de

N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. Después se agregó 372 mg de hidrocloruro etil éster de ácido 2-aminoisobutírico, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 43 horas, luego a 60 °C por 5 horas. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:1:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada bajo presión reducida, después de ser disuelta en 5 ml de etanol; se agregan 139 mg de ácido fumárico, seguido por concentración. Se agregó etanol-acetato de etilo (1:3) para ocasionar cristalización; el cristal precipitado se lavó con etil éter, fue recobrado por filtración y secado para producir 581 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 127-130 °C

Análisis elemental (para $C_{39}H_{46}N_6O_{11}$):

Calculado (%): C; 60,45; H; 5,98; N; 10,85

Encontrado (%): C; 60,06; H; 5,91; N; 10,80

Ejemplo 127A

Producción de etil éster de N-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-

carbonil]glicina

1,17 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 0,891 g de etil éster de N-(6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil)glicina se disolvieron en 10 ml de 1-metilo-2-pirrolidona; se agregó 0,517 ml de N-etildiisopropilamina, seguido por agitación en un baño de aceite (90-100 C) por 15 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). Se recolectó la fracción deseada y recristalizado con acetato de etilo-etil éter (1:1) para producir 0,629 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 158-160 °C

Análisis elemental (para $C_{33}H_{40}N_6O_4$):

Calculado (%): C; 67,79; H; 6,90; N; 14,37

Encontrado (%): C; 67,52; H; 6,92; N; 14,13

Ejemplo 128A

Producción de hidrocloruro de 6-[3-[4-difenilmetoxi)piperidino] propilamino]-2-isopropilimidazo[1,2-b]piridazina

Una mezcla de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina (2,60 g), 6-cloro-2-isopropilimidazo[1,2-b]piridazina (0,783 g)

y ioduro de potasio (0,133 g) se agitó a 190 °C en una atmósfera de nitrógeno por 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 100 °C; se agregó etanol (2 ml) con cuentagotas, después que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregó una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio (0,40 g), seguido por 2 gotas de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, fueron filtradas y fueron concentradas bajo presión reducida. El el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice (el acetato de etilo, luego acetato de etilo:metanol:trietilamina 500:25:1 y luego 50:5:1). La fracción deseada se recolecta, es concentrada y se disuelve en metanol; una solución al 10% de cloruro de hidrógeno/metanol (3 ml) se agregó, seguido por concentración bajo presión reducida, para producir el compuesto de título (1,13 g). No cristalino

Análisis elemental (para $C_{30}H_{38}N_5OCl \cdot 0,75H_2O$):

Calculado (%): C; 67,52; H; 7,46

Encontrado (%): C; 67,32; H; 7,42

Ejemplo 129A

Producción de trihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-[fenil(2-tienil)metilamino]piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,44 g de 4-[fenil(2-tienil)metilamino]-1-piperidinpropanamina y 585 mg de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-

b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se disolvieron en 3 ml de 1-metilo-2-pirrolidona, seguidos por agitación en un baño de aceite (170 °C) por 4 horas. Después del enfriamiento, se agregaron etanol y sol. acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluída con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recolectó, fue concentrada, disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 0,86 ml de 4N-hidrogencloruro en acetato de etilo, seguido por concentración. El etanol-acetato etilo (1:4) se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración y secado para producir 609 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 175-178 °C

Análisis elemental (para $C_{31}H_{43}N_6O_2SCl_3 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 54,11; H; 6,59; N; 12,21

Encontrado (%): C; 54,17; H; 6,49; N; 12,08

Ejemplo 130A

Producción de dihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

427 mg de 4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinpropanamina

y 235 mg de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se agitaron a 160 °C por 3,5 horas. Después de enfriarse, se agregaron etanol y saturado el bicarbonato acuosa de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto fue lavado con sol. saturada salina y secado con sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo: metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada, disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 0,23 ml de 4N-hidrogencloruru en acetato de etilo, seguido por concentración. Se agregó etiléter al residuo; el polvo fue recobrado por filtración y secado para producir 216 mg del compuesto de título. amorfo

Análisis elemental (para $C_{33}H_{43}N_5O_3Cl_2 \cdot 1,0H2O \cdot 0,5Et_2O$):

Calculado (%): C; 61,49; H; 7,37; N; 10,24

Encontrado (%): C; 61,47; H; 7,36; N; 9,817

Ejemplo 131A

Producción de dihidrocloruro de etil 2-[6-[3-[3-(difenilmetoxi) pirrolidin]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,53 g de 3-(difenilmetoxi)-1-pirrolidinpropanamina y 660 mg de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se disolvieron en 3 ml de

1-metil-2-pirrolidona, seguidos por agitación en un baño de aceite (170 C) por 8 horas. Después del enfriamiento, se agregó sol. acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo; el extracto fue lavado con agua y sol. saturada salina y secado con el sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la columna de cromatografía de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada, disuelta en 5 ml de acetato de etilo; se agregó 0,81 ml de 4N-hidrogencloruro en acetato de etilo, seguido por concentración. Se agregó etiléter al residuo; el polvo fue recobrado por filtración y fue secado para producir 877 mg del compuesto de título. amorfo

Análisis elemental (para $C_{32}H_{41}N_5O_3Cl_2 \cdot 1,0H_2O$):

Calculado (%): C; 60,75; H; 6,85; N; 11,07

Encontrado (%): C; 60,50; H; 6,55; N; 10,81

Ejemplo 132A

Producción de etil 2-[6-[3-[4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-oxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

1,69 g de 4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-oxi)-1-piperidinpropanamina y 645 mg de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se

disolvieron en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación en un baño de aceite (170 °C) por 7 horas. Después de enfriarse, se agregó sol. acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con agua y sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada se recobra, es concentrada, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílicenuevamente y fue eluído con diclorometano:metanol: trietilamina (100:1:2). La fracción deseada se recobra y es concentrada para producir 340 mg del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H; t; J=7,0Hz); 1,52-2,20 (8H; m); 1,64 (6H; s); 2,43-2,60 (2H; m); 2,70-2,92 (2H; m); 2,95-3,10 (2H; m); 3,28-3,62 (5H; m); 6,14 (2H; d; J=7,0Hz); 6,29 (1H; d; J=9,4Hz); 6,40-6,50 (1H; brs); 7,05-7,22 (6H; m); 7,33-7,43 (2H; m); 7,54 (1H; d; J=9,4Hz).

Ejemplo de referencia 1A

Producción de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanol

2.67 g de 4-difenilmetoxipiperidina se disolvió en 20 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 1,09 ml de 3-bromopropanol y 1,66 g de carbonato de potasio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 40 horas. Se agregó agua de hielo,

seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). Se recolectó la fracción deseada y fue concentrada para producir 2,32 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,5-2,4 (10H; m); 2,58 (2H; t; J=5 Hz); 3,3-3,6 (1H; m); 3,78 (2H; t; J=5 Hz); 5,50 (1H; s); 7,1-7,5 (10H; m).

Ejemplo de referencia 2A

Producción de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinbutanol

1,05 g de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 0,57 ml de acetato de 4-bromobutilo y 652 mg del carbonato de potasio, seguido de agitación a 50 °C por 3 horas. Se agrega agua de hielo, seguido por extracción con etil éter; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 15 ml de etanol; se agregó 8 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente. Después que la mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo se neutralizó con 1 N de ácido clorhídrico, seguido por extracción con acetato de etilo; el

extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con el sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el precipitado de cristal se recolectó, fue lavado con el etil éter y fue secado para producir 1,21 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 2,95 (2H; t; J=5 Hz); 1,6-3,4 (13H; m); 3,74 (2H; t; J=5 Hz); 5,43 (1H; s); 7,2-7,5 (10H; m).

Ejemplo de referencia 3A

Producción de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinhexanol

1,00 g de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvió en 10 ml de N, N-dimetilformamida; se agregaron 0,49 ml de 6-bromo-hexanol, 0,56 g de ioduro de sodio y 0,62 g de carbonato de potasio, seguidos por agitación a 100 °C por 1 hora. Se agregó agua de hielo, seguida por la extracción con etil éter; el extracto se lavó con salino y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco fue concentrado bajo presión reducida, el residuo era sometida a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada para producir 1,24 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,2-2,0 (12H; m); 2,0-2,2 (2H; m); 2,30 (2H; t; J=8 Hz); 2,6-2,9 (2H; m); 3,3-3,6 (1H; m); 3,63 (2H; t; J=6 Hz); 5,52 (1H; s); 7,1-7,5 (10H; m).

Ejemplo de referencia 4A

Producción de 4-(difenilmetoxi)-1-[2-(2-hidroietoxi)etil]piperidina

1,30 g de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 0,52 ml de 2-(2-cloroetoxi)etanol, 0,73 g de ioduro de sodio y 0,81 g del carbonato de potasio, seguidos por agitación a 100 °C por 1 hora. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con el etil éter; el extracto se lavó con sol. salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (90:10:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada para producir 1,47 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,6-2,4 (6H; m); 2,54 (2H; t; J=6 Hz); 2,6-3,0 (2H; m); 3,3-3,5 (1H; m); 3,5-3,8 (6H; m); 5,50 (1H; s); 7,1-7,5 (10H; m).

Ejemplo de referencia 5A

Producción de 4-(difenilmetil)-1-[2-(2-hidroietoxi)etil]piperazina

1,00 g de 1-(difenilmetil)piperazina se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida; 0,42 ml de 2-(2-cloroetoxi)etanol, 0,59 g de ioduro de sodio y 0,66 g del carbonato de potasio se

agregaron, seguidos por agitación a 100 °C por 1 hora. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con etil éter; el extracto se lavó con sol. salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con diclorometano:acetato de etilo:metanol (10:10:1). La fracción deseada se recobra y fue concentrada para producir 1,47 g del compuesto de título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 2,3-2,8 (8H; m); 2,57 (2H; t; J=6 Hz); 3,5-3,8 (6H; m); 4,21 (1H; s); 7,1-7,5 (10H; m).

Ejemplo de referencia 6A

Producción de 2-terc-butil-6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-bipiridazina

Procedimiento A: N-(6-cloropiridazin-3-il)pivalamidoxima

36 g de N,N-dimetilpivalamida se disolvió en 85 ml de tolueno; bajo condiciones de enfriamiento con hielo, se agregó con cuentagotas 11,3 ml de oxicloruro de fósforo, seguido por agitación a la temperatura ambiente por 24 horas. A esta solución, se agregó 12,0 g de 3-amino-6-cloropiridazina, seguido de agitación a 60-70 °C por 24 horas. Después de enfriarse, se agregó acetato de etilo; la mezcla se lavó con 2 N solución acuosa de hidróxido de sodio y sol. salina y se secó con sulfato de sodio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía en

columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo:trietilamina (50:50:2). La fracción deseada se recolectó para producir 6,38 g de N,N-dimetil-N'-(6-cloropiridazin-3-il) pivalamidina. El licor madre fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 6,07 g de amidina. De 12,45 g del derivado de amidina obtenido se disolvió en 100 ml de metanol; se agrega una solución de 4,31 g de hidrocloruro de hidroxilamina en metanol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 2 horas. El metanol se concentró al volumen medio bajo presión reducida; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, se lavó con etil éter y agua y se secó para producir 10,44 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 128-130 °C

Análisis elemental (para $C_9H_{13}N_4OCl$):

Calculado (%): C; 47,27; H; 5,73; N; 24,50

Encontrado (%): C; 47,28; H; 5,59; N; 24,34

Procedimiento B:

4,07 g de N-(6-cloropiridazin-3-il)pivalamidoxima se suspendió en 170 ml de cloroformo; se agregó con cuentagotas 8,3 ml de oxicloruro de fósforo, seguido de calentamiento y se deja a reflujo por 5 horas. Después de enfriarse, agua de hielo y 2 N de solución acuosa de hidróxido de sodio se agregaron, seguidas por extracción con cloroformo; el extracto se lavó con salino y se secó con sulfato de magnesio. Después el producto

seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (5:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrada para producir 1,12 g del compuesto de título.

Punto de fusión 95-97 °C

Análisis elemental (para $C_9H_{11}N_4Cl \cdot 0,3H_2O$):

Calculado (%): C, 50,03; H, 5,41; N; 25,93

Encontrado (%): C; 50,23; H; 5,12; N, 25,90

Ejemplo de referencia 7A

Producción de metil 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carboxilato

Procedimiento A: ácido 6-cloro [1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carboxílico

10,0 g de 6-cloro-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina se agregó a 55 ml de ácido sulfúrico concentrado bajo condiciones de enfriamiento con hielo; se agregó poco a poco 19,4 g de bicromato sodio dihidrato a temperatura constante, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 4 días. Bajo condiciones de enfriamiento con hielo, se agregó 200 ml de agua de hielo; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración, se lavó con etil éter y agua y se secó para producir 9,74 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 221 °C (descomp.)

Análisis elemental (para $C_6H_2N_4O_2Cl$):

Calculado (%): C, 36,29; H, 1,52; N; 28,22

Encontrado (%): C; 35,96: H; 1,59: N; 28,12

Procedimiento B:

3,02 g de ácido 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carboxilic se disolvió en 50 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 3,15 ml de N-etildiisopropilamina, seguido por adición de 1,14 ml de ioduro de metilo con agitadión bajo condiciones de enfriamiento de agua con hielo. Después agitación a la temperatura ambiente por 19 horas, se agregó 200 ml de agua de hielo; el cristal precipitado se recolectó por la filtración y se lavó con etil éter y agua. El licor de madre fue purificado por la cromatografía de columna de gel de sílice; el cristal obtenido se combinó con el lavado precedentemente y fue secado para producir 2,91 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 208-209 °C

Análisis elemental (para $C_7H_5N4O_2Cl$):

Calculado (%): C; 39,55; H; 2,37; N; 26,35

Encontrado (%): C; 39,65: H, 2,46: N; 26,34

Ejemplo de referencia 8A

Producción de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato

Método A:

Procedimiento A: etil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato

11,2 g de 3-amino-6-cloropiridazina se suspendió en 150 ml

de etanol; se agrega 28,6 g de etil 4-cloroacetoacetato, seguido de calentamiento y se deja a reflujo por 24 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo fue ajustado a pH 7 por la adición de una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo; el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía en columna llena de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (2:3). La fracción deseada se recobra para producir 12,7 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29 (3H; t; J=7 Hz), 3,89 (2H; s); 4,23 (2H; q; J=7Hz); 7,05; 7,85 (cada 1H; d; J=9Hz); 7,95 (1H; s).

Procedimiento B:

6,8 g de etil 5-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato se disolvió en 50 ml de N,N-dimetilformamida; mientras la solución se agitó bajo condiciones de enfriamiento con agua de hielo, se agregó poco a poco 2,46 g de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. Bajo condiciones de enfriamiento con agua de hielo, se agregó 4,36 ml de ioduro de metilo, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 2 horas. Fue vertida agua de hielo, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue

secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presióne reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:hexano (2:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada para producir 4,06 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 64-65 °C

Análisis elemental (para $C_{12}H_{14}N_3O_2Cl$):

Calculado (%): C; 53,84; H; 5,27; N; 15,70

Encontrado (%): C; 53,85; H, 5,16; N; 15,80

Método B:

El compuesto de título puede producirse de acuerdo con el método siguiente.

80,0 g de 3-amino-6-cloropiridazina, 201 g de etil 4-bromo-2,2-dimetil-3-oxobutanoato y 131 g de hidrogenfosfato de disodio se suspendieron en 300 ml de etanol, seguidos por calefacción y reflujo por 8 horas. Se agregó 300 ml de agua a la mezcla de reacción, seguida por dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 600 ml de agua dos veces y con 300 ml de una solución saturada del cloruro de sodio, seguido por secado sobre sulfato de magnesio, tratando con carbono activado, filtración y concentrado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 200 ml de diisopropil éter; las sustancias insolubles fueron eliminadas por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de

sílice (hexano:acetato de etilo 100:1, 2:1 y 1:1) y fue recristalizado desde hexano para producir el compuesto de título (99,3 g).

Ejemplo de referencia 9A

Producción de metil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato

10,1 g de 3-amino-6-cloropiridazina se suspendió en 120 ml de metanol; se agregó 23,5 g de metil 4-cloroacetoacetato, seguido de calentamiento y se deja a reflujo por 20 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo fue ajustado al pH 7 por la adición de una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, seguido por extracción con etil éter; el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (1:4). Se recolectó la fracción deseada para producir 9,15 g de metil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato que se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida; mientras la solución era agitada bajo condiciones de enfriamiento con agua de hielo, 3,5 g de una dispersión a 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se agregó poco a poco, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. Bajo condición de enfriamiento con agua de hielo, 6,3 ml de ioduro de metilo se agregó, seguido de agitación a la

temperatura ambiente por 5 horas. El agua de hielo se vertió, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con salino y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:hexano (1:1). La fracción deseada se recolectó y fue concentrada para producir 14,1 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 92-93 °C

Análisis elemental (para $C_{11}H_{12}N_3O_2Cl$):

Calculado (%): C; 52,08; H; 4,77; N, 16,56

Encontrado (%): C; 52,01; H; 4,60; N; 16,59

Ejemplo de referencia 10A

Producción de ácido 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropiónico

1,40 g de metil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano; se agregó 9 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. Después que la mezcla era concentrada bajo presión reducida, el residuo era ajustado a pH 4 por adición de 1 N de ácido clorhídrico; el cristal precipitado fue recobrado por filtración para producir 1,06 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 159-161 °C

Análisis elemental (para $C_{10}H_{10}N_3O_2Cl$):

Calculado (%): C; 50,12; H; 4,21; N; 17,53

Encontrado (%): C; 50,36; H; 4,34; N, 17,32

Ejemplo de referencia 11A

Producción de terc-butil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato

0,863 g de ácido 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo)-2-metilpropiónico se suspendió en 10 ml de tolueno; se agregó 2,5 ml de N,N-dimetilformamida di-terc-butilacetal, seguido de agitación a 80 °C por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de hidrógeno de sodio el carbonato y se secó con sulfato de magnesio. Después del producto seco se concentró bajo presión reducida, se agregó etil éter al residuo; el cristal separado era recolectado y secado para producir 0,52 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (9H; s); 1,54 (EH; s); 7,02; 7,87 (cada 1H; d; J=9 Hz); 7,64 (1H; s).

Ejemplo de referencia 12A

Producción de 6-cloro-2-metoxiimidazo[1,2-b]piridazina

2.69 g de 6-cloro-2-hidroxiimidazo[1,2-b]piridazina se suspendió en 30 ml de N,N-dimetilformamida; 838 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se agregó poco a poco, seguido de agitación a la temperatura

ambiente por 30 minutos. Bajo condición de enfriamiento con agua de hielo, se agregó 1,2 ml de ioduro metilo, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3 días. Se agregó agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y se secó con sulfato de magnesio. Después que el producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (5:1). Se recolectó la fracción deseada y fue concentrada para producir 1,05 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 134-136 °C

Análisis elemental (para $C_7H_6N_3OCl$):

Calculado (%): C, 45,79; H; 3,29; N; 22,89

Encontrado (%): C; 45,68; H; 3,27; N; 22,79

Ejemplo de referencia 13A

Producción de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpentanamina

3,70 g de ftalimida de potasio se disolvió en 20 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 5,4 ml de 1,5-dicloropentano, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 15 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El el producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y eluído con el

hexano-acetato de etilo (4:1). Se recolectó la fracción deseada para producir 4,58 g de N-(5-bromopentil)ftalimida como una sustancia aceitosa. 4,68 g de N-(5-bromopentil)ftalimida y 4,25 g de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvieron en 30 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 2,42 g de carbonato de potasio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 15 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano-acetato de etilo-trietilamina (50:50:1). La fracción deseada se recobra para producir 6,67 g de N-[5-[4-(difenilmetoxi)piperidino]pentil]ftalimida como una sustancia aceitosa. 6,6 g de N-[5-[4-(difenilmetoxi)piperidino]

pentil]ftalimida se disolvió en 30 ml de etanol; 0,694 ml de monohidrato de hidrazina se agregó, seguido por reflujo térmico por 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida; el acetato de etilo fue agregado al residuo; el cristal precipitado era recolectada, se disolvió en 15 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio y 20 ml de agua y se extrajo con el acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo la presión reducida; el cristal

obtenido se recolectó para producir 3,29 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,2-2,9 (18H; m); 3,3-3,6 (1H; m); 5,52 (1H; s); 7,1-7,4 (10H; m).

Ejemplo de referencia 14A

Producción de 3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]-2-hidroxipropilamina

3,70 g de ftalimida de potasio se disolvió en 20 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 2,58 ml de epibromohidrina, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 15 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; se agrega al residuo etil éter; el cristal precipitado era recobrado para producir 3,7 g de N-(oxilan-2-metil)ftalimida 0,61 g de N-(oxilan-2-metil)ftalimida y 0,802 g de 4-(difenilmetoxi)piperidina se disolvieron en 10 ml de etanol, seguidos por dejarlo a reflujo térmico por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. La fracción deseada se recobra para producir 1,30 g de N-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino-2-hidroxipropil]ftalimida como una sustancia aceitosa. Esta sustancia aceitosa se disolvió en

10 ml de etanol; se agregó 0,14 ml de monohidrato de hidrazina, seguido por dejar a reflujo térmico por 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida; el etanol se agregó al residuo; el cristal precipitado se recolectó, fue disuelto en 3 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio y 10 ml de agua y se extrajo con el acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el cristal obtenido se recolectó para producir 0,76 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,2-3,0 (12H; m); 3,3-3,55 (1H; m); 3,55-3,5 (1H; m); 5,52 (1H; s); 7,1-7,5 (10H; m).

Ejemplo de referencia 15A

Producción de 4-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-1-piperidinpropanamina

25 g de 4,4'-difluorobenzofenona se disolvió en etanol-tetrahidrofurano (180 ml-60 ml); 2,16 g de borohidruro sodio se agregó bajo condiciones de enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; la

sustancia aceitosa obtenida se disolvió en 800 ml de tolueno; 11,6 g de 4-hidroxipiperidina y se agregaron 23,7 g de monohidrato de ácido p-toluenesulfónico, seguido por el reflujo térmico por 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; se agregaron hielo con agua y 130 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio, seguidos por la extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida, la sustancia aceitosa que se obtuvo (34,5 g) fue disuelta en 100 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 16,3 g de N-(3-bromopropil)ftalimida y 10,5 g de carbonato de potasio, seguidos por agitación a la temperatura ambiente por 20 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano-acetato de etilo (1:2). La fracción deseada se recobra para producir 20,5 g de N-[3-[4-[bis(4-flurofenil)metoxi]piperidino]propil]-ftalimida como una sustancia aceitosa. 20,5 g de esta sustancia aceitosa fue disuelta en 150 ml de etanol; se agregó 2,02 ml de monohidrato de hidrazina, seguido por dejar a reflujo térmico por 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión

reducida; el etanol se agregó al residuo; el cristal precipitado se recolectó, fue disuelto en 40 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio y extraido con acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1); el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con el sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida para producir 12,07 g del compuesto de título como una sustancia aceitosa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,5-2,2 (10H; m); 2,36 (2H; d; J=7 Hz); 2,74 (2H; d; J=7 Hz); 3,3-3,5 (1H; m); 5,47 (1H; s); 6,9-7,4 (8H; m).

Ejemplo de referencia 16A

Producción de 4-[bis(4-metilfenil)metoxi]-1-piperidinpropanamina

25 g de 4,4'-dimetilbenzofenona se disolvió en etanol-tetrahidrofurano (180 ml-60 ml); 2,23 g de borohidruro de sodio se agregó bajo condición de enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida; se agregó agua de hielo al residuo; el cristal precipitado era recolectado y secado; el cristal que se obtuvo (30,5 g) era disuelto en 800 ml de tolueno; se agregaron 11,9 g de 4-hidroxipiperidina y 24,9 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, seguido por dejar a reflujos térmico por 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; se agregaron 100 ml de agua de hielo y 140 ml de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio,

seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y se secó con sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo-metanol-trietilamina (90:10:1). La fracción deseada se recobra para producir 32,8 g de 4-[bis (4-metilfenil)metoxi]piperidina como una sustancia aceitosa. 16,4 g de 4-[bis(4-metilfenil)metoxi]piperidina se disolvió en 100 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 14,2 g de N-(3-bromopropil)ftalimida y 8,15 g de carbonato de potasio, seguidos por agitación a la temperatura ambiente por 16 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano-acetato de etilo (1:2). Se recolectó la fracción deseada para producir 21,2 g de N-[3-[4-[bis(4-metilfenil)metoxi]piperidino]propil]ftalimida como una sustancia aceitosa. 20,5 g de esta sustancia aceitosa se disolvió en 150 ml de etanol; se agrega 2,18 ml de monohidrato de hidrazina, seguido por dejar a reflujo térmico por 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró bajo presión reducida; se agregó etanol al residuo; el cristal precipitado se recolectó, fue disuelto en 40 ml de una 1 N solución acuosa de hidróxido

de sodio y se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1); el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida para producir 10,5 g del compuesto de título como una sustancia aceitosa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,4-2,9 (14H; m); 2,31 (6H; s); 3,3-3,50 (1H; m); 5,46 (1H; s); 7,11; 7,22 (cada 4H; d; J=8 Hz).

Ejemplo de referencia 17A

Producción de etil éster N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil]glicina

0,593 g de ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico se suspendió en 7,5 ml de N,N-dimetilformamida; se agregaron 0,535 g de N,N'-carbonildiimidazol y 0,46 g de hidrocloruro de etil éster glicina, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. A esta mezcla, se agregó 0,457 ml de trietilamina, seguido por agitación adicional por 1 hora. Se agrega agua de hielo a la mezcla de reacción; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con agua y secado para producir 0,749 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 190-191 °C

Análisis elemental (para $C_{11}H_{11}N_4O_3Cl$):

Calculado (%): C; 46,74; H; 3,92; N; 19,82

Encontrado (%): C; 46,70; H; 4,03; N, 19,75

Ejemplo de referencia 18A

Producción de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionamida

1,20 g de ácido 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropiónico se disolvió en 5 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 0,892 g de N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. A esta mezcla, se agrega bajo condiciones de enfriamiento con hielo 0,321 g de cloruro de amonio y 0,832 ml de trietilamina, seguido por agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción; el cristal precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 0,697 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 194-195 °C

Análisis elemental (para $C_{10}H_{11}N_4OCl$):

Calculado (%): C; 50,32; H, 4,65; N, 23,47

Encontrado (%): C; 50,34; H; 4,60; N; 23,43

Ejemplo de referencia 19A

Producción de N,N-dimetil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionamida

0,959 g de ácido 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropiónico se disolvió en 6 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 0,714 g de

N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente para 60 minutos. A esta mezcla, se agregaron 0,392 g del hidrocloruro de dimetilamina y 0,665 ml de trietilamina bajo condiciones de enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó sol salina a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:metanol (95:5). La fracción deseada se recolecta y fue concentrada; el cristal obtenido era recobrado por filtración para producir 0,608 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 149-151 °C

Análisis elemental (para $C_{12}H_{15}N_4OCl$):

Calculado (%): C; 54,04; H; 5,67; N, 21,01

Encontrado (%): C; 53,90; H; 5,85; N; 21,04

Ejemplo de referencia 20A

Producción de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropanol

0,719 g de ácido 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo)-2-metilpropiónico se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano; se agrega 0,535 g de N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 60 minutos. A esta

mezcla, se agregó 1,15 g de borohidruro de tetra-n-butilamonio bajo condiciones de enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó 2 ml de 5 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, seguido por la concentración bajo presión reducida. El residuo fue ajustado a un pH 7 por adición de carbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo; el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. La fracción deseada fue recolectada y fue concentrado; el cristal obtenido fue recobrado por filtración para producir 0,488 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (6H; s); 3,72 (2H; s); 7,04; 7,82 (cada 1H; d; J=9,5 Hz); 7,76 (1H; s).

Ejemplo de referencia 21A

Producción de etil éster de N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil)-2,2-dimetilglicina

1,28 g de ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico se suspendió en 12 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 1,16 g de N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. A la mezcla de reacción, se agregaron 1,20 g de hidrocloruro etil éster de ácido 2-aminoisobutírico y 1,00 ml de trietilamina, seguido por

agitación a la temperatura ambiente por 16 horas. Se agregó agua, el cristal precipitado fue recobrado por la filtración; el filtrado era extraído con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se combinó con el cristal recobrado precedentemente por la filtración y se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (2:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada bajo presión reducida para producir 1,20 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,28 (3H; t; J=7,2Hz); 1,70 (6H; s); 4,25 (2H; q; J=7,0 Hz); 7,13 (1H; d; J=9,4 Hz); 7,87 (1H; brs); 7,89 (1H; d; J=9,6 Hz); 8,41 (1H; s).

Ejemplo de referencia 22A

Producción de etil 2-(3,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

4,07 g de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato se suspendió en 60 ml de acetato de etilo; 2,13 g de N-clorosuccinimida se agregó, seguido por reflujo térmico por 4 horas. Después de enfriarse, se agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílicey fue

eluído con hexano:acetato de etilo (5:1). La fracción deseada se recobra y fue concentrada bajo presión reducida para producir 4,48 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 66-67 °C

Análisis elemental (para $C_{12}H_{13}N_3O_2Cl_2$):

Calculado (%): C, 47,70; H; 4,34; N; 13,91

Encontrado (%): C, 47,67; H; 4,23; N; 13,93

Ejemplo de referencia 23A

Producción de metil 2-(6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato

Procedimiento A: Producción de metil 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato

15,3 g de 6-amino-3-cloro-4-metilpiridazina fue suspendido en 200 ml de metanol; se agregó 25,0 ml de metil 4-cloroacetoacetato, seguido por reflujo térmico durante 36 horas. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida; el residuo era ajustado al pH 7 por la adición de una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio y se extrajo con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (1:4). La fracción deseada se recobra para producir 14,3 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 98-99 °C

Análisis elemental (para $C_{10}H_{10}N_3O_2Cl$):

Calculado (%): C; 50,12; H; 4,21; N; 17,53

Encontrado (%): C; 50,07; H, 4,25; N; 17,74

Procedimiento B:

4,8 g de dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se suspendió en 150 ml de N,N-dimetilformamida; mientras esta suspensión se agitó bajo condición de enfriamiento con hielo, se agregó 11,4 g de metil 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato poco a poco; seguido por agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. Bajo condición de enfriamiento con hielo, 7,5 ml de ioduro de metilo se agregó, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 6 horas. Se vertió hielo con agua, seguido por la extracción con el acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:hexano (1:1). La fracción deseada se recobra y es concentrada para producir 9,17 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 109-110 °C

Análisis elemental (para $C_{12}H_{14}N_3O_2Cl$):

Calculado (%): C; 53,84; H; 5,27; N; 15,70

Encontrado (%): C; 53,96; H; 5,19; N; 15,86

Ejemplo de referencia 24A

Producción de isopropil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopentancarboxilato

Procedimiento A: Producción de metil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopentancarboxilato

5,48 g de metil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato se disolvió en 42 ml de N,N-dimetilformamida; mientras esta solución se agitó bajo condición de enfriamiento con hielo, 1,07 g de dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se agregó poco a poco; seguido por agitación a la temperatura ambiente por 1,5 horas. Bajo condiciones de enfriamiento con hielo, se agregó con cuentagotas 3,19 ml de 1,4-dibromobutano, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 18 horas. Se vertió agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo:hexano (1:3). La fracción deseada sea recolectada y fue concentrado bajo presión reducida para producir 1,72 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,85 (4H; m); 2,10-2,38 (2H; m); 2,42-2,68 (2H; m); 3,69 (3H; s); 7,02 (1H; d; J=9,4 Hz); 7,84 (1H; s); 7,86 (1H; d; J=8,6 Hz).

Procedimiento B:

En 30 ml de 2-propanol, se disolvió 0,81 ml de ácido sulfúrico concentrado; se agregó 1,7 de metil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopentancarboxilato, seguido por reflujo térmico durante 7,5 horas. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida, neutralizada por la adición de sol. de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con sol. salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con n-hexano y secado para producir 1,30 g del compuesto de título. El filtrado se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (3:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada bajo presión reducida y fue secada para producir 356 mg del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,18 (3H; s); 1,21 (3H; s); 1,68-1,85 (4H; m); 2,13-2,32 (2H; m); 2,45-2,60 (2H; m); 4,94-5,13 (1H; m), 7,02 (1H; d; J=9,6 Hz); 7,83 (1H; s); 7,86 (1H; d; J=9,4 Hz)

Ejemplo de referencia 25A

Producción de isopropil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropancarboxilato

Procedimiento A: Producción de metil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropancarboxilato

5,93 g de metil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato se disolvió en 45 ml de N,N-dimetilformamida; mientras esta solución se agitó bajo condiciones de enfriamiento con hielo 2,31 g de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral se agregó poco a poco; seguido por agitación a la temperatura ambiente por 40 minutos. Bajo condiciones de enfriamiento con hielo, se agregó a cuentagotas 2,49 ml de 1,2-dibromoetano, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 14 horas. Se vertió agua de hielo, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco fue concentrado bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (2:1). La fracción deseada fue recolectada y fue concentrada bajo presión reducida para producir 3,67 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,68 (2H; m); 1,70-1,85 (2H; m); 3,75 (3H; s); 7,00 (1H; d; J=9,6 Hz); 7,77 (1H; d; J=9,6 Hz); 8,28 (1H; s).

Procedimiento B:

En 70 ml de 2-propanol, se disolvió 1,82 ml de ácido sulfúrico concentrado; se agregó 3,44 g de metil 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropancarboxilato, seguido por reflujo térmico por 7,5 horas. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida,

neutralizada por la adición del sol. de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con sol. salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con éter y hexano y secado para producir 1,98 g del compuesto de título. El filtrado se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (5:1). Se recolectó la fracción deseada, fue concentrada bajo presión reducida y fue secada para producir 650 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 112-114 °C

Análisis elemental (para $C_{13}H_{14}NO_2Cl$):

Calculado (%): C; 55,82; H, 5,04; N; 15,02

Encontrado (%): C; 55,75; H; 5,17; N; 14,99

Ejemplo de referencia 26A

Producción de etil 2-(6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato

Procedimiento A: Producción de etil 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato

2,44 g de 3-amino-6-cloropiridazina se suspendió en 37 ml de etanol; se agregó 8,40 g de etil 4-bromo-3-oxopentanoato, seguido por reflujo térmico durante 18 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el

residuo era ajustado a pH 7 por adición de bicarbonato de sodio acuoso; se agregó etil éter; el precipitado fue recobrado por filtración y fue extraído con etil éter; el extracto se lavó con sol. salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (1:1). La fracción deseada fue recobrada para producir 2,63 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,27 (3H; t; J=7,1Hz); 2,54 (3H; s); 3,85 (2H; s); 4,19 (2H; q; J=7,1 Hz); 6,99 (1H; d; J=9,6 Hz); 7,82 (1H; d; J=9,6 Hz).

Procedimiento B:

5,41 g de etil 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato se disolvió en 40 ml de N,N-dimetilformamida; mientras esta solución se agitó bajo condiciones de enfriamiento con hielo, 1,87 g de dispersión al 60% de hidruro sodio en aceite mineral se agregó poco a poco; seguido por agitación a la temperatura ambiente por 40 minutos. Bajo condiciones de enfriamiento con hielo, 3,32 ml de ioduro de metilo se agregaron, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 15 horas. Se vertió agua con hielo, seguida por extracción con el acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina saturada y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; el residuo era sometido

a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (3:1). La fracción deseada fue recolectada y fue concentrada bajo presión reducida para producir 2,69 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H; t; J=7,2 Hz); 1,69 (6H; s); 2,48 (3H; s); 4,47 (2H; q; 3=7,2 Hz); 7,21 (1H; d; J=9,6 Hz); 7,58 (1H; d; J=9,6 Hz).

Ejemplo de referencia 27A

Producción de etil 6-cloro-2-metilimidazo[1.2 - b]piridazina-3-carboxilato

12,9 g de 3-amino-6-cloropiridazina se suspendió en 250 ml de etanol; 15.1 g de etil 2-cloro-3-oxobutanoate se agregó, seguido por el reflujo térmico por 6 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo era ajustado a pH 7 por la adición de sol. acuosa de bicarbonato de sodio; se agregó etil éter; el precipitado fue recobrado por la filtración y extraído con etil éter; el extracto se lavó con sol. saturada salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; se agregó etanol-1 N solución acuosa de hidróxido de sodio (1:1); el cristal precipitado fue recobrado por filtración; el filtrado era concentrado nuevamente. El residuo era cristalizado por la adición del acetato de etilo y fue recobrado por filtración para producir 3,09 g del compuesto de

título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H; t; J=7,2Hz); 2,74 (3H; s); 4,18 (2H; q; J=7,2 Hz); 6,97 (1H; d; J=9,4 Hz); 7,85 (1H; d; J=9,6 Hz).

Ejemplo de referencia 28A

Producción de etil éster de N-(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5 - b]piridazina-2-carbonilo)glicina

2,86 g de ácido 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina-2-carboxílico y 2,72 ml de N-etildiisopropilamina se suspendieron en 30 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 2,63 g de N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla de reacción, se agregó 2,21 g de hidrocloruro etil éster glicina, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 5 horas. Se agregó agua; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con agua y el éter y secado para producir 2,93 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 175-177 °C

Análisis elemental (para $C_{10}H_{10}N_5O_3Cl$)

Calculado (%): C; 42,34; H; 3,55; N; 24,69

Encontrado (%): C, 42,40; H; 3,56; N; 24,76

Ejemplo de referencia 29A

Producción de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2,b]piridazin-2-il)-

2-etilbutanoato

Procedimiento A: Producción de etil 4-bromo-2,2-dietil-3-oxobutanoato

11,5 g de etil 2,2-dietil-3-oxobutanoato fue disuelto en ácido acético; se agregó 1 ml de una solución al 25% de ácido bromhídrico en 50 ml de ácido acético; una solución de 3,50 ml de bromo en 10 ml de ácido acético gur agregada a cuentagotas en un baño de agua. Después agitación a la temperatura ambiente por 3 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo se disolvió en hexano, fue lavado con agua, sol. acuosa saturada de bicarbonato de sodio y sol. salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida para producir 16,4 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 0,65-0,90 (6H; m); 1,28 (3H; t; J=7,2 Hz); 1,80-2,15 (4H; m); 4,09 (2H; s); 4,22 (2H; q; J=7,2 Hz).

Procedimiento B:

Se suspendieron 13,2 g de etil 4-bromo-2,2-dietil-3-oxobutanoato, 5,89 g de 3-amino-6-cloropiridazina y 5,76 g de bicarbonato de sodio en 33 ml etanol seguidos por reflujo térmico por 1 día. Después de enfriarse, se agrega agua, seguido por extracción con diisopropil éter; el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio.

El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (4:1). La fracción deseada se recobra y fue concentrada bajo presión reducida para producir 5,20 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 68-70 °C

Análisis elemental (para $C_{14}H_{18}N_3O_2Cl$):

Calculado (%): C; 55,85; H; 6,13; N; 14,21

Encontrado (%): C; 55,86; H; 6,07; N; 13,99

Ejemplo de referencia 30A

Producción de 4-(difenilmetilamina)-1-piperidinpropanamina

Procedimiento A: Producción de N -[3-[4-(difenilaminometi) piperidino]propil]ftalimida

7,38 g de N-(3-bromopropil)ftalimida y 7,07 g de 4-(difenilmetilamino)piperidina se disolvieron en 80 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 4,04 g de carbonato de potasio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 17 horas. Se agregó agua de hielo a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina y se secó con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo era sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo:trietilamina (50:50:2). La fracción deseada se recobra y es concentrada bajo presión reducida para

producir 9,65 g del compuesto de título como una sustancia aceitosa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,08-1,30 (2H; m); 1,42-1,64 (2H; m); 1,74-1,92 (4H; m); 2,25-2,42 (1H; m); 2,34 (2H; t; J=7,2 Hz); 2,65-2,83 (2H; m); 3,73 (2H; t; J=6,9 Hz); 4,96 (1H; s); 7,12-7,40 (10H; m); 7,65-7,73 (2H; m); 7,78-7,88 (2H; m).

Procedimiento B:

9,65 g de N-[3-[4-(difenilaminometil)piperidino] propil]ftalimida se disolvió en 40 ml de etanol; se agregó 1,08 ml de monohidrato de hidrazina, seguido por reflujo térmico durante 3,5 horas. Después de enfriarse, se agregó diisopropil éter a la mezcla de reacción; el cristal precipitado se recolectó, fue lavado con el éter diisopropilo, disuelto en 45 ml de una 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio, 20 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de agua, y extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y sol. saturada salina y se secó con sulfato de sodio. El producto seco se concentró bajo presión reducida para producir 4,02 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23-1,67 (4H; m); 1,82-1,98 (4H; m); 2,29-2,36 (2H m); 2,32-2,52 (1H; m); 3,73 (2H; t; J=7,4 Hz); 2,71 (2H; d; J=6,8Hz); 2,73-2,9 (2H; brm); 5,02 (1H; s); 7,10-7,57 (10H; m).

Ejemplo de referencia 31A

Producción de etil éster de N-(3,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil)glicina

0,86 g de etil éster de N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil)glicina se suspendió en 30 ml de acetato de etilo; se agregó 1,2 g de N-clorosuccinimida, seguido por reflujo térmico durante 20 horas. Después de enfriarse, se agregó 30 ml de tetrahidrofurano; la mezcla se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco era concentrado bajo presión reducida; se agregó etil éter al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, se lavó con etil éter y se secó para producir 0,552 g del compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (3H; t; J=7,2Hz); 4,27 (2H; d; J=5,6 Hz); 4,27 (2H; q; J=7,2Hz); 7,21; 7,91 (cada 1H; d; J=9,6 Hz); 7,82 (1H; t; J=5,6 Hz).

Ejemplo de referencia 32A

Producción de etil éster de N-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil)β-alanina

1,98 g de ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxílico se suspendió en 25 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 1,78 g de N,N'-dicarbonilimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 1 hora. A esta mezcla, se

agregaron 1,69 g de hidrocloruro etil éster de β-alanina y 1,53 ml de trietilamina, seguido por el agitación adicional por 3 horas. Se agrega agua de hielo a la mezcla de reacción; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, lavado con agua y secado para producir 2,57 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 132-134 °C

Análisis elemental (para $C_{12}H_{12}N_4O_3Cl$):

Calculado (%): C; 45,58; H; 4,42; N; 18,88

Encontrado (%): C, 48,43; H, 4,33; N; 18,68

Ejemplo de referencia 33A

Producción de etil 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato

5,83 g de 3-amino-6-cloropiridazina se suspendió en 70 ml de etanol; se agregaron 9,75 g de metil 3-bromo-2-oxobutirato y 8,6 ml de N-etildiisopropilamina, seguidos por reflujo térmico durante 5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo era ajustado a pH 7 por la adición de una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto fue lavado con sol. salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el acetato de etilo se agregó al residuo; el cristal precipitado fue recobrado por filtración, fue lavado con acetato de etilo y secado para producir 3,9 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 170-171 °C

Análisis elemental (para $C_{10}H_{10}NO_2Cl$):

Calculado (%): C; 50,12; H; 4,21; N; 17,53

Encontrado (%): C; 50,28; H; 4,18; N; 17,23

Ejemplo de referencia 34A

Producción de etil éster de N-(6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil)glicina

3,9 g de etil 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxilato se suspendió en 40 ml de tetrahidrofurano; se agregó 30 ml de 1 N en solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida; el residuo era ajustado al pH 4 por la adición de 50 ml de agua y 1 N de ácido clorhídrico; el cristal precipitado fue recobrado por la filtración y fue secado para producir 2,55 g de ácido 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxílico. Se disolvió 1,27 g de este ácido carboxílico en 20 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 1,07 g de N,N'-carbonildiimidazol, seguido por agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. A esta mezcla, se agregaron 0,922 g de hidrocloruro de etil éster glicina y 0,915 ml de trietilamina, seguido por agitación adicional por 3 horas. Se agregó 60 ml agua de hielo a la mezcla de reacción; el cristal precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se

secó para producir 1,18 g del compuesto de título.

Punto de fusión: 192-195 °C

Análisis elemental (para $C_{12}H_{13}N_4O_3Cl$):

Calculado (%): C; 48,58; H; 4,42; N; 18,88

Encontrado (%): C; 48,65; H; 4,13; N; 18,93

Ejemplo de referencia 35A

Producción de 6-cloro-2-isopropilimidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de 3-metil-2-butanona (5,17 g) en metanol (60 ml), se agregó bromo (3,1 ml) bajo condiciones de enfriamiento con hielo, seguidas por agitación por 45 minutos. A esta mezcla, se agregó agua (30 ml), seguido por agitación a la temperatura ambiente por 30 minutos. A esta mezcla, se agregaron agua y hexano; la capa orgánica se separó; la capa de agua se extrajo con hexano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y fuereon concentradas bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (20 ml); se agrega 3-amino-6-cloropiridazina (5,18 g) y carbonato hidrógeno de sodio (6,30 g), seguidos por reflujo térmico durante 3 horas. El acetato de etilo y agua fueron agregados a la mezcla de reacción; las sustancias insolubles se eliminan por filtración; la capa orgánica se separó; la capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

agua, fueron tratadas con carbón activado, filtradas y fueron concentradas bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo; las sustancias insolubles se filtraron y fueron concentradas bajo presión reducida. El residuo fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:1) y recristalizado desde hexano para producir el compuesto de título (1,37 g).

Punto de fusión: 106-108 °C

Análisis elemental (para $C_9R_{10}N_3Cl$):

Calculado (%): C, 55,25; H; 5,15; N, 21,48; Cl, 18,12

Encontrado (%): C; 55,35; H; 5,10; N; 21,50; Cl; 18,03

Ejemplo de referencia 36A

Producción de isopropil 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carboxilato

2,14 g de ácido 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carboxílico y 5,57 ml de N-etildiisopropilama se disolvieron en 30 ml de N,N-dimetilformamida; se agregó 3,23 ml de ioduro de isopropilo, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 10 horas y a 50 °C por 3 horas. Después de enfriarse, se agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo; el extracto fue lavado con sol. saturada salina y secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. Se

recolectó la fracción deseada y fue concentrada bajo presión reducida para producir 2,21 g del compuesto de título.
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (3H; s); 1,49 (3H; s); 5,33-5,53 (1H; m); 7,52 (1H; d; J=9,6 Hz); 8,19 (1H; d; J=9,6 Hz).

Ejemplo de referencia 37A

Producción de etil éster de N-(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carbonil)-2,2-dimetilglicina

1,52 g de ácido 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-carboxílico y 1,45 ml de N-etildiisopropilamina se suspendieron en 15 ml de N,N-dimetilformamida; se agrega 1,37 g de N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a la temperatura ambiente por 3 horas. A la mezcla de reacción, se agregó 1,41 g de hidrocloruro de etil éster de ácido 2-aminoisobutírico, seguido de agitación a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregó agua, seguida por la extracción con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1); el extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el cristal precipitado se lavó con etil éter, fue recobrado por filtración y secado para producir 1,48 g del compuesto de título. El filtrado se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía en columna de gel de sílice y fue eluído con acetato de etilo. La fracción deseada se recobra y es concentrada bajo presión reducida para producir 450 mg del

compuesto de título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29 (3H; t; J=7,1 Hz); 1,73 (6H; s); 4,26 (2H; q; J=7,2 Hz), 7,52 (1H; d; J=9,4 Hz); 7,94 (1H; brs); 8,16 (1H; d; J=9,4 Hz).

Ejemplo de referencia 38A

Producción de isopropil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato

En 18 ml de isopropanol, se disolvió 995 mg de concentrado ácido sulfúrico; se agregó 1,0 de metil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato, seguido por reflujo térmico por 40 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró bajo presión reducida, neutralizada por adición de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con sol. saturada salina y fue secado con el sulfato de magnesio. El producto seco se concentró bajo presión reducida; el cristal precipitado se recolectó, lavado con hexano y secado para producir 794 mg del compuesto de título. El filtrado se concentró bajo presión reducida; el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice y fue eluído con hexano:acetato de etilo (5:1). La fracción deseada se recolectó y fue secada para producir 215 mg del compuesto de título.

Punto de fusión: 100-101 °C

Análisis elemental (para $C_{13}H_{16}NO_2Cl$):

Calculado (%): C; 55,42; H; 5,72; N; 14,91

Encontrado (%): C; 55,46; H, 5,53; N; 14,94

Ejemplo 133A

Producción de disuccinato de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

En 1 ml de etanol, 0,278 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato sintetizado en el Ejemplo 40A se disolvió, y se agregado a los mismos y es disuelto 0,118 g de ácido succínico, seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo se agregó 0,5 ml de tetrahidrofurano y el residuo se disolvió. Después se realiza la adición de 2 ml de acetato de etilo, los cristales formados fueron recobrados por filtración, lavados con acetato de etilo y secados para producir 0,382 g del compuesto de título.

Punto de fusión 98-101 °C (descompuesto)

Análisis elemental: para $C_{41}H_{53}N_5O_{11} \cdot 1/3CH_3CO_2C_2H_5$

Calculado (%): C; 61,92; H; 6,83; N; 8,53

Encontrado (%): C; 61,54; H; 6,83; N; 8,50

Ejemplo 134A

Producción de citrato de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-

b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato (1:1)

En 8 mL de etanol, 1,667 g del etil 2-[6-[3-[4 -(difenilmetoxi)piperidin]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato sintetizado en el Ejemplo 40A se disolvió, y se agregó 0,631 g de monohidrato de ácido cítrico a los mismos y fue disuelto bajo calentamiento, seguido por la concentración bajo presión reducida. Al residuo se agregó 23 ml del acetato de etilo, y los cristales formados fueron recobrados por filtración y fueron lavados con 12 ml de acetato de etilo. A los cristales se agregó 30 ml de metanol y los cristales se disolvieron bajo calentamiento, seguidos por la concentración bajo presión reducida. Al residuo se agregó 30 mL de etanol y el residuo luego se disolvió. Después del establecimiento, los cristales formados fueron recobrados por filtración, lavados con 10 mL de etanol y secados para producir 2,01 g del compuesto de título.

Punto de fusión 176°C (descompuesto)

Análisis elemental: para $C_{39}H_{49}N_5O_{10}$

Calculado (%): C; 62,64; H; 6,60; N; 9,36

Encontrado (%): C; 62,50; H; 6,56; N; 9,43

Ejemplo 135A

Método para producir dihidrato de ácido 2-[6-[3-[4-difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-il]-2-metilpropiónico

En 600 ml de dimetil sulfóxido se suspendieron 363,6 g (1120 mmol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina, 200,0 g (747 mmol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato y 158,4 g (1490 mmol) de carbonato de sodio, que se calentó luego en un baño de aceite (temperatura del baño 165-170°C) bajo una corriente de gas nitrógeno y se agita por 3,5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente. Se agregaron 2000 mL de acetato de etilo y 2000 ml de agua, seguido por separación en dos capas. La capa orgánica se lavó con 1000 ml de agua dos veces y fue concentrada bajo presión reducida. Al residuo se agregó 1000 ml de etanol y fue concentrado bajo presión reducida para producir 588 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato como material aceitoso en bruto. Este material aceitoso se disolvió en 1400 mL de etanol, y se agregó a los mismos 59,8 g (1490 mmol) de hidróxido de sodio disuelto en 600 ml de agua. La mezcla de reacción era calentada a 60°C (temperatura interior) y agitada por 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 2000 ml de agua y 2000 ml del acetato de etilo, seguido por la separación en dos capas. La capa acuosa se lavó con 1000 ml de acetato de etilo dos veces, y se agregó 2000 ml de etanol a la capa acuosa. Después que la capa acuosa se ajustó a pH 6 por adición de 1000 ml de 1N ácido clorhídrico, los cristales formados fueron recobrados por filtración, lavados

con 800 ml de agua y 800 ml de etanol:agua (1:1), y fueron secados para producir 353,6 g del compuesto de título en bruto. Porcentaje de área de pureza HPLC 97,7%, Rendimiento 82,0%

A 353,6 g del compuesto en bruto de título así obtenido se agregó 1240 mL de etanol, y fue calentado bajo reflujo por 1 hora. La solución se agitó bajo enfriamiento con hielo. Los cristales formados fueron recobrados por filtración, lavados con 930 mL de etanol frío y secado. Los cristales resultantes se suspendieron en 2000 ml de agua y fueron agitados por 1 hora mientras eran calentandos en un baño de agua (temperatura interior 65 - 70°C). Después de enfriarse a temperatura ambiente, los cristales formados eran recobrados por filtración, lavados con 1000 ml de agua y secados para producir 276 g del compuesto de título. Punto de fusión 203-205°C (Los cristales empiezan a ablandarse a 110-120°C y se solidificaron nuevamente.)

Análisis elemental: para $C_{31}H_{37}N_5O_3 \cdot 2H_2O$

Calculado (%): C; 66,05; H; 7,33; N; 12,42

Encontrado (%): C; 66,35; H; 7,29; N; 12,39

Resultado de análisis de difracción de polvo en Rayos X

Distancia D, en Angstrom	Intensidad I/I_0 (%)
6,94	84
12,88	41
13,72	62

15,10	53
17,56	84
18,70	39
19,24	62
20,66	60
21,06	100
21,76	54
26,42	43
28,24	37

Ejemplo 136A

Método para producir ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico (anhidrido)

En 500 ml de etanol, 3,20 g (5,67 mmol) del dihidrato de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo 135A se disolvió bajo calentamiento, seguido por concentración a presión atmosférica hasta el volumen total llegó a ser de 250 ml. Después de establecerse a la temperatura ambiente, los cristales formados eran recobrados por filtración, lavados con etanol y secados para producir 2,67 g del compuesto de título.

Punto de fusión 205-206°C (descompuesto)

Análisis elemental: para $C_{31}H_{37}N_5O_3$

Calculado (%): C; 70,56; H; 7,07; N; 13,27

Encontrado (%): C; 70,42; H; 6,89; N; 13,32

Resultado de análisis de difracción de polvo en Rayos X

Distancia D, Angstrom	Intensidad I/I_0 (%)
3,20	32
3,48	100
11,62	30
15,46	35
16,60	37
17,56	33
18,46	72
19,26	33
20,12	30
20,58	38
23,38	32
23,40	33

Ejemplo 137A

Método para producir dihidrato de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2 - b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

En 10 ml de agua se suspendió 0,250 g del ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b)piridazin-2-il]-2-metilpropiónico (anhidrido) obtenido en el Ejemplo 136A y fue agitado por 3 horas en un baño de agua

(temperatura del baño 80°C). Después de enfriarse a temperatura ambiente, los cristales formados eran recobrados por filtración, se los lavó con agua y secó para producir 0,233 g del compuesto total. El dihidrato ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin)propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropiónico resultante que es idéntico al compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 135A en base a la coincidencia de sus puntos de fusión, valores de nálisis elemental, los datos de análisis de difracción de Rayos X en polvo, etc.

Ejemplo 138A

Producción de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3 -metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

En 25 ml de N-metil-2-pirrolidinona se disolvieron 17,0 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 7,39 g de etil 2-(6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato, y se agitó a 160 °C por 8,5 horas. Después de enfriarse, se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Seguido a la concentración bajo presión reducida, el residuo se sometió a la cromatografía de columna de gel de sílice para ser eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina

(50:5:1). Se recolectó la fracción deseada y fue concentrada para producir 10,4 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato como material aceitoso. En 100 ml de etanol se disolvió este material aceitoso, y 18,3 ml de una solución acuosa de 5N hidróxido de sodio se agregó a los mismos y fue calentada bajo reflujo por 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla era concentrada bajo presión reducida. El residuo era diluído con agua y lavado con diisopropil éter. La capa acuosa se ajustó a pH 5 por adición de 5N de ácido clorhídrico. Los cristales formados fueron recobrados por filtración, recristalizados desde metanol-agua (10:1). y secados para producir 4,09 g del compuesto de título.

Punto de fusión 219-220°C

Análisis elemental: para $C_{32}H_{39}N_5O_3$

Calculado (%): C; 70,95; H; 7,26; N, 12,93

Encontrado (%): C; 70,85; H; 7,00; N; 13,20

Ejemplo Experimental 1A

Efecto reacciones de piel inducidas con histamina en cerdos de guinea

Los cerdos de guinea Hartley macho que pesan cerca de 500 g fueron usados. Después de afeitar el pelo dorsal bajo anestesia con éter, se administró 1 ml de una solución pontamina 2,5% azul cielo que se inyectó por vía intravenosa, y luego 0,1

ml de histamina a 3 μg/ml se inyectó intradermalmente en 2 sitios (izquierdo y derecho) en el dorso. Treinta minutos después de la inyección de histamina, los animales se sacrificaron por sangrando y se extrajo la piel. Los dos diámetros perpendiculares (en mm) de cada mancha azul sobre el interior de la piel se midieron y multiplicaron; se tomó el promedio para los dos productos como el índice de permeabilidad microvascular. Los compuestos de prueba se suspendieron en una solución al 5% de goma arábiga y se administraron oralmente en un volumen de 0,2 ml/100 g de peso de cuerpo 1 hora antes de la administración de histamina. Los animales en el grupo de control recibieron el mismo volumen de una solución al 5% de goma arábiga. La relación de supresión de la muestra para la reacción de título se calculó usando la Ecuación 1.

Ecuación 1

Inhibición (%) de reacciones de piel inducidas por histamina = 100 X (1 - índice de permeabilidad vascular en la presencia de droga/índice de permeabilidad vascular en grupo control)

Los resultados se indican en la Tabla 1.

Tabla 1 Efecto sobre reacciones de piel inducidas por histamina

Compuesto	Inhibición (%) de las reacciones de piel inducidas por histamina, 3 mg/kg de administración oral
Ejemplo 6A	91
Ejemplo 12A	91
Ejemplo 18A	91
Ejemplo 20A	92
Ejemplo 21A	91
Ejemplo 37A	92
Ejemplo 41A	92
Ejemplo 45A	91
Ejemplo 13A	91

Ejemplo Experimental 2A

1) Preparación de cerdo guinea eosinófilo

A cerdos de guinea Hartley macho, es administrado intraperitonealmente 2 ml de suero equino (Bio-Whittaker, Inc.) una vez semanal por 8 semanas consecutivas. A 48 horas después de la administración final, 75 ml de suero fisiológico salino era inyectado intraperitonealmente, después que la sol. salina era recuperada y centrifugada a 400 X g por 5 minutos. El sedimento resultante se suspendió en 5 ml de solución Percoll (densidad (d) = 1,07) y se forma en capas en la mas alta de las múltiples capas de diferentes densidades de solución Percoll (densidad (d) = 1,112, 5 ml; d = 1,095, 10 ml; d = 1,090, 10 ml;

d = 1,085, 5 ml), seguido por centrifugación a 1.000 X g por 25 minutos (20° C). La capa de célula formada en la interfase entre densidades 1,112 y 1,095 se recolectó. Loss eritrocitos presentes en el sedimento de célula recolectado eran eliminados por tratamiento hipotónico (suspensión en agua por 30 segundos).

El sedimento de célula se lavó 3 veces con la solución Hanks que contiene 10 mM Hepes (Dojin Kagaku) (Hanks-Hepes) y se suspendió en una solución Hanks-Hepes conteniendo 2% de suero de albúmina humana (Wako Pure Chemicla Industry o Sigma) (Hamks-Hepes-HSA) a una concentración final de 5,56 X 10^6 células/ml. La pureza de eosinófilo era de 90%, la viabilidad es de 98%.

2) Determinación de supresión de reacción quimiotáctica

A una plata petri de 24 hediduras, que sirve como una cámara inferior, 600 µl de solución Hanks-Hepes-HSA conteniendo LTB4 (concentración final 10^{-8} M, Cascade Biochemical Ltd.), se transfirió, seguido por incubación a 37 °C por 30 minutos en una incubadora de dióxido de carbono. Separadamente, 200 µl de suspensión eosinófila (5 X 10^6 células/ml), anterioramente incubadas a 37 °C por 15 minutos, se agregaaron a "Chemotaxicell" (membrana de policarbonato, tamaño de poro 3 µm, espesor 10 µm), que sirve como una cámara superior, después que la cámara superior es unida a la placa petri de 24 hendiduras. Después de 2 horas de reacción en CO_2 en incubadora, el "Chemotaxicell" se extrajo; 60 µl de una solución al 2% (p/v)

de EDTA en sol. fisiológica salina se agregó al líquido en la cámara inferior. Después que la mezcla se enfrió sobre el hielo, las células que emigran a la cámara inferior se contaron usando un contador de célula sanguínea [Contadr Coulter (nombre comercial)]. La droga de prueba, disuelta en N,N-dimetil formamida (DMF), se agregó a ambas cámaras superior e inferior a una concentración final de 10^{-5} M.

Ecuación 2

Régimen de supresión de reacción quimiotáctica = [1 - (número de células que emigran en la presencia de droga/número de células que emigran en ausencia de droga)] X 100

régimen de supresión de la reacción quimiotáctica inducida por LTB_4 por sustancias de prueba (1 X 10^{-5} M) se calcularon usando la ecuación precedente. Los resultados se ilustran en la Tabla 2.

Tabla 2 Acción sobre Reacción quimiotáctica inducida por LTB_4 en el cerdo de guinea eosinófilo

Compuesto	Régimen de supresión (%)
Ejemplo 2A	54
Ejemplo 6A	64
Ejemplo 20A	61
Ejemplo 34A	50
Ejemplo 35A	52
Ejemplo 36A	64
Ejemplo 47A	54
Ejemplo 51A	80
Ejemplo 59A	54
Ejemplo 61A	50
Ejemplo 62A	52

Ejemplo de preparación 1A

(1)	Compuesto de ejemplo 6A	10,0 mg
(2)	Lactosa	60,0 mg
(3)	Almidón de maíz	35,0 mg
(4)	Gelatina	3,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	2,0 mg

Una mezcla de 10,0 mg del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 6A, 60,0 mg de lactosa y 35,0 mg de almidón de maíz se granuló mediante un cedazo de malla de 1 mm, usando 0,03 ml de una solución al 10% acuosa de gelatina (conteniendo 3,0 mg de gelatina), después que se secó a 40 °C y se filtró nuevamente. Los gránulos resultantes se mezclaron con 2,0 mg de estearato

de magnesio, seguido por compresión. Los núcleos de tabletas resultantes se revistieron con un recubrimiento de azúcar. usando una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las tabletas revestidas se pulieron con cera de abejas para producir tabletas revestidas terminadas.

Ejemplo de preparación 2A

(1) Compuesto de Ejemplo 6A	10,0 mg
(2) Lactosa	70,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Almidón soluble	7,0 mg
(5) Estearato de magnesio	3,0 mg

10,0 mg del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 6A y 3,0 mg del estearato de magnesio se mezclaron y fueron granulados, usando 0,07 ml de una solución acuosa de almidón soluble (conteniendo 7,0 mg de almidón soluble). Los gránulos resultantes fueron secados y mezclados con 70,0 mg de lactosa y 50,0 mg de almidón de maíz, seguido por compresión, para producir tabletas.

Ejemplo de preparación 3A

(1) Compuesto de Ejemplo 6A	5,0 mg
(2) Cloruro de sodio	20,0 mg

(3) Agua destilada se agregó para alcanzar una cantidad total de 2 ml.

5,0 mg del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 6A y 20,0 mg del cloruro de sodio se disolvieron en agua destilada, y se diluyó con agua para alcanzar una cantidad total de 2,0 ml. La solución resultante se filtró y fue envasada asépticamente en una ampolla de 2 ml, que se esterilizó y fue sellada para producir una solución para inyección.

Ejemplo de preparación 4A

(1)	Compuesto de Ejemplo 135A	10,0 mg
(2)	Lactosa	60,0 mg
(3)	Almidón de maíz	35,0 mg
(4)	Gelatina	3,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	2,0 mg

Una mezcla de 10,0 mg del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 135A, 60,0 mg de lactosa y 35,0 mg de almidón de maíz se granuló a través de un cedazo de malla de 1 mm, usando 0,03 ml de una solución al 10% acuosa de gelatina (conteniendo 3,0 mg de gelatina), después de que se secó a 40 °C y se filtraron nuevamente. Los gránulos resultantes se mezclaron con 2,0 mg de estearato de magnesio, seguido por compresión. Las tabletas núcleo resultantes se revistieron con un recubrimiento de azúcar, usando un suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las tabletas revestidas se pulieron con cera de abeja para producir tabletas revestidas terminadas.

Ejemplo de preparación 5A

(1)	Compuesto de Ejemplo 135A	10,0 mg
(2)	Lactosa	70,0 mg
(3)	Almidón de maíz	50,0 mg
(4)	Almidón soluble	7,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	3,0 mg

10,0 mg del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 135A y 3,0 mg del estearato de magnesio se mezclaron y fueron granulados, usando 0,07 ml de una solución acuosa de almidón soluble (que contiene 7,0 ml de almidón soluble). Los gránulos resultantes se secaron y fueron mezclados con 70,0 ml de lactosa y 50,0 ml de almidón de maíz, seguidos por compresión, para producir las tabletas.

Ejemplo de preparación 6A

(1)	Compuesto de Ejemplo 138A	10,0 mg
(2)	Lactosa	60,0 mg
(3)	Almidón de maíz	35,0 mg
(4)	Gelatina	3,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	2,0 mg

Una mezcla de 10,0 mg del compuesto obtenido en Ejemplo 138A, 60,0 mg de lactosa y 35,0 mg de almidón de maíz se granuló mediante un cedazo de malla de 1 mm, usando 0,03 ml de una solución acuosa al 10% de gelatina (conteniendo 3,0 mg de la gelatina), después de que se secó a 40° C y nuevamente se

filtró. Los gránulos resultantes se mezclaron con 2,0 mg de estearato de magnesio, seguido por compresión. El núcleo resultante de las tabletas fue recubierto de azúcar, usando una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las tabletas revestidas se pulieron con cera de abejas para producir las tabletas revestidas terminadas.

Ejemplo de preparación 7A

(1)	Compuesto de Ejemplo 138A	10,0 mg
(2)	Lactosa	70,0 mg
(3)	Almidón de maíz	50,0 mg
(4)	Almidón soluble	7,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	3,0 mg

Fueron mezclados y granulados 10,0 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 138A y 3,0 mg de estearato de magnesio, usando 0,07 ml de una solución acuosa de almidón soluble (conteniendo 7,0 mg de almidón soluble). Los gránulos resultantes se secaron y fueron mezclaron con 70,0 mg de lactosa y 50,0 mg de almidón de maíz, seguido por compresión para producir las tabletas resultantes.

Ejemplo de preparación 8A

Después de mezclar uniformemente 1500 g del compuesto revelado en el Ejemplo 135A, 2025 g de lactosa y 556,5 g de almidón de maíz en un granulador de lecho de fluidizado (FD-5 S, POWREX CO.), la mezcla fue granulada rociando una solución acuosa de 126 g de hidroxipropilcelulosa en el granulador, y

luego secado en el granulador granulación de lecho fluidizado. Los gránulos secadoos fueron molidos usando molido de potencia con una pantalla punzante de 1,5 mm de diámetro para formar gránulos uniformes. Se toman 3927 g de los gránulos molidos y 210 g de croscarmelosa de sodio y 63 g de estearato de magnesio son agregados a los mismos. Estos se mezclaron en un mezclador Tumbler para proveer gránulos para formación de tabletas. Los gránulos fueron formados en tabletas mediante la utilización de una máquina equipada con un punzón de 6,5 mm de diámetro para proveer núcleo de tabletas cada uno con un peso de 300 mg. Los núcleos de tabletas resultantes fueron rociados, en una máquina de recubrimineto "Doria", con un líquido preparado por disolver hidroximetilcelulosa 2910 (TC-5) y macrogol 6000 y dispersando óxido de titanio y óxido férrico para proveer aproximadamente 13500 tabletas recubiertas con película de la siguiente fórmula que contienen 100 mg por tableta.

Fórmula de tableta:

Composición	Cantidad (mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 135A	100,0
(2) Lactosa	135,0
(3) Almicón de maíz	37,1
(4) Croscarmelosa de sodio	15,0
(5) Hidroxipropilcelulosa	8,4
(6) Estearato de Magnesio	4,5
Total (Núcleo de tableta)	300,0

Fórmula de tabletas recubiertas son película:

(1) Núcleo de tableta	300,0
(Ingredientes de película)	
(2) Hidroxipropil-metilcelulosa 2910	7,485
(3) Macrogol 6000	1,5
(4) Oxido de titanio	1,0
(5) Oxido férrico	0,015
Total	310,0

Preparación Ejemplo 9A

Aproximadamente 13500 tabletas recubiertas con película de la siguiente fórmula conteniendo 25 mg del compuesto que se describe en el ejemplo 135A por tableta fueron preparadas de acuerdo con el método descripto en el Ejemplo de preparación 8A.

Fórmula de tableta:

Composición	Cantidad (mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 135A	25,0
(2) lactosa	210,0
(3) Almidón de maíz	37,1
(4) Croscarmelosa de sodio	15,0
(5) Hidroxipropilcelulosa	8,4
(6) Estearato de Magnesio	4,5
Total (núcleo de tableta)	300,0

Fórmula de tableta recubierta con película:

(1) Tableta Rasa	300,0
(Ingredientes de película)	

(2) Hidroxipropilcelulosa 2910	7,485
(3) Macrogol 6000	1,5
(4) Oxido de Titanio	1,0
(5) Oxido férrico	0,015
Total	310,0

Ejemplo de preparación 10A

Fueron preparados aproximadamente 13500 tabletas recubiertas con película de la siguiente fórmula que contiene 5 mg del compuesto descripto en Ejemplo 135A por tableta según el método descripto en el Ejemplo de preparación 8A.

Fórmula de tableta:

Composición	Cantidad (mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 135A	5,0
(2) Lactosa	230,0
(3) Almidón de Maíz	37,1
(4) Croscarmelosa de sodio	15,0
(5) Hidroxipropilcelulosa	8,4
(6) Estearato de Magnesio	4,5
Total (núcleos de tableta)	300,0

Fórmula de película de tableta :

(1) Núcloeo de tableta		300,0
(Ingredientes de película)		
(2) Hidroxipropilmetilcelulosa 2910		7,485
(3) Macrogol 6000		1,5
(4) Oxido de Titanio		1,0

(5) Oxido férrico	0,015
Total	310,0

Ejemplo de preparación 11A

Fueron preparadas aproximadamente 13500 tabletas de película de la siguiente formulación que contiene 1 mg del compuesto fue revelado en Ejemplo 135A por tableta de acuerdo con el método dado en la Preparación del Ejemplo 8A.

Fórmula de la tableta:

Composición	Cantidades (mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 135A	1,0
(2) Lactosa	234,0
(3) Almidón de maíz	37,1
(4) Croscarmelosa de sodio	15,0
(5) Hidroxipropilmetilcelulosa	8,4
(6) Estearato de Magnesio	4,5
Total (núcleo de tableta)	300,0

Fórmula de tableta recubierta con película:

(1) Núcleo de tableta	300,0
(Ingredientes de película)	
(2) Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	7,485
(3) Macrogol 6000	1,5
(4) Oxido de titanio	1,0
(5) Oxido férrico	0,015
Total	310,0

Ejemplo de preparación 12A

Vaselina blanca	40 g
Cetanol	10 g
Cera de abeja blanqueada	5 g
Sorbitan sesquioleato	5 g
Lauromocrogold	0,5 g
Metil para-hidroxibenzoato	0,1 g
Propil para-hidroxibenzoato	0,1 g
Agua purificada	Cantidad adecuada

Una pomada de absorción normal (100 g) de la formulación precedente se calentó a 70°C por adelantado, y a su solución se agregó a una solución preparada para disolver por calentamiento 1 g del compuesto preparado en el Ejemplo 135A en 20 ml de metanol. Después de calentar y mezclar a esta temperatura durante 10 minutos, el metanol restante fue eliminado y el residuo fue enfriado a temperatura ambiente para proveer una pomada de absorción.

[Ejemplo B: Compuesto (I')]

Ejemplo de Referencia 1B

La producción de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato

Método A

Etapa A: Etil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato

Fueron suspendidos 11,2 g de 3-amino-6-cloropiridazina en 150 ml de etanol, se agregó 28,6 g de etil 4-cloroacetoacetato

a los mismos y fue calentado bajo reflujo por 24 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue ajustado a pH 7 por adición de una solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso y fue extraída con acetato etilo. El extracto fue lavado con una solución salina y secado sobre el sulfato de magnesio. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo fue sometido a cromatografía de gel de sílice para ser eluído con el hexano:acetato de etilo (2:3). La fracción deseada fue recolectada para proveer 12,7 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=7 Hz), 3,89 (2H, s), 4,23 (2H, q, J=7 Hz), 7,05, 7,85 (cada 1H, d, J=9 Hz), 7,95 (1H, s)

Etapa B:

En 50 ml de N,N-dimetilformamida se disolvió 6,8 g de etil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato. Mientras se agitaba en agua helada, se agregó 2,46 g del hidruro de sodio disperso en aceite mineral al 60% en porciones pequeñas, y entonces la mezcla se llevó a temperatura ambiente y fue agitada durante 30 minutos. Fue agregado a la mezcla 4,36 m de iduro de metilo mientras se enfriaba en agua helada, y luego fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió a la mezcla agua helada, y luego fue extraída con acetato de etilo. El extracto fue lavado con una solución salina, secado sobre sulfato de magnesio, y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía de gel de sílice para ser

eluído con hexano:acetato de etilo (2:1). La fracción deseada fue recolectada y concentrada para proveer 4,06 g del compuesto de título.

Punto de fusión 64-65°C

Análisis elemental: para $C_{12}H_{14}N_3O_2Cl$

Calculado (%): C, 53,84; H, 5,27; N, 15,70

Encontrado (%): C, 53,55; H. 5,16; N, 15,80

Método B

El compuesto de título también puede ser sintetizado por el siguiente método.

Una suspensión de 3-amino-6-cloropiridazina (80,0 g), etil 4-bromo-2,2-dimetil-3-oxobutanato (201 g) y hidrogenfosfato disódico (131 g) en etanol (300 ml) fueron calentados bajo reflujo durante 8 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (300 ml) y fue extraída dos veces con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (600 ml) dos veces y con una solución saturada de cloruro de sodio acuoso (300 ml), se secó sobre el sulfato de magnesio, fue tratada con carbono activo, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. Al residuo se agrega diisopropil éter (200 ml), y la mezcla resultante se filtró para eliminar el material insoluble y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 100:1, 2:1 y luego 1:1), y se cristalizó desde hexano para proveer el compuesto del título (99,3 g).

Ejemplo 1B

Método para producir etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

Se calentó una mezcla de 12,12 9 (37,4 mmol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina, 10,0 g (37,4 mmol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato y 3,94 g (37,4 mmol) de carbonato de sodio a 192 - 195°C y fue agitado por 3,5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, fue agregado y disuelto 100 ml de acetato de etilo, y luego lavado con 100 ml y 50 ml de agua. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía en gel de sílice y fué eluído con el acetato de etilo:metanol:trietil amina (100:5:1). La fracción deseada fue recolectada y concentrada para proveer 10,22 g del compuesto del título en en bruto. El porcentaje del área de pureza HPLC es de 90,9%, Rendimiento 44,7%.

Ejemplo 2B

Método para producir etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

En 13,4 ml de N-metil-2-pirrolidinona fueron disueltos en 6,49 g (20 mmol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 2,68 g (10,0 mmol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato. Se calentó a 191 - 195°C bajo

atmósfera de nitrógeno y fue agitado por 4,5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, fueron agregados 20 ml de agua y 1,01 g (12 mmol) de carbonato de sodio hidrógenado y extraídos dos veces con 30 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó con 20 ml de agua tres veces y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para ser eluído con acetato de etilo:metanol:trietilamina (100:5:1). La fracción deseada fue recolectada y concentrada para proveer 5,14 g compuesto del título en bruto. Pureza 83%. Rendimiento 77%, determinado desde los valores integrales de RMN de protón.

Ejemplo 3B

Método para producir etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

En 120 ml de dimetil sulfóxido se suspendieron 54,54 g (168 mmol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina, 30,00 g (112,2 mmol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato y 11,82 g (112,2 mmol) de carbonato de sodio, se calentó a 160°C y se agitó durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregaron 300 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua y se separaron en dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con 150 ml de agua y fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a

cromatografía de alúmina para ser eluído con acetato de etilo. La fracción deseada fue recolectada y concentrada para proveer 75,96 g del compuesto del título en bruto. El porcentaje del área de pureza HPLC fue de 70,5%. Rendimiento 85%.

Ejemplo 4B

Método para producir dihidrato de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico.

En 300 ml de dimetil sulfóxido se suspendieron 181,8 g (560 mmol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropaneamina, 100,0 g (374 mmol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato y 79,18 g (747 mmol) de carbonato de sodio, el cual se calentó luego a 160°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó por 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron 1000 ml del acetato de etilo y 1000 ml de agua, seguido por la separación en dos de capas. La capa orgánica se lavó con 500 ml de agua dos veces y fue concentrado bajo presión reducida. Se agregó al residuo 500 ml de etanol y fue concentrado bajo presión reducida que dio un rendimiento de 293,3 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino[imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato como un material aceitoso (porcentaje área de pureza HPLC 58,3%). Este material aceitoso se disolvió en 700 ml de etanol, y se agregó a los mismos 29,88 g de hidróxido de sodio disuelto en 300

ml de agua. La solución de reacción fue calentada a 60°C y agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 1000 ml de agua y 1000 ml de acetato de etilo, seguido por separación en dos capas. La capa acuosa se lavó con 500 ml del acetato de etilo dos veces, y se agregó 1000 ml de etanol a la capa acuosa. Después se ajustó la capa acuosa a más de pH 6 por la adición de 500 ml de ácido clorhídrico 1N, los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con 400 ml de agua y 400 ml de etanol:agua (1:1), y secados para dar 137.8 g del compuesto del título. El porcentaje de área de pureza HPLC fue de 92.5%. Rendimiento 60.6%.

Punto de fusión 203 - 205°C (Los cristales se ablandan a 110 - 120°C y se solidificaron nuevamente).

Análisis elemental: para $C_{31}H_{37}N_5O_3 \cdot 2H_2O$

Calculado (%): C, 66,05; H, 7,33; N, 12,42

Encontrado (%): C, 66,06; H, 7,35; N, 12,46

Ejemplo 5B

Método para producir dihidrato ácido de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

En 30 ml de dimetil sulfóxido se suspendieron 18,18 g (56 mmol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamida, 10,00 g (37,4 mmol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato y 7,92g (74,7 mmol) de carbonato de sodio, que

luego se calentó a 130°C bajo atmósfera de nitrógeno y fue agitado por 9 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregaron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, seguido por la separación en dos capas. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua dos veces y fue concentrado bajo presión reducida. Al residuo se agregó 50 ml de etanol y fue concentrado bajo presión reducida para producir 30,3 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato como un material aceitoso (porcentaje de área de pureza HPLC de 58,3%). Este material aceitoso se disolvió en 70 ml de etanol, y se agregó 2,99 g de hidróxido sodio disuelto en 30 ml de agua al mismo. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 100 ml de agua y 100 ml del acetato de etilo, seguido por la separación en dos de capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de acetato de etilo dos veces, y 100 ml de etanol se agregó a la capa acuosa. Después que la capa acuosa se ajustó a pH 6 por adición de 50 ml de 1N ácido clorhídrico, los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con 40 ml de agua y 40 ml de etanol:agua (1:1), y secados para dar 15,56 g del compuesto del título. El porcentaje de área de pureza HPLC fue de 98,0%. Rendimiento 72,3%

Punto de fusión 203-205°C (Los cristales se ablandaron a 110 - 120°C y solidificaron nuevamente).

Ejemplo 6B

Método para producir dihidrato de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidinolpropilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico.

En 300 ml de dimetil sulfóxido se suspendieron 181,8 g (560 mmol) de etil 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropaneamina, 100,0 g (374 mmol) de 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato y 79,18 g (747 mmol) de carbonato de sodio, que luego se calentó a 110°C mientras se burbujeaba gas nitrógeno y fue agitado durante 24 horas. Después enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 1000 ml de acetato de etilo y 1000 ml de agua, seguidos por separación en dos capas. La capa orgánica se lavó con 500 ml de agua dos veces y fue concentrada bajo presión reducida. Al residuo fue agregado 500 ml de etanol y fue concentrado bajo presión reducida para producir 294,6 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il-2-metilpropionato en bruto como un material aceitoso (porcentaje área de pureza RPLC 76,6%). Este material aceitoso se disolvió en 700 ml de etanol, y se agregó 29,88 g de hidróxido de sodio disuelto en 300 ml de agua al mismo. La solución de reacción se calentó a 60°C y fue agitada durante 1 hora. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 1000 ml de agua y 1000 ml de acetato de etilo, seguido por la separación en dos capas. La capa acuosa se lavó con 500 ml de acetato de etilo dos veces, y

se agregó 1000 ml de etanol a la capa acuosa. La capa acuosa fue ajustada sobre pH 6 por la adición de 500 ml de ácido clorhídrico 1N y fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 10°C durante 1 hora. Los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con 400 ml de agua y 400 ml de etanol:agua (1:1), y secados para producir 159,5 g del compuesto del título. El porcentaje de área de pureza HPLC fue de 98,0%. Rendimiento 74,1%.

Ejemplo 7B

Un método para producir dihidrato ácido de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]-propilamino]imidazo-[1,2-b)piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

Fueron suspendidos en 24 l de dimetil sulfóxido, 14,5 kg (44,68 mol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropaneamina, 8,0 kg (29,88 mol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato, 6,3 kg (59,43 mol) de carbonato de sodio y 300 g (2,92 mol) de bromuro de sodio, que fueron luego calentados a 145 ± 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno y agitados por 7 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregaron 80 l de acetato de etilo y 80 l de agua, seguidos por la separación en dos capas. La capa orgánica se lavó con 40 l de agua dos veces y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó 60 l de etanol y se concentró hasta que el volumen total llegue a ser 40 l bajo presión reducida dio como producto una solución

de etil 2-(6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino] propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato en bruto en el etanol. A la solución de etanol se agregó 2,4 kg de hidróxido sodio disuelto en 8 l de agua. La mezcla de reacción se calentó a 60 ± 5°C y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 30 ± 5°C y se ajustó a pH 10 o menos debido a la adición de 13 l de 3N ácido clorhídrico, seguido por la adición de 56 l de acetato de etilo. La mezcla fue ajustada a pH 6-7 por la adición de 13 l de ácido clorhídrico 3N y se agregó 6 l de agua a la misma. Los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con 40 l de una mezcla de solventes agua:etanol:acetato de etilo (1:1:1), y son secados para producir 13,5 kg del compuesto del título. El porcentaje de área de pureza HPLC fue de 98,0%. Rendimiento de 80,1%. Punto de fusión 203-205°C (Los cristales se ablandaron a 110-120°C y se solidificaron nuevamente).

[Ejemplo C:Compuesto (I''), Compuesto (Ia), Compuesto (Ib)]

Ejemplo de Referencia 1C

Producción de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato.

Método A

Etapa A: Etil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato

Después de suspender 11,2 g de 3-amino-6-cloropiridazina en 150 ml de etanol, se agregó 28,6 g de etil 4-cloroacetoacetato

al mismo y fue calentado bajo reflujo por 24 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue ajustado a pH 7 por adición de una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con una solución de cloruro de sodio y fue secado sobre el sulfato de magnesio. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice y fue eluído con el hexano:acetato de etilo (2:3). La fracción deseada fue recolectada para proveer 12,7 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=7 Hz). 3,89 (2H, s), 4,23 (2H, q, J=7 Hz), 7,05, 7,85 (cada 1H, d, J=9 Hz); 7,95 (1H, 5)

Etapa B:

En 50 ml de N,N-dimetilformamida se disolvió 6,8 g de etil 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-acetato. Mientras era agitado en agua helada, se agregó en porciones pequeñas 2,46 g de hidruro de sodio en dispersión en aceite mineral al 60%, y entonces la mezcla se llevó a temperatura ambiente y fue agitada durante 30 minutos. A la mezcla se agregó 4,36 ml de ioduro de metilo mientras se enfriaba a temperatura ambiente, y entonces fue agitado a dicha temperatura durante 2 horas. A la mezcla se vertió agua helada, y luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina, fue secado sobre sulfato de magnesio, y concentrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para ser

eluído con hexano:acetato de etilo (2:1). La fracción deseada fue recolectada y concentrada para proveer 4,06 g del compuesto del título.

Punto de fusión 64-65°C

Análisis elemental: para $C_{12}H_{14}N_3O_2Cl$

Calculado (%): C, 53,84 H, 5,27; N, 15,70

Encontrado (%): C, 53,85 H, 5,16; N, 15,80

Método B

El compuesto del título puede también ser sintetizado por el siguiente método.

Una suspensión de 3-amino-6-cloropiridazina (80,0 g), etil 4-bromo-2,2-dimetil-3-oxobutanato (201 g) e hidrogenfosfato disódico (131 g) en etanol (300 ml) fue calentado bajo reflujo por 8 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (300 ml) y fue extraída dos veces con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (600 ml) dos veces y con una solución saturada de cloruro de sodio acuoso (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, fue tratado con carbono activo, filtrado, y concentrado bajo presión reducida. Al residuo fue agregado diisopropil éter (200 ml), y la mezcla resultante se filtró para eliminar el material insoluble y se concentró bajo la presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 100:1, 2:1 y luego 1:1), y cristalizado desde hexano para proveer el compuesto del título (99,3 g).

Ejemplo de referencia 2C

Método para producir difumarato de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo [1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

Se agitaron 4,2 g de 4-difenilmetoxi)-1-piperidinepropanamina y 1,76 g de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato a 192-200°C por 3,5 horas. Después de enfriarse, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio a los mismos y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía en gel de sílice para ser eluído con el acetato de etilo:metanol:trietil amina (100:5:1). La fracción deseada fue recolectada y disuelta en 16 ml de acetato de etilo, y se agregó una solución preparada a los mismos para disolver 867 mg de ácido fumárico en 16 ml de metanol, seguido por concentración. Se agregó al residuo acetona y los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con acetona y secados para proveer 2,30 g del compuesto del título.

Punto de fusión 126-128°C

Análisis elemental: para $C_{41}H_{49}N_5O_{11}$

Calculado (%): C, 62,50; H, 6,27; N, 8,89

Encontrado (%): C, 62,28; H, 6,15; N, 8,97

Ejemplo de referencia 3C

Método para producir ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propila]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico (anhidrido)

En 500 ml de etanol, 3,20 g (5,67 mmol) del dihidrato ácido de 2-[6-[3-4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo 3C se disolvió bajo calentamiento, seguido por concentración bajo presión atmosférica hasta que el volumen total llegó a ser de 250 ml. Después de permanecer en reposo a temperatura ambiente, los cristales formados fueron recolectados por filtración, fueron lavados con etanol y secados para producir 2,67 g del compuesto del título.

Punto de fusión 205 -206°C (descompuesto)

Análisis elemental: para $C_{31}H_{37}NO_3$

Calculado (%): C, 70,56; H, 7,07; N, 13,27

Encontrada (%): C, 70,42; H, 6,89; N, 13,32

Resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo

Distancia D, en Angstrom	Intensidad I/I_0 (%)
3,20	32
3,48	100
11,62	30
15,46	35
16,60	37
17,56	33

18,46	72
19,26	33
20,12	30
20,58	38
23,38	32
23,40	33

Ejemplo 1C

Producción de disuccinato de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2- b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

En 1 ml de etanol se disolvieron 0,278 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidin]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato sintetizado en el Ejemplo de referencia 2C, y se agrega 0,118 g de ácido succínico y se disuelve a los mismos, seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo fue agregado 5 ml de tetrahidrofurano y el residuo fue disuelto. Después de la adición de 2 ml de acetato de etilo, los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con acetato de etilo y secados para dar 0,382 g del compuesto del título.

Punto de fusión 98-101°C (descompuesto)

Análisis elemental: para $C_{41}H_{53}N_5O_{11} \cdot 1/3CH_3CO_2C_2H_5$

Calculado (%): C, 61,92 H, 6,83; N, 8,53

Encontrado (%): C, 61,54 H, 6,83; N, 8,50

Ejemplo 2C

Producción de citrato de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi) piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato (1:1)

En 8 ml de etanol, se disolvió 1,667 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)-piperidino]propilamino] imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2C, y se agregó 0,631 g de monohidrato de ácido cítrico al mismo y fue disuelto bajo calentamiento, seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo se agregó 23 ml de acetato de etilo, y los cristales formados eran recolectados por filtración y lavados con 12 ml de acetato de etilo. Se agregó a los cristales 30 ml de metanol y los cristales fueron disueltos bajo calentamiento, seguido por la concentración bajo presión reducida. Al residuo se agregó 30 ml de etanol y el residuo fue luego disuelto. Después de reposo, los cristales formados eran recolectados por filtración, lavados con 10 ml de etanol y secados para dar 2,007 g del compuesto del título.

Punto de fusión 176°C (descompuesto)

Análisis elemental: para $C_{39}H_{49}N_5O_{10}$

Calculado (%): C, 62,64; H, 6,60; N, 9,36

Encontrado (%): C, 62,50; H, 6,56; N, 9,43

Ejemplo 3C

Método para producir dihidrato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)-piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato

En 600 ml de dimetil sulfóxido se suspendieron 363,6 g (1120 mmol) de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinepropanamina, 200,0 g (747 mmol) de etil 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)-2-metilpropionato y 158,4 g (1490 mmol) de carbonato de sodio que se calentó luego en un baño de aceite (temperatura de baño 165-170°C) bajo un chorro de nitrógeno gaseoso y agitado por 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 2000 ml de acetato de etilo y 2000 ml de agua, seguido por la separación en dos de capas. La capa orgánica se lavó con 1000 ml de agua dos veces y fue concentrada bajo presión reducida. Al residuo se agregó 1000 ml de etanol y se concentró bajo presión reducida para producir 588 g de etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato en bruto como un material aceitoso. Este material aceitoso se disolvió en 1400 ml de etanol, y se agregó 59,8 g (1490 mmol) de sodio hidróxido en 600 mml de agua a los mismos. La mezcla de reacción fue calentada 60°C (temperatura interna) y fue agitada por 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 2000 ml de agua y 2000 ml de acetato de etilo, seguido por la separación en dos capas. La capa acuosa se lavó con 1000

ml de acetato de etilo dos veces, y se agregó 2000 ml de etanol a la capa acuosa. Después se ajustó la capa acuosa sobre pH 6 por la adición de 1000 mml de ácido clorhídrico 1N, los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con 800 ml de agua y 800 ml de etanol:agua (1:1), y secados para producir 353,6 g del compuesto del título en bruto. Porcentaje de área de pureza HPLC 97,7%. Rendimiento 82,0%.

A 353,6 g del compuesto del título en bruto así obtenido se agregó 1240 ml de etanol, y fue calentado bajo reflujo por 1 hora. La solución se agitó bajo agua helada. Los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con 930 ml de etanol frío y secados. Los cristales resultantes se suspendieron en 2000 ml de agua y fueron agitados durante 1 hora y calentados en un baño de agua (temperatura interior 65-70°C). Después de enfriarse a temperatura ambiente, los cristales formados eran recolectados por filtración, lavados con 1000 ml de agua y secados para producir 276 g del compuesto del título. Punto de fusión 203-205°C (Los cristales se ablandan a 110 - 120°C y se solidificaron nuevamente.)

Análisis elemental: para $C_{31}H_{37}N_5O_3 \cdot 2H_2O$

Calculado (%): C, 66,05; H, 7,33 N, 12,42

Encontrado (%): C, 66,35; H, 7,29; N, 12,39

Resultado de análisis difracción de Rayos-X en polvo

Distancia, en Angstrom	Intensidad I/I_0 (%)
6,94	84

12,88	41
13,72	62
15,10	53
17,56	84
18,70	39
19,24	62
20,66	60
21,06	100
21,76	54
26,42	43
28,24	37

Ejemplo 4C

Método para producir dihidrato del ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico.

En 10 ml de agua se suspenden 0,250 g de (anhidrido) ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3C y fue agitado por 3 horas en un baño de agua (temperatura del baño 80°C). Después de enfriarse a la temperatura ambiente, los cristales formados fueron recolectados por filtración, lavados con agua y secados para producir 0,233 g del compuesto total. El dihidrato del ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-

b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico resultante fue idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 3C en base a la coincidencia de sus puntos de fusión, valores de análisis elemental, resultado de análisis de difracción de Rayos-X en polvo, etc.

Ejemplo 5C

Producción de ácido 2-[6-[3-4-(difenilmetoxi)-piperidino] propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico

En 25 ml de N-metil-2-pirrolidinona se disolvieron 17,0 g de 4-(difenilmetoxi)-1-piperidinpropanamina y 7,39 g de etil 2-(6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato, y se agitó a 160 °C por 8,5 horas. Después de enfriarse, se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato magnesio. Siguiente a la concentración bajo presión reducida, se sometió el residuo a la columna de cromatografía en gel de sílice para eluirlo con acetato de etilo:metanol:trietilamina (50:5:1). La fracción deseada fue recolectada y concentrada para producir 10,4 g de etil 2-[6-[3-[4-difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato como un material aceitoso. Se disolvió en 100 ml de etanol este material aceitoso, y se agregó 18,3 ml de un solución de 5N hidróxido de sodio acuosa a la misma y fue calentada bajo reflujo por 2 horas.

Después de enfriarse, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua y lavado con diisopropil éter. La capa acuosa se ajustó a pH 5 por adición de 5N ácido clorhídrico. Los cristales formados fueron recolectados por filtración, recristalizados desde metanol-agua (10:1), y secados para producir 4,09 g del compuesto del título.

Punto de fusión 219-220°C

Análisis elemental: para $C_{32}H_{39}N_5O_3$

Calculado (%): C, 70,95; H, 7,26; N, 12,93

Encontrado (%): C, 70,85; H, 7,00; N, 13,20

Ejemplo Experimental 1C

Efectuado sobre reacciones de piel inducida por histamina en cerdos de guinea

Se usaron cerdos de guinea Hartley macho que pesan más de 500 g. Después que afeitar el pelo dorsal bajo anestesia de éter, se inyectó 1 ml de solución de pontamina azul cielo al 2,5% por administrada en forma intravenosa y luego se inyectó 0,1 ml de histamina a 3 μg/ml intradérmicamente en 2 sitios (izquierdo y derecho) en el dorso. Treinta minutos después de la inyección de histamina, los animales se sacrificaron por sangrado y se extrajo la piel. Dos diámetros perpendiculares (en mm) de cada mancha azul dentro de la piel fueron medidos y multiplicados; el promedio de los dos productos fue tomado como el indice de permeabilidad microvascular. Los compuestos de prueba se

suspendieron en una solución al 5% de goma arábiga y fueron administrados oralmente en un volumen de 0,2 ml/100 g de peso de cuerpo 1 hora antes de la administración de histamina. Los animales en el grupo control recibieron el mismo volumen de solución de goma arábiga al 5%. El régimen de supresión de la muestra para la reacción del título se calculó usando la Ecuación 1.

Ecuación 1

Inhibición (%) de reacciones de piel inducidas por histamina = 100 X (1 - índice de permeabilidad vascular en presencia de droga/índice de permeabilidad vascular en grupo control)

Los resultados se dan en la Tabla 3.

Tabla 3. Efectos en reacciones de piel inducidas por histamina

Compuesto	Inhibición (%) de reacciones de Piel inducidas por histamina, 3 mg/kg de Administración Oral
Ejemplo 3C	91

Preparación Ejemplo 1C

(1)	Compuesto del Ejemplo 3C	10,0 mg
(2)	Lactosa	60,0 mg
(3)	Almidón de maíz	35,0 mg
(4)	Gelatina	3,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	2,0 mg

Una mezcla de 10,0 mg del compuesto obtenido en Ejemplo 3C,

60,0 mg de lactosa y 35,0 mg de almidón de maíz se granularon a través de un cedazo de malla de 1 mm, usando 0,03 ml de una solución acuosa 10% de gelatina (conteniendo 3,0 mg de gelatina), después que se seca a 40 °C y nuevamente se filtra. Los gránulos resultantes se mezclan con 2,0 mg de estearato de magnesio, seguido por compresión. El núcleo de las tabletas resultantes se recubre con una capa de azúcar, usando una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las tabletas revestidas se pulen con cera de abejas para producir tabletas revestidas terminadas.

Ejemplo de preparación 2C

(1)	Compuesto de Ejemplo 3C	10,0 mg
(2)	Lactosa	70,0 mg
(3)	Almidón de maíz	50,0 mg
(4)	Almidón soluble	7,0 mg
(5)	estearato de Magnesio	3,0 mg

Se mezclan y granulan 10,0 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 3C y 3,0 mg de estearato de magnesio, usando 0,07 ml de una solución acuosa de almidón soluble (conteniendo 7,0 mg de almidón soluble). Los gránulos resultantes se secan y se mezclan con 70,0 mg de lactosa y 50,0 mg de almidón de maíz, seguido por compresión, para producir tabletas.

Ejemplo de preparación 3C

(1)	Compuesto del Ejemplo 4C	10,0 mg
(2)	Lactosa	60,0 mg
(3)	Almidón de maíz	35,0 mg
(4)	Gelatina	3,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	2,0 mg

Una mezcla de 10,0 mg del compuesto obtenido en Ejemplo 4C, 60,0 mg de lactosa y 35,0 mg de almidón de maíz se granulan a través un cedazo de malla de 1 mm, usando 0,03 ml de una solución acuosa de gelatina al 10% (conteniendo 3,0 mg de gelatina), después que se seca a 40 °C y es nuevamente tamizada. Los gránulos resultantes se mezclan con 2,0 mg de estearato de magnesio, seguido por compresión. El núcleo de tabletas resultante se recubre con un recubrimiento de azúcar, usando una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las tabletas revestidas se pulen con cera de abejas para producir tabletas recubiertas terminadas.

Ejemplo de preparación 4C

(1)	Compuesto de Ejemplo 4C	10,0 mg
(2)	Lactosa	70,0 mg
(3)	almidón de Maíz	50,0 mg
(4)	Almidón soluble	7,0 mg
(5)	Estearato de Magnesio	3,0 mg

10,0 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 4C y 3,0 mg de estearato de magnesio fueron mezclados y granulados, usando 0,07

ml de una solución acuosa de almidón soluble (conteniendo 7,0 mg de almidón soluble). Los gránulos resultantes se secan y mezclan con 70,0 mg de lactosa y 50,0 mg de almidón de maíz, seguido por compresión, para producir tabletas.

Ejemplo de preparación 5C

Después de mezclar uniformemente 1500 g del compuesto descripto en el Ejemplo 3C, 2025 g de lactosa y 556,5 g de almidón de maíz en un granulador de lecho fluidizado por granulación (FD-5 S, POWREX CO.), la mezcla fue granulada por rociado de una solución acuosa de 126 g de hidroxipropilcelulosa en el granulador, y luego secado en el secador de lecho fluidizado. Los gránulos secados se molieron por medio de la utilización de un molino de potencia con una pantalla de punzones de 1,5 mm de diámetro para formar gránulos uniformes. Se toman 3927 g de los gránulos uniformes y son agregados a los mismos 210 g de croscaramelosa de sodio y 63 g de estearato de magnesio. Estos se mezclaron en un mezclador "Tumbler" para proveer gránulos para formarlos en tabletas. Los gránulos fueron formados en tabletas por medio de la utilización de una máquina de formado en tableta con matriz de 6,5 mm de diámetro para proveer núcleo de tabletas con un peso de 300 mg cada una. Los núcleos de tabletas resultantes se rociaron, en una máquina de recubrimiento "Doria", con un líquido preparado por disolver hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5) y macrogol 6000 y

dispersar óxido de titanio y óxido férrico para proveer 13500 tabletas recubiertas de película con la siguiente fórmula que contiene 100 mg por tableta.

Fórmula de tableta:

Composición	Cantidad(mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 3C	100,0
(2) Lactosa	135,0
(3) Almidón de maíz	37,1
(4) Croscaramelosa de sodio	15,0
(5) Hidroxipropilcelulosa	8,4
(6) estearato de Magnesio	4,5
Total (núcleo de tableta)	300,0

Fórmula de tableta recubierta con película:

(1) núcleo de tableta	300,0	
(ingredientes de película)		
(2) Hidroxipropilmetilcelulosa 291		7,485
(3) Macrogol 6000		1,5
(4) óxido de Titanio		1,0
(5) sesquióxido de hierro		0,015
Total	310,0	

Ejemplo de preparación 6C

Aproximadamente 13500 tabletas recubiertas con película de la siguiente formulación conteniendo 25 mg del compuesto descripto en el Ejemplo 3C por tableta fue preparado de acuerdo

con el método descripto en el Ejemplo de preparación 5C.

Fórmula de tableta:

Composición	Cantidad (mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 3C	25,0
(2) Lactosa	210,0
(3) Almidón de maíz	37,1
(4) Croscaramelosa de sodio	15,0
(5) Hidroxipropilcelulosa	8,4
(6) Estearato de magnesio	4,5
Total (núcleo de tableta)	300,0

Fórmula de película de tableta:

(1) Núcleo de tableta	300,0
(ingredientes de película	
(2) Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	7,485
(3) Macrogol 6000	1,5
(4) óxido de titanio	1,0
(5) óxido férrico	0,015
Total	310,0

Ejemplo de preparación 7C

Aproximadamente 13500 tabletas recubiertas con película de la siguiente fórmula que contienen 5 mg del compuesto descripto en el Ejemplo 3C para tabletas que se realizan de acuerdo con el método descripto en el Ejemplo de preparación 5C.

Fórmula de tableta:

Composición	Cantidad (mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 3C	5,0
(2) Lactosa	230,0
(3) Almidón de maíz	37,1
(4) Croscaramelosa de sodio	15,0
(5) Hidroxipropilcelulos	8,4
(6) Estearato de magnesio	4,5
Total (núcleo de tableta)	300,0
(Fórmula de película de tableta)	
(1) Núcleo de tableta	300,0
(Ingredientes de película)	
(2) Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	7,485
(3) Macrogol 6000	1,5
(4) óxido de titanio	1,0
(5) óxido férrico	0,015
Total	310,0

Ejemplo de preparación 8C

Aproximadamente 13500 tabletas recubiertas con película de la fórmula siguiente que contiene 1 mg del compuesto descripto en el Ejemplo 3C por tableta se realizaron según el método descripto en el Ejemplo de preparación 8C.

Fórmula de tableta:

Composición	Cantidad (mg)
(1) Compuesto de Ejemplo 3C	1,0

(2) Lactosa	234,0
(3) Almidón de maíz	37,1
(4) Croscaramelosa de sodio	15,1
(5) Hidroxipropilcelulosa	8,4
(6) Estearato de magnesio	4,5
Total (núcleo de tableta)	300,0

Fórmula de película de tableta:

(1) Núcleo de tableta	300,0
(ingredientes de película)	
(2) Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	7,485
(3) Macrogol 6000	1,5
(4) óxido de titanio	1,0
(5) óxido férrico	0,015
Total	310,0

Ejemplo de preparación 9C

Vaselina blanca	40 g
Cetanol	10 g
Cera de abejas blanqueada	5 g
Sorbitan sesquioleato	5 g
Lauromocrogold	0,5 g
Metil para-hidroxibenzoato	0,1 g
Propil para-hidroxibenzoato	0,1 g
Agua purificado	cantidad adecuada

Una pomada de absorción normal (100 g) de la fórmula

precedente se calentó a 70°C por adelantado, y a su solución se agregó una solución preparada por disolver bajo calefacción de 1 g del compuesto preparado en el Ejemplo 3C en 20 mL de metanol. Después de calentar y mezclar a esta temperatura por 10 minutos, el metanol restante fue eliminado y el residuo se enfrió a temperatura ambiente para proveer una pomada de absorción.

Aplicabilidad industrial

El compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención exhibe una óptima actividad antialérgica, actividad antihistamínica, actividad antiinflamatoria, actividad inhibitoria de quimiotaxis eosinófila y lo similar y es útil como agente para prevenir o tratar enfermedades de alergia la piel tales como dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda y escozor.

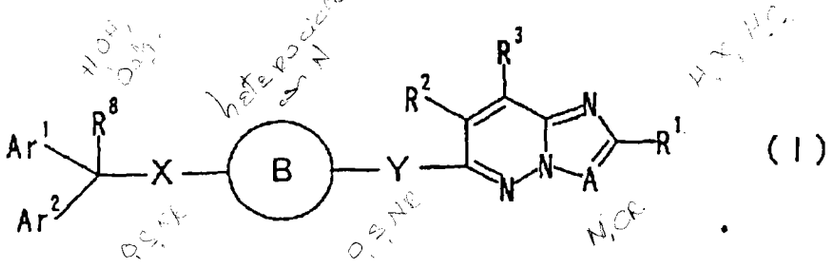
De acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, el compuesto (I') o una sal del mismo, que exhibe una óptima actividad antialérgica, actividad antihistamínica, actividad antiinflamatoria, inhibitoria de actividad de quimiotaxis eosinófila y lo similar y es útil como un agente para prevenir o tratar asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, y lo similar puede ser producido con buena eficiencia y en un elevado rendimiento.

El hidrato del compuesto (I'') o el succinato o citrato del compuesto (I') de la presente invención exhibe óptima actividad

antialérgica, actividad antihistamínico. actividad, antiinflamatoria, inhibitoria de actividad de quimiotaxis eosinófila y lo similar y es útil como agente para prevenir o tratar asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica y lo similar. Además, estos compuestos poseen excelente estabilidad.

REIVINDICACIONES

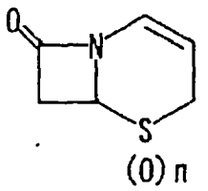
1. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar alergia dérmica caracterizada por que comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que

puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que un heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no sea una heterociclo representado por la fórmula:

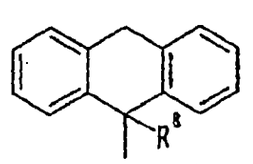
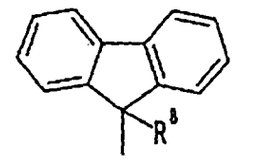
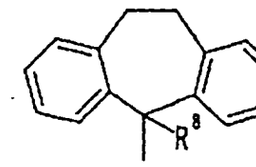
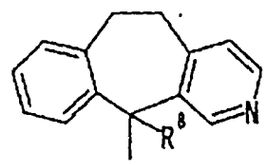
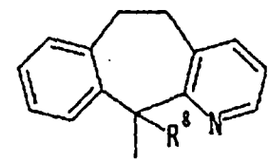
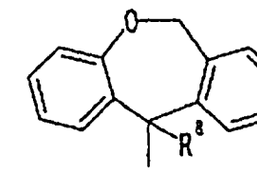


en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la enfermedad alérgica de la piel es dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que Ar^1 y Ar^2 son independientemente (a) un grupo hidrocarburo aromático C_{6-14}, (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono o (c) un grupo al que se le extrajo un átomo de hidrógeno desde un anillo condensado formado por el grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros y el grupo hidrocarburo aromático de C_{6-14}, y grupo hidrocarburo aromático C_{6-14}, el grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros y el grupo formado por grupo

heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros y el grupo hidrocarburo aromático C_{6-14} que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 o 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxiC_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo; y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con el átomo de carbono adyacente representado por la fórmula:

en donde R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} o un grupo carboxilo, y el grupo cíclico condensado puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno de 3 a 13 miembros conteniendo por lo menos un átomo de nitrógeno que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionados por un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el heterociclo conteniendo nitrógeno de 3 a 13 miembros puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 o 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

X e Y son iguales o diferentes (a) un enlace, (b) un átomo de oxígeno, (c) S(O)p en donde p es un entero de 0 a 2, (d) NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o (e) un grupo hidrocarburo lineal bivalente C_{1-6} que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionados por un átomo de

oxígeno y un átomo de azufre, y el grupo hidrocarburo lineal bivalente C_{1-6} puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}- carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo

seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo,

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO-R^9$, $-(C=O)NR^{10}R^9$, $-(C=O)O-R^9$, $-(C=S)O-R^9$ o $-(C=S)NR^{10}R^9$ en donde R^9 es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente

halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) ararquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo o (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{11}$ en donde R^{11} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6}

opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilámino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo, R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{12}$ en donde R^{12} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un C_{1-6} grupo alquilo, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii)

carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) aminocíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo,

(xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo,

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^{13}$, $-SO_2-R^{13}$, $-SO-R^{13}$, $-(C=O)NR^{14}R^{13}$, $-(C=O)O-R^{13}$, $-(C=S)O-R^{13}$ o $-(C=S)NR^{14}R^{13}$ en donde R^{13} es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di- alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}- carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo

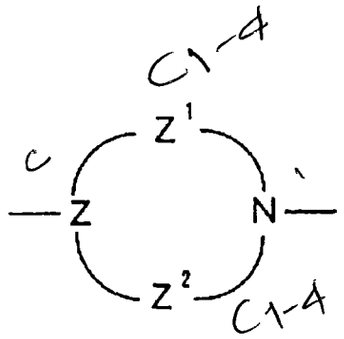
o (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{15}$ en donde R^{15} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) átomo halogeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo, R^{14} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{16}$ en donde R^{16} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6},

un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;
R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo C_{1-6} o un grupo carboxilo.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada por que Ar^1 y Ar^2 son independientemente (i) un grupo fenilo que puede ser sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} o (ii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 4

heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distinto de átomos de carbono; el anillo B es un anillo representado por la fórmula:



en donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino; Z^1 y Z^2 son independientemente un grupo alquileno lineal C_{1-4} que puede ser sustituido por hidroxilo, oxo o alquilo C_{1-6}; X es un enlace, un átomo de oxígeno o NH; Y es

(i) un grupo alquileno C_{1-6},

(ii) $-(CH_2)p^1O-$,

(iii) $-(CH_2)p^1NH-$,

(iv) $-(CH_2)p^1S-$,

(v) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2O-$,

(vi) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2NH-$,

(vii) $-(CH_2)q^1CH(OH)(CH_2)q^2S-$,

(viii) $-(CH_2)p^1CONH-$,

(ix) $-COO(CH_2)p^1O-$,

(x) $-COO(CH_2)p^1NH-$,

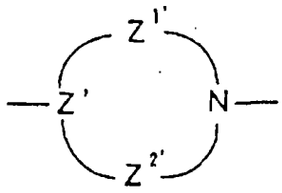
(xi) $-COO(CH_2)p^1S-$,

(xii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2O-$,

(xiii) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2NH-$ o

(xiv) $-(CH_2)q^1O(CH_2)q^2S-$ en donde p^1 es un entero de 1 a 6, q^1 y q^2 son un entero de 1 a 3; A es un átomo de nitrógeno o $CR^{7'}$ en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o grupo un carboxilo; R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxilo o carbamoilo que opcionalmente posee mono-, o di-alquilo C_{1-6}, (iii) un grupo arilo C_{6-14}, (iv) un grupo alcoxilo C_{1-6}, (v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (vi) un grupo carboxilo, (vii) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (viii) un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por alcoxi C_{1-6}-carbonilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o un grupo carboxilo; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo fenilo; el anillo B es un anillo representado por la fórmula:

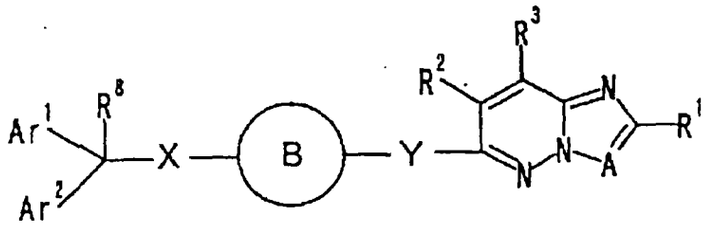


en donde Z' es un grupo metino; $Z^{1'}$ y $Z^{2'}$ son un grupo metileno o un grupo etileno; X es un enlace o átomo de oxígeno; Y es $-(CH_2)p^1NH-$ en donde p^1 es un entero de valor 1 a 6; A es $CR^{7''}$ en donde $R^{7''}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por carboxilo o alcoxi C_{1-6}-carbonilo o (iii) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee alcoxi C_{1-6}-carbonilo (particularmente un grupo iso-propilo); R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^8 es un átomo de hidrógeno.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto es ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico o una sal del mismo.

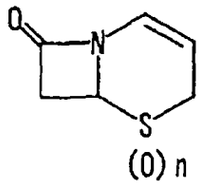
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con en la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto es dihidrato de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico.

8. Un método para prevenir o tratar enfermedad alérgica de la piel caracterizado por que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

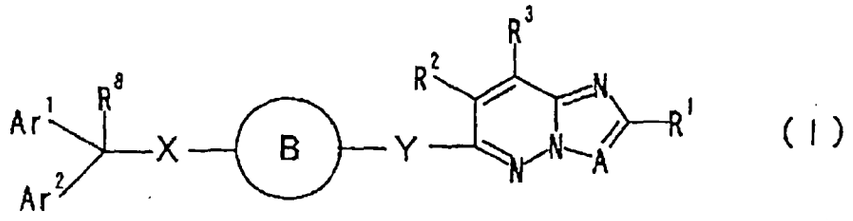
en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1; R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que el heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no es un heterociclo representado por la fórmula:



en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo a mamíferos.

9. Un método de prevención o tratamiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que la enfermedad alérgica de la piel es dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor.

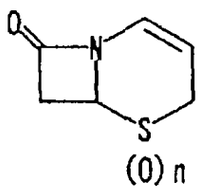
10. La utilización de un compuesto representado por la fórmula:



(I)

caracterizado por que Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal

bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que el heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no sea un heterociclo representado por la fórmula:

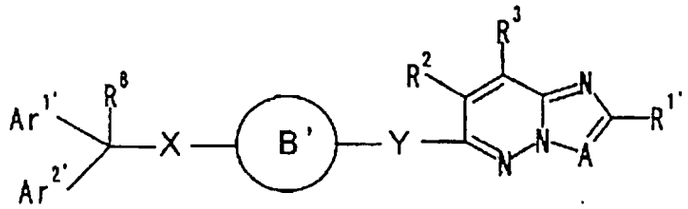


en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo para preparar una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedad alérgica de la piel.

11. Una utilización de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que la enfermedad alérgica de la piel es dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor.

12. Un método para producir un compuesto representado por

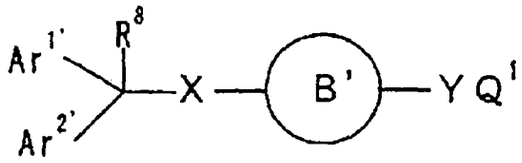
la fórmula:



(I')

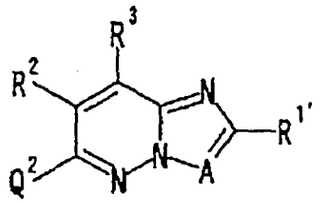
caracterizado por que $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B' es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 ó 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; $R^{1'}$ es un grupo hidrocarburo sustituido por un grupo carboxilo opcionalmente esterificado; R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo,

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(II)

en donde Q^1 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos son iguales a los definidos precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



(III)

en donde Q^2 representa un grupo de comienzo; los otros símbolos son iguales a los definidos precedentemente, o una sal del mismo en un solvente y/o en la presencia de una base y si es necesario en una atmósfera de gas inerte.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el solvente es un solvente aprótico que posee un elevado punto de ebullición.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que los solventes son sulfóxidos.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el solvente es un dimetil sulfóxido.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 12,

caracterizado por que la base es un carbonato de metal alcalino.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que la base es un carbonato de sodio.

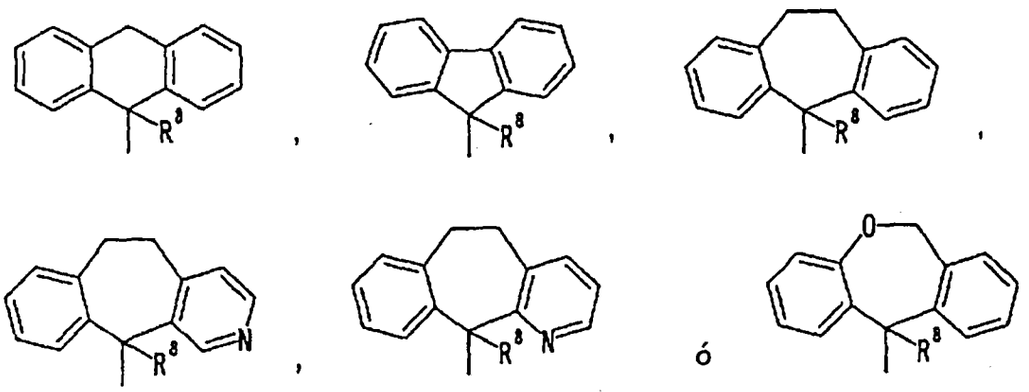
18. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que la reacción es realizada en un solvente y en la presencia de una base.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que la reacción es realizada adicionalmente en la presencia de metales alcalinos halogenados.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado por que el metal alcalino halogenado es bromuro de sodio.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son un grupo hidrocarburo aromático cíclico condensado o cíclico simple C_{6-14} que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii)

carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo; y Ar^1, Ar^2 y el átomo de carbono adyacente pueden formar un grupo cíclico condensado representado por la fórmula:



en donde R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} o un grupo carboxilo, y el grupo cíclico condensado puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv)

di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

el anillo B' es un grupo heterociclo conteniendo nitrógeno de 6 miembros el cual puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

X e Y son iguales o diferentes y son independiendemente (a) un

enlace, (b) un átomo de oxígeno, (c) S(O)p en donde p es un entero de valor 0 a 2, (d) NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o (e) un grupo hidrocarburo C_{1-6} lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos seleccionado por un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y grupo hidrocarburo C_{1-6} lineal bivalente puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di- alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxilo C_{1-6}- carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo

alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono- alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono- alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo,

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO-R^9$, $-(C=O)NR^{10}R^9$, $-(C=O)O-R^9$, $-(C=S)O-R^9$ ó $-(C=S)NR^{10}R^9$ en donde R^9 es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a

3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo o (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{11}$ en donde R^{11} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) átomo halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo

C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) C_{1-6} alcoxi-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo, R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{12}$ en donde R^{12} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono-

o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

$R^{1'}$ es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que posee opcionalmente 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que es sustituido por un grupo representado por la fórmula: $-COOR^{11}$ en donde R^{11} es (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que posee opcionalmente 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16} que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por

1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono- alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) tiocarbamoilo, (xxi) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) di- alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxiii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiv) sulfo, (xxv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxvi) arilo C_{6-10}, (xxvii) ariloxilo C_{6-10}, (xxviii) aralquiloxilo C_{7-16} y (xxix) oxo;

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) un grupo alquilo C_{1-6}, un C_{2-6} grupo alquenilo, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono- alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi-carbonilo C_{1-6}, (xix) carbamoilo, (xx) mono- alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo,

(d) un grupo acilo representado por la fórmula: $-(C=O)-R^{13}$, $-SO_2-R^{13}$, $-SO-R^{13}$, $-(C=O)NR^{14}R^{13}$, $-(C=O)O-R^{13}$, $-(C=S)O-R^{13}$ ó $-(C=S)NR^{14}R^{13}$ en donde R^{13} es (a') un átomo de hidrógeno, (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di- alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6},

(xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6} - carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo o (c') un grupo representado por la fórmula: $-OR^{15}$ en donde R^{15} es (a") un átomo de hidrógeno o (b") un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) átomo halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquil sulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii)

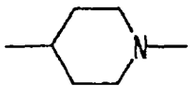
aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo, R^{14} es un átomo de hidrógeno o un alquilo grupo C_{1-6}; o

(e) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{16}$ en donde R^{16} es (a') un átomo de hidrógeno o (b') un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo condensado formado por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un anillo benceno que opcionalmente posee 1 a 3 alcoxilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo aralquilo C_{7-16}, que puede ser sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilendioxilo C_{1-6}, (iii) nitro, (iv) ciano, (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (vi) alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (vii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (viii) cicloalquilo C_{3-6}, (ix) alcoxilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, mono- o di-alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (x) alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, (xi) hidroxilo, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino C_{1-6}, (xiv) di-alquilamino C_{1-6}, (xv) amino cíclico de 5 ó 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo C_{1-6}, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, (xix) carbamoilo, (xx) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxi) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo, (xxii) aril C_{6-10}-carbamoilo, (xxiii) sulfo, (xxiv) alquilsulfonilo C_{1-6}, (xxv) arilo C_{6-10}, (xxvi) ariloxilo C_{6-10}, (xxvii) aralquiloxilo C_{7-16}, (xxviii) oxo y (xxix) tiocarbamoilo;

R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo C_{1-6} o un grupo carboxilo.

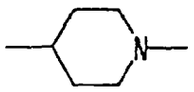
22. Un método para producir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que

(i) $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B es



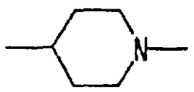
; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo carboxil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno,

(ii) $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; R^1 es un grupo etoxicarbonil dimetilmetilo; y R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno,

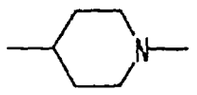
(3) $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo B' es



; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo carboxil dimetilmetilo; R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno; el solvente es un dimetilsulfóxido y la base es un carbonato de sodio, o

(4) $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo fenilo; el anillo

B' es

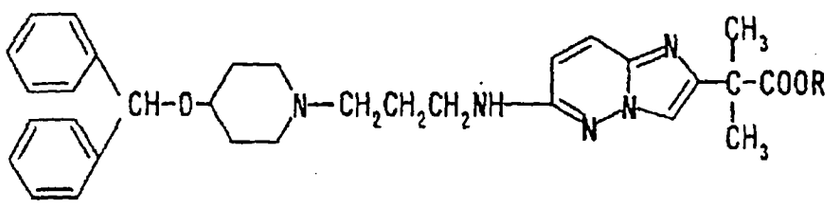


; X es un átomo de oxígeno; Y es un grupo trimetilenamino; R^8 es un átomo de hidrógeno; A es CH; $R^{1'}$ es un grupo etoxicarbonil dimetilmetilo; R y R^3 son un átomo de hidrógeno; el solvente es un 1-metil-2-pirrolidona y la base es un carbonato de sodio.

23. Un método para producir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el grupo de comienzo representado por Q^1 es un átomo de hidrógeno o un metal alcalino.

24. Un método para producir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el grupo de comienzo representado por Q^2 es un átomo de halógeno, grupo arilsulfoniloxilo C_{6-10} o un grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-4}.

25. Un hidrato de un compuesto representado por la fórmula:



(I'')

caracterizado por que R es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo, o un succinato o citrato del compuesto (I").

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 caracterizado por que su fórmula es dihidrato de ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado por que presenta los siguientes resultados de análisis de difracción de Rayos X en polvo:

Distancia D, en Angstrom	Intensidad I/I_o (%)
6,94	84
12,88	41
13,72	62
15,10	53
17,56	84
18,70	39
19,24	62
20,66	60
21,06	100
21,76	54
26,42	43
28,24	37

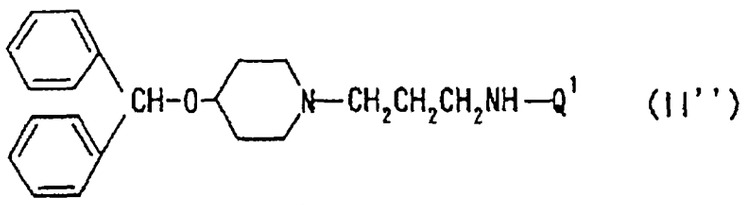
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado por que es (i) etil citrato de 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato disuccinato o (ii) etil 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropionato.

29. Un compuesto caracterizado por que su fórmula es ácido 2-[6-[3-[4-(difenilmetoxi)piperidino]propilamino]-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-2-metilpropiónico 8en adelante

denominado como compuesto (Ia)) o una sal del mismo.

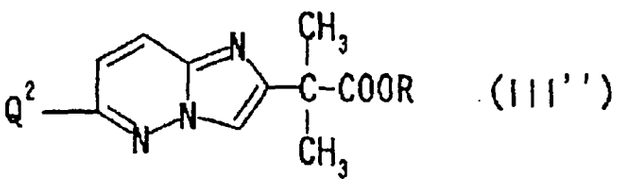
30. Una prodroga de un compuesto caracterizada por que está de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29.

31. Un método para producir un compuesto de acuerdo con el definido en la reivindicación 25, caracterizado por que comprende (i) poner en contacto un compuesto que es obtenido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



(II'')

en donde Q^1 es un grupo de comienzo, o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula:



(III'')

en donde Q^2 es un grupo de comienzo, R es igual al definido en la reivindicación 25, o una sal del mismo con agua, o

(ii) hacer reaccionar una forma libre del compuesto (I") como el definido en la reivindicación 25 con un ácido succínico o ácido cítrico.

32. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciónes 25 a 29 o una prodroga de acuerdo con la

reivindicación 30.

33. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizada por que es un agente antihistamínico y/o un agente inhibitorio de quimiotaxis eosinófila.

34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizada por que es un agente antialérgico.

35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizada por que es un agente para tratar o prevenir asma, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, urticaria crónica o dermatitis atópica.

36. Un método para suprimir una histamina y/o una quimiotaxis eosinófila caracterizado por que comprende administrar una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 25 a 29 o una prodroga de acuerdo con la reivindicación 30 a mamíferos.

37. Un método para tratar o prevenir enfermedades alérgicas caracterizado por que comprende administrar una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 25 a 29 o una prodroga de acuerdo con la reivindicación 30 a mamíferos.

38. Un método para tratar o prevenir asma, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, urticaria crónica o dermatitis atópica caracterizado por que comprende administrar cualquiera de

los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 25 a 29 o una prodroga de acuerdo con la reivindicación 30 a mamíferos.

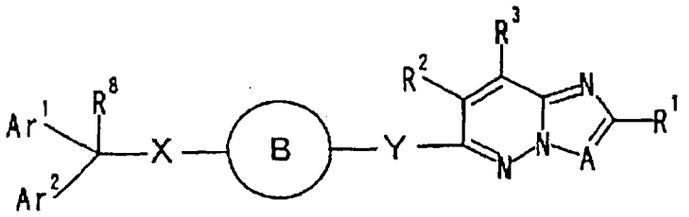
39. Una utilización de cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 25 a 29 o una prodroga de acuerdo con la reivindicación 30 caracterizada por que se aplica para preparar una composición farmacéutica para suprimir una histamina y/o una quimiotaxis eosinófila.

40. Una utilización de cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 25 a 29 o una prodroga de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizada por que se aplica para preparar una composición farmacéutica para tratar o prevenir las enfermedades alérgicas.

41. Una utilización de cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 25 a 29 o una prodroga de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizada por que se aplica para preparar una composición farmacéutica para tratar o prevenir asma, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, urticaria crónica o dermatitis atópica.

RESUMEN

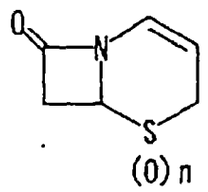
La presente invención provee una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades alérgicas de la piel tales como dermatitis de contacto, prurito, dermatitis seca, urticaria aguda o escozor, que comprende un compuesto representado por la fórmula:



(I)

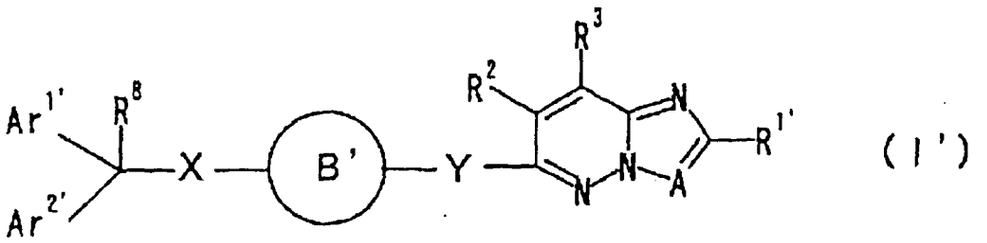
en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; x e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser

sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que un heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no sea una heterociclo representado por la fórmula:



en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo.

De acuerdo con el método para producir la presente invención, el compuesto (I') representado por la fórmula:

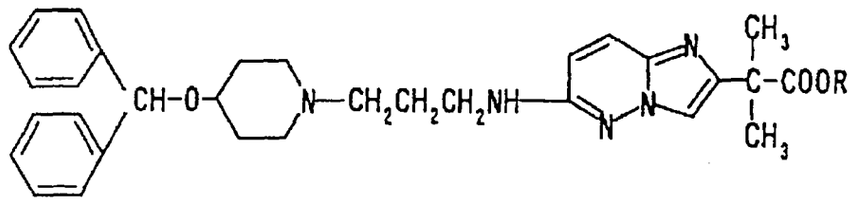


(I')

en donde $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y $Ar^{1'}$ y $Ar^{2'}$ pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; El anillo B' es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; X e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior

lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1 es un grupo hidrocarburo sustituido con un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, o una sal del mismo, exhibiendo actividad antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria e inhibidora de quimiotaxis eosinófila excelente y son útiles para prevenir o tratar asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alergíca, urticaria crónica, se pueden producir con buena eficiencia y con rendimiento elevado.

El hidrato de un compuesto representado por la fórmula:



(I'')

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo, o un succinato o citrato del compuesto (I") exhiben una excelente actividad antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria e inhibitoria de quimiotaxis eosinófila, y es útil para prevenir o

tratar asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica y posee excelente estabilidad.

414 ~~1265~~ ~~8085~~

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

TOKIO - JAPON

El Suscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos:

1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía;
2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder;

C E R T I F I C A

Que la compañía **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.** está conformada de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas.

Que el señor **MASAHIKO FUJINO Ph. D.** en su carácter de EXECUTIVE VICE PRESIDENT de la citada compañía, está autorizado para conferir el poder adjunto.

Que el señor TAKASHI NAKAMURA, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto.

Tokio, 22 de Junio de 1.999

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA ★ TOKIO ★

Juan Pablo Campos V.
Encargado de
las Funciones Consulares

Número: 81
Derechos: US$107
(Ciento siete dólares)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

TRADUCCION No.: 19.07/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

079532

ANULADO 99 JUL 20 AM 12:35

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

28233

99 JUL 21 AM 9:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO



CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.E. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

415

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

of/domiciliado (s) en 1-1, Doshomachi 4-Chome,

Chuo-Ku, Osaka 541-0045, JAPAN

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11th of June, 1999

in/en Osaka, Japan

Masahiko Fujino

Signature Masahiko Fujino, Ph.D.
Executive Vice President
Takeda Chemical Industries, Ltd.

Firma

COPIA NOTARIO SEGUN ENCARGO DEL ARTICULO 115 DEL DECRETO DE SANEAMIENTO DE NOTARIA DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

18 ABR 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION No.: 19.07/9
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

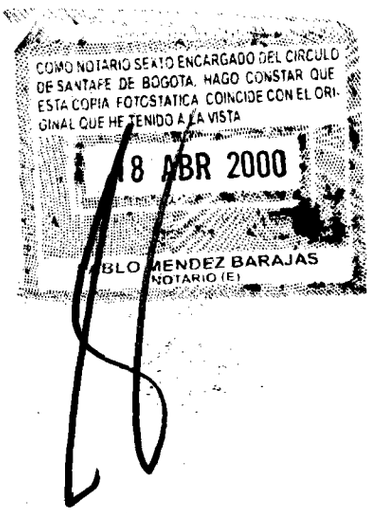
© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成11年第188号

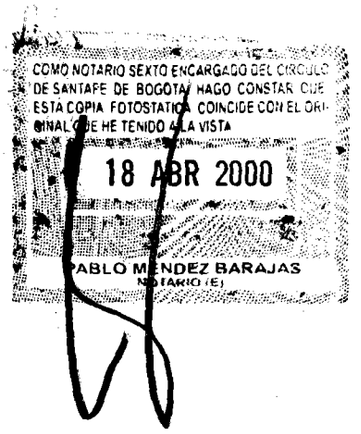
嘱託人　武田薬品工業株式会社　代表取締役　副社長　藤野　政彦の代理人　高島　靖昌　は、本職の面前でこの証書にある嘱託人の署名を自認した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。また、武田薬品工業株式会社（住所：大阪市中央区道修町四丁目1番1号）は日本法に基づく株式会社であり、嘱託人　藤野　政彦は武田薬品工業株式会社の代表権を授けられており、この証書に署名する権限を有することが5月7日付の武田薬品工業株式会社の登記簿謄本によって証明され、該登記簿謄本を確認したことを証する。

平成11年6月17日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）
公証人　小　河　巌　役場において
大阪法務局所属
公証人　小河巌

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)


COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORI-
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

417

REGISTER NUMBER 188 /1999 (H.11)

I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Mr. Yasumasa TAKASHIMA in my presence to be true signature of Ph. Dr. Masahiko FUJINO, executive vice president of Takeda Chemical Industries, Ltd. I hereby certify that Takeda Chemical Industries, Ltd. residing at 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka, Japan is a corporation duly organized under the laws of Japan and that Ph. Dr. Masahiko Fujino is a representative of the corporation and is authorized to execute this document on its behalf; and I hereby certify that the aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them:

certified copy of Company Register of May 7 , 1999.

Dated this 17th day of June, 1999.

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
CONSUL GENERAL
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION No.: 19.07/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Iwao Ogawa

Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 ABR 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

418

総第 1124 号

証　明

大阪法務局所属公証人　**小河　巖**

平成 11 年 6 月 17 日付

平成 11 年 登簿 第 188 号

この認証の付与は、在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成 11 年 6 月 17 日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　石井宏治

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS JAPAN 日本国外務省

No. 4736
For legalization by the foreign consul in Japan
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, JUN 17 1999
Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date '99. 6. 17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCION No.: 19.07199
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

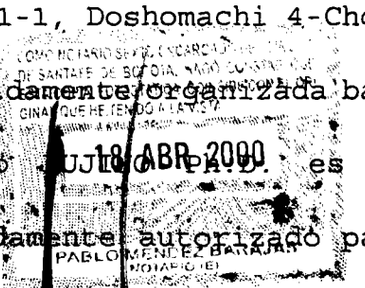
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 19.07/99 realizada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS Y LEGALIZACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN Y PODER ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL Y POR MEDIO DEL CUAL **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.**, SOCIEDAD DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA 541-0045, JAPÓN, OTORGA PODER A **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**). Dado y firmado el 11 de junio de 1999 en Osaka, Japón. (Firma ilegible), Masahiko Fujino, Ph.D., Vicepresidente Ejecutivo, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Registro No. 188/1999 (H.11)

Por el presente certifico que la firma de este documento ha sido aprobada por el Sr. Yasumasa TAKASHIMA en mi presencia como la firma genuina del Ph.D. Dr. Masahiko FUJINO, Vicepresidente Ejecutivo de Takeda Chemical Industries, Ltd. Certifico que Takeda Chemical Industries, Ltd., localizada en 1-1, Doshomachi 4-Chome Chuo-ku, Osaka, Japón, es una sociedad debidamente organizada bajo las leyes de Japón y que el Masahiko FUJINO Ph.D. es un representante de la sociedad y está debidamente autorizado para ejecutar este documento a su nombre; y por el presente certifico que lo anterior ha sido comprobado a través de los siguientes documentos que he visto: Copia certificada del Registro de la Compañía de fecha 7 de mayo de 1999.



Fechado hoy 17 de junio de 1999.

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

(Firma) Iwao Ogawa, Notario adscrito a la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

(Documento en caracteres japoneses identificado con el número 1124, en el que al final se encuentran las siguientes legalizaciones en inglés:)

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el anterior certificado notarial ha sido ejecutado por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 17 de junio de 1999. Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

No. 4736. Para legalización del cónsul extranjero en Japón, por el presente se certifica que el sello aquí impuesto es genuino. Osaka, 17 de junio de 1999. (Firma ilegible), Funcionario, Ministerio de Relaciones Exteriores (División Consular y de Políticas de Migración). (Sello redondo en tinta) Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 ABR 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(En español) Certificación de la firma que antecede, de la capacidad legal de MASAHIKO FUJINO, Ph.D para otorgar poder y de la existencia legal de TAKEDA CHEMCIAL INDUSTRIES, LTD. expedida por el Consulado de Colombia en Tokio el 22 de JUNIO de 1999, bajo el No. 81. Firma JUAN PABLO CAMPOS V., Encargado de las Funciones

Consulares. Sello consular en tinta. Pagados impuesto de timbre y derechos consulares.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES** bajo el **No. 282833** del **21 de julio de 1999** y firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

María E Martelo
TRADUCCION No.: 19.07.99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COLO 01763-801-001-1

Id. 9

Jul.26/99

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUL 28 PM 12:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

María Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 ABR 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Nota

Los folios

422 Tarjeta archivo propietarios

423-424 " " temático

fueron retirados para archivar.

Julio 5, 2000

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 27 JUL 1999

REPUBLICA DE COLOMBIA
Juan Manuel Botero Medina
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 ABR 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No.SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(30) PRIORIDAD: NO

(31) No.DE SOLICITUD:

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(51) INT.CL.: A G1K 31/00

(71) SOLICITANTE: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

(72) INVENTOR(ES): 1- Yasuhiko KAWANO
2- Hideaki NAGAYA
3- Michiyo GYOTEN
4- Yukio HARA
5- Motoki IKEUCHI

(74) APODERADO: EMILIO FERRERO

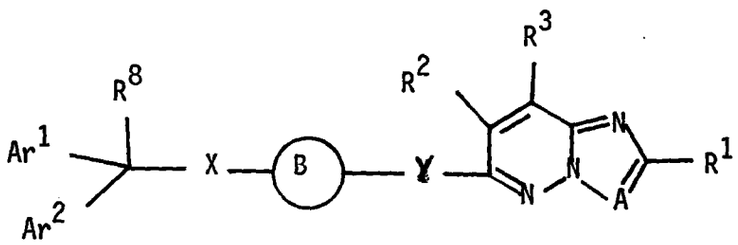
(54) TÍTULO:

DERIVADOS PIRIDAZINA CONDENSADOS, SU PRODUCCION Y UTILIZACION

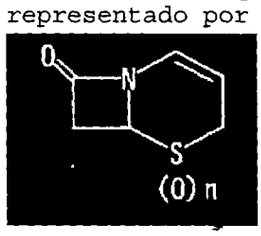
(57) RESUMEN:

REIVINDICACION

1. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar alergia dérmica caracterizada por que comprende un compuesto representado por la fórmula:



en donde Ar^1 y Ar^2 son independientemente un grupo aromático que puede ser sustituido, y Ar^1 y Ar^2 pueden formar un grupo cíclico condensado con un átomo de carbono adyacente; el anillo B es un heterociclo conteniendo nitrógeno que puede ser sustituido; x e Y son iguales o diferentes y son independientemente un enlace, un átomo de oxígeno, S(O)p (p es un entero de valor 0 a 2), NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente que puede contener 1 a 3 heteroátomos y el grupo hidrocarburo inferior lineal bivalente puede ser sustituido; A es un átomo de nitrógeno o CR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo que puede ser sustituido, un grupo acilo o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido; R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por alquilo inferior o un grupo carboxilo, a condición que un heterociclo conteniendo nitrógeno representado por el anillo B no sea una heterociclo representado por la fórmula:



en donde n es 0 ó 1, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo.

NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00025097 00000000 Folios: 438
Fecha (AMD): 2000-04-19 16:32:25
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ ACT PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-029097

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses,** contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 24 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

A30
2000-07-05

CONCEPTO TECNICO 1019
EXPEDIENTE 00 029.097
IPC A61K 31/41 // 31/495

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] *Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 5, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

Folio 430 427

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1019
EXPEDIENTE	00 029.097
IPC	A 61 K 31/41 // 31/495

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Se reivindica un grupo muy amplio de compuestos porque si se hicieran todas las suistituciones reivindicadas, la combinación de todas ellas daría lugar a miles compuestos, lo cual demuestra que el capítulo reivindicatorio no está definiendo el objeto de la solicitud de manera clara, ni precisa, ni concreta, ni concisa.
   Así, en la reivindicación 1 son muy indefinidos Ar1, Ar2, el anillo B, y los sustituyentes de B, R4, R7, R1, R2, R3.
   En el caso de B, dice que cosa no es B, pero no dice de una forma clara y directa qué cosa sí es B. Hacer las aclaraciones y precisiones necesarias.
   Luego se dice que A y B tienen un grupo muy amplio de significados.
   En la reivindicación 3 se dice que AR1 y AR2 abarcan todos los grupos heterocíclicos y todos los sustituyentes que existen en la técnica.
   En la reivindicación 4 B significa todos los hetrerociclos del N, desde los que tienen 4 hasta los que tienen 10 eslabones. Es decir, todas las estructuras que pueden ser clasificadas desde A 61 K 31/395 hasta A 61 K 31/585.
   Debe definirse por lo menos la estructura química del heterociclo que es nuevo y del cual se conoce tiene actividad y no mediante esquemas que podrían significar muchísimos compuestos heterocíclicos, sino mediante el nombre químico concreto del heterociclo de manera que se sepa realmente cuales son los compuestos inventados que se quieren proteger; como p. ej. en la reivindicación 25. Hacer las precisiones del caso.

   La reivindicación 2 menciona indicaciones terapéuticas en las cuales se puede utilizar una composición, pero se aclara que una composición debe caracterizarse por sus características químicas, físicas y fisicoquímicas.

   Para tener mayor claridad debería especificarse en la reivindicación 12 cuáles son los "grupos de comienzo" Q1 y Q2.

   La reivindicación 21, que supuestamente es de método, no menciona pasos, etapas ó condiciones nuevas de un proceso, sino

431
408

características químicas de compuestos químicos. Se deben diferenciar las reivindicaciones de proceso de las reivindicaciones de producto. Hacer la corrección necesaria.

Para mantener el principio de la unidad de invención, debe hacerse depender de alguna precedente.

2. En el folio 10 de la descripción se dice que uno de los compuestos inventados es activo contra enfermedades alérgicas de la piel, y en el folio 12 dice que se puede obtener con un alto rendimiento, pero no se dice cuál es el nombre químico completo del compuesto ni se compara su actividad, ni su rendimiento, con la de compuestos conocidos en la técnica.

   También en el folio 12 se menciona otro compuesto pero aunque se dice que tiene actividad antialérgica y alta estabilidad, no lo compara con otros conocidos.

3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 4, 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

427
429

EXPEDIENTE 00-029097

AUTO 1145

430
2000 AGO-10

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 08 AGO 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 10 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia