



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 285 565**

⑯ Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A01N 1/00 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04815474 .4**

⑯ Fecha de presentación : **22.12.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1699799**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

⑯ Título: **Represión de parásitos en animales mediante el uso de derivados de imidazo[1,2-b]piridazina.**

⑯ Prioridad: **31.12.2003 US 533729 P**

⑯ Titular/es: **Schering-Plough Ltd.**
Weystrasse 20, P.O. Box
6000 Lucerne 6, CH

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

⑯ Inventor/es: **Winzenberg, Kevin, N.;**
Francis, Craig, L.;
Sawutz, David, G. y
Ganguly, Ashit

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 285 565 T3

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

DESCRIPCIÓN

Represión de parásitos en animales mediante el uso de derivados de imidazo[1,2-b]piridazina.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina para reprimir parásitos en animales y a métodos de tratar la infestación por parásitos en animales usando los compuestos.

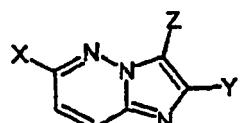
Antecedentes

La represión de parásitos de animales es importante, especialmente en las áreas de cría de animales de granja, así como para animales de compañía. Los métodos de tratamiento existentes están siendo puestos en peligro debido a la resistencia creciente a las clases actuales de parasiticidas, tales como los bencimidazoles y la ivermectinas. Por lo tanto, se necesita descubrir y/o identificar nuevos y más efectivos modos de reprimir los parásitos de animales.

Se han publicado en la bibliografía química derivados del sistema de anillo de imidazo[1,2-b]piridazina y se han revisado algunas rutas sintéticas generales a compuestos de este tipo [Hajos, G., Riedl, Z., *Science of Synthesis*, 2002, 12, 613-678; Barlin, G.B., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1998, 35, 1205]. También se han publicado una variedad de actividades biológicas farmacéuticamente útiles de algunos derivados de imidazo[1,2-b]piridazina [Barlin, G.B., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1998, 35, 1205]. En el área general de la represión de parásitos, sin embargo, el documento US 3.905.974 describe compuestos de Fórmula A:

25

30



Fórmula A

en la que

35

X se selecciona de hidroxi, mercapto, alcoxi de C₁-C₈, alquilitio de C₁-C₈, ftalimido-alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, hidroxi-alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, halobenzoil-alcoxi inferior.

40

Z es nitrógeno; e

Y es hidrógeno o alquilo inferior, en el que los alquilos "inferiores" son aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Se menciona que los compuestos tienen actividad anti-protozoaria, tal como anti-amébica y anti-tricomonal.

45

Fabio, Lanzilotti and Lang, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 1978, XV, 407-412, describen otro compuesto de Fórmula A en la que X es propoxi, Y es hidrógeno y Z es nitrógeno. Se dice que el compuesto muestra actividad amebicida y tricomonacida.

50

Townsend, Mourad and Wise, en *Jurnal of Heterocyclic Chemistry*, 1992, 29, 1583-1592, describen un conjunto de compuestos que corresponden a la Fórmula A que se evaluaron como potenciales agentes antifilariales. En estos compuestos X es CH₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂CH₂CH₂CH₃, CO₂CH(CH₃)₂, CO₂C(CH₃)₃, CONH₂, 2-tienilcarbonilo, benzoilo o 4-fluorobenzoilo; Y es terc-butilo o CONHMe; y Z es hidrógeno o bromo.

55

Townsend, Mourad and Wise, en *Jurnal of Heterocyclic Chemistry*, 1993, 30, 1365-1375, describen un conjunto de compuestos que corresponden a la Fórmula A que se evaluaron como potenciales agentes antifilariales. En estos compuestos X es feniltio, fenilsulfinito, fenilsulfonilo, NHCO(2-fluorofenilo), NHCO(3-fluorofenilo), NHCO(4-fluorofenilo), NH₂, NHNH₂, NHC(=S)O (i-C₃H₇), NHC(=O)SCH₃; Y es metilo, terc-butilo, o NHCO₂CH₃; y Z es hidrógeno.

60

A pesar de lo anterior, ha continuado el trabajo en este área en el intento de encontrar métodos mejorados para tratar enfermedades debidas a parásitos, así como para identificar compuestos que son útiles en este tratamiento y para propósitos relacionados. La presente invención se refiere a estas necesidades.

La citación aquí de cualquier referencia no se debe considerar como una admisión de que tal referencia está disponible como "Técnica anterior" de la presente solicitud.

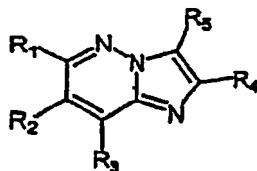
65

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina de fórmula I para la fabricación de una preparación para el tratamiento de la infestación por parásitos o helmintiasis en animales

5

10



15

Fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos, en la que:

20 R₁ es hidrógeno, alcoxi de C₁-C₆, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, cicloalquil de C₃-C₁₀-alcoxi de C₁-C₆, ariloxi (opcionalmente substituido), arilalcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆-sulfanilo, arilsulfanilo (opcionalmente substituido), aril-alquil de C₁-C₆-sulfanilo (opcionalmente substituido), alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo (opcionalmente substituido), heteroarilo (opcionalmente substituido), arilalquilo de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), heterociclico, halo, amino, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₁-C₆, arilamino (opcionalmente substituido);

25

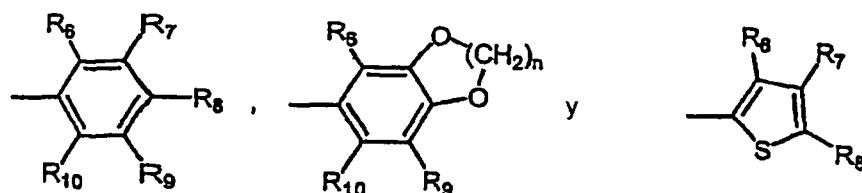
R₂, R₃, y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, arilo (opcionalmente substituido), alquil de C₁-C₆-sulfanilmetilo, dialquil de C₁-C₆-aminometilo, ciano, halo;

30 R₂ y R₃ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, que está opcionalmente substituido; y

R₄ es arilo (opcionalmente substituido) o heteroarilo (opcionalmente substituido).

35 Algunos compuestos preferidos en este aspecto de la invención incluyen aquellos en los que R₄ es uno de:

40



45

en las que

50 R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, halo, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, hidroxi-alcoxi de C₁-C₆;

55 R₅ y R₆ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, aromático o no aromático, que está opcionalmente substituido;

55

R₆ y R₇ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, aromático o no aromático, que está opcionalmente substituido;

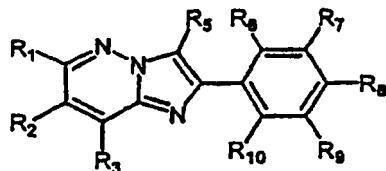
60 R₇ y R₈ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, aromático o no aromático, que está opcionalmente substituido; y

n es 1 o 2.

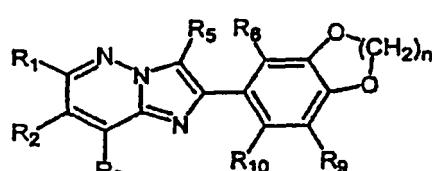
65

ES 2 285 565 T3

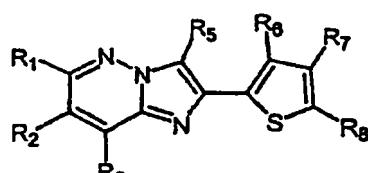
En una realización preferida de este tipo, el derivado de imidazo[1,2-b]piridazina es uno de:



Fórmula (II),



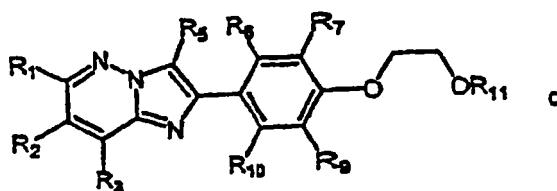
Fórmula (III),



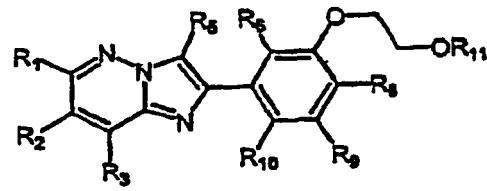
Fórmula (IV)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o unos de sus solvatos. En otros aspectos adicionales de la invención, el derivado de imidazo[1,2-b]piridazina es uno de los compuestos propuestos en la Tabla 1.

40 En una realización adicional de la invención se proporcionan nuevos compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina que corresponden a



Fórmula (V)



Fórmula (VI)

55 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o unos de sus solvatos,

en la que:

60 R₁, R₂, R₃ y R₄ son iguales a los expuestos anteriormente, y R₁ puede representar adicionalmente ariloxi-alcoxi de C₁-C₆, o arilsulfonil-alcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido);

R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, halo, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, hidroxi-alcoxi de C₁-C₆; y

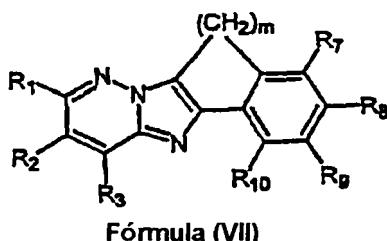
65 R₁₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆.

En otra realización de la invención se proporciona nuevos compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina que corresponden a la fórmula:

5

10

15



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos,

en la que

25

R_1 , R_2 y R_3 son iguales a los expuestos anteriormente, y R_1 puede representar adicionalmente ariloxi-alcoxi de C_1-C_6 , o arilsulfonil-alcoxi de C_1-C_6 (opcionalmente substituido);

25

R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , halo, alcoxi de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 -alcoxi de C_1-C_6 , hidroxi-alcoxi de C_1-C_6 ; y

m es 1 o 2.

30

En una realización de la invención, el derivado de imidazo[1,2-b]piridazina es uno de los compuestos expuestos en las Tablas 2 y 3.

35

En otra realización de la invención se proporciona el uso de un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina para la fabricación de una preparación para el tratamiento de la infestación por parásitos o helmintiasis en animales de fórmulas (IV), (V), o (VI).

40

Las composiciones farmacéuticas que contienen un nuevo compuesto descrito aquí y un excipiente farmacéuticamente aceptable así como los métodos de preparar los compuestos descritos aquí están también incluidos como aspectos adicionales de la invención.

Descripción detallada de la invención

45

La presente invención proporciona el uso de un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina para la fabricación de una preparación para el tratamiento de la infestación por parásitos o helmintiasis en animales.

50

Tal como se usan aquí, los siguientes términos se usan como se definen a continuación a menos que se indique de otro modo.

55

En esta memoria descriptiva “opcionalmente substituido” quiere decir que un grupo puede o puede no estar substituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, arilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halo, ciano, nitró, haloalquilo, haloarilo, halocicloalquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, haloalcoxi, haloariloxi, halocicloalquilo, heterociciloxi, heterociciloxi, heterociciloxi, heterociciloxi, heterociciloxi, heterociciloxi, heterociciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, acilo, alquenilacilo, arilacilo, acilamino, alquilsulfoniloxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino.

55

Alquilo usado solo, o en palabras compuestas tales como alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino o haloalquilo, denota alquilo de C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o los distintos isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

60

Arilo usado solo, o en palabras compuestas tales como arilalquilo o ariloxi o arilalcoxi, denota un sistema de anillo aromático mono- o poli-carbocíclico, por ejemplo, fenilo o naftilo. Todas las posiciones libres en el anillo de arilo pueden estar opcionalmente substituidas.

65

Heteroarilo representa grupos aromáticos cíclicos de 5 o 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos que tienen 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N. Tal(es) heteroátomo(s) interrumpe(n) una estructura de anillo carbocíclico y tiene(n) un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, con tal de que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Para los anillos

ES 2 285 565 T3

de heteroarilo de 6 miembros, los átomos de carbono pueden estar opcionalmente substituidos. Se contemplan todos los regiosómeros, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros típicos son piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Para los anillos heteroarilo de 5 miembros, los átomos de carbono pueden estar opcionalmente substituidos. Los anillos heteroarilo de 5 miembros típicos son furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Se contemplan todos los regiosómeros, por ejemplo, 2-tienilo y 3-tienilo. Los grupos bicíclicos típicamente son sistemas de anillo benzocondensado derivados de los grupos heteroarilo nombrados anteriormente, por ejemplo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo.

“Carbocíclico” y “carbociclico” denota un anillo de átomos de carbono de 3 a 10 miembros, preferentemente de 5 a 8 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y naftilo.

Heterociclico denota un grupo que comprende un anillo de átomos de carbono de 3 a 10 miembros, preferentemente de 5 a 8 miembros que contiene en él de uno a tres heteroátomos tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, que pueden estar substituidos y/o llevar anillos condensados. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazinilo, tiazinilo, piridinilo y azepinilo total o parcialmente hidrogenados.

Cicloalquilo denota un sistema de anillo mono- o ciclo-carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo. El término cicloalquiloxi denota los mismos grupos unidos por un átomo de oxígeno tal como ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

Cicloalquenilo denota un sistema de anillo mono- o poli-carbocíclico insaturado de 3 a 10 carbonos, tal como ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término halo, solo o en palabras compuestas tales como haloalquilo, denota flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, cuando se usa en palabras compuestas tales como haloalquilo, el alquilo puede estar parcialmente halogenado o totalmente substituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen -CH₂CH₂F, -CF₂CF₃ y -CH₂CHFCI.

Alcoxi denota un grupo alquilo unido al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y los distintos isómeros de butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

Ariloxi denota un grupo arilo unido al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno, por ejemplo, fenoxi. Arilo-xialquilo denota una substitución ariloxi en alquilo. Alquiloxiarilo denota una substitución alcoxi en arilo.

Arilalcoxi denota una substitución arilo en un grupo alcoxi, por ejemplo, benciloxi y 2-feniletoxi.

Alquilsulfanilo denota grupos alquilo unidos al resto de la molécula vía un átomo de azufre, por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, y los distintos isómeros de butilsulfanilo, pentilsulfanilo y hexilsulfanilo.

Una “cantidad efectiva” es la cantidad de un compuesto identificado aquí que se requiere para aliviar o reducir el número de parásitos en una muestra de tales parásitos, y/o para reducir los números de tales parásitos, y/o para reducir los números de tales parásitos en y/o sobre un animal, y/o para inhibir el desarrollo de la infestación por parásitos en y/o sobre un animal, totalmente o en parte. Esta cantidad se determina fácilmente por observación o detección de los números de parásitos tanto antes como después de poner en contacto la muestra de parásitos con el compuesto, directa y/o indirectamente, por ejemplo, poniendo en contacto artículos, superficies, follaje, o animales con el compuesto. Para una administración *in vivo* del compuesto según la invención, una cantidad efectiva es sinónimo de una “cantidad farmacéuticamente efectiva”, que es la dosis o cantidad que trata o mejora los síntomas y/o signos de la infección o infestación por parásitos en el animal tratado. Esta última cantidad se determina también fácilmente por uno de experiencia media en la técnica, por ejemplo, observando o detectando los cambios relativos de los números de parásitos después de tal tratamiento. Tanto si el compuesto se aplica *in vivo* o *ex vivo*, el tratamiento es efectivo cuando el recuento de parásitos se reduce, después de una primera aplicación o administración, en una cantidad que varía del 5% al 100%. Alternativamente, la reducción del recuento de parásitos varía de alrededor de 10% a alrededor de 95%, con relación al recuento de parásitos en una muestra sin tratar equivalente. Por consiguiente, una cantidad “terapéuticamente efectiva” de un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina de la presente invención se puede considerar como la cantidad suficiente para rebajar el número de parásitos en un animal o para prevenir la infestación por parásitos en un animal.

Los compuestos de esta invención pueden existir en forma de uno o más estereoisómeros. Los distintos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos. Los expertos en la técnica apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que otro y cómo separar los estereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención comprende mezclas, estereoisómeros individuales, y mezclas ópticamente activas de los compuestos descritos aquí.

Ciertos compuestos de la presente invención forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. A modo de ejemplo no limitante pueden formar sales con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético,

ES 2 285 565 T3

- benzoico, cítrico, malónico, salicílico, mónico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metano- y etano-sulfónico, hidroximetano- e hidroxietano-sulfónico. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre se pueden regenerar tratando la sal con una disolución de
- 5 base acuosa apropiadamente diluida tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoniaco y bicarbonato de sodio. Las formas de base libre difieren de sus formas de sal respectivas algo en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido son por lo demás equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los propósitos de la invención.
- 10 Todas de tales sales de ácido se desea que sean farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.
- 15 Los compuestos de la invención, y los compuestos empleados en los métodos de la invención pueden formar también complejos estables con moléculas de disolvente que permanecen intactas después de que se retiran de los compuestos las moléculas de disolvente no complejado. Estos complejos se denominan aquí "solvatos". Los solvatos de los compuestos de la presente invención se incluyen también en la presente invención. En una realización particular, la molécula disolvente es agua.
- 20 Los métodos de esta invención incluyen el uso y/o administración de un compuesto anteriormente descrito que tiene actividad parasitida significativa como antihelmíntico, ectoparasitida, insecticida y acaricida, en la salud humana y animal y en agricultura.
- 25 La enfermedad o grupo de enfermedades descritas generalmente como helmintiasis es debida a la infección de un hospedante animal con gusanos parásitos conocidos como helmintos. La helmintiasis es un problema económico serio y extendido en animales domesticados tales como cerdos, ovejas, caballos, ganado vacuno, cabras, perros, gatos y aves de corral. Entre los helmintos, el grupo de gusanos descritos como nematodos provoca infecciones generalizadas y a menudo serias en varias especies de animales. El género más común de nematodos que infectan los animales a los que nos referimos anteriormente son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Algunos de estos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* atacan principalmente al tracto intestinal mientras que otros, tales como *Haemonchus* y *Ostertagia*, están más extendidos en el estómago mientras otros más tales como *Dictyocaulus* se encuentran en los pulmones. Otros parásitos más se pueden encontrar en otros tejidos y órganos del cuerpo tales como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares. Las infecciones parasitarias conocidas como helmintiasis conducen a anemia, malnutrición, debilidad, pérdida de peso y daño severo a las paredes del tracto intestinal y a otros tejidos u órganos y, si se dejan sin tratar, pueden dar como resultado la muerte del hospedante infectado. Los compuestos descritos aquí tienen inesperadamente alta actividad contra estos parásitos, y además son también activos contra *Dirofilaria* en perros, *Namatospiroides*, *Syphacia*, *Aspicularis* en roedores, artrópodos ectoparásitos de animales y pájaros tales como garrapatas, ácaros, piojos, pulgas, mosca azul, en ovejas *Lucilia* sp., insectos picadores y tales larvas de dípteros migratorios como *Hypoderma* sp. en ganado vacuno, *Gastrophilus* en caballos, y *Cuterebra* sp. en roedores.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 Los compuestos de la presente invención son también útiles contra parásitos que infectan a seres humanos. El género de parásitos más común del tracto gastrointestinal del hombre son *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris*, y *Enterobius*. Otros géneros médicalemente importantes de parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos fuera del tracto gastrointestinal son los gusanos filariales tales como *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa*, *Dracunculus* y las etapas extraintestinales de los gusanos intestinales *Strongyloides* y *Trichinella*. Estos compuestos son también de valor contra los artrópodos que parasitan al hombre, insectos picadores y otras plagas de dípteros que provocan molestias al hombre.
- A modo de ejemplo adicional y no de limitación, se cree actualmente que los compuestos y métodos de la presente invención son efectivos en el tratamiento de helmintos de importancia humana y veterinaria, que incluyen las siguientes clases, familias y géneros:

55

60

65

Clase	Familia	Género (ejemplos)	
5	Trematodos	Fasciolidae	Fasciola
Cestodos	Anoplocephalidae	Moniezia	
"	Dilepididae	Dipylidium	
10	"	Taeniidae	Taenia, Echinococcus
Nematodos	Strongyloididae	Stonyloides	
"	Strongylidae	Strongylus, Oesophagostomum	
15	"	Syngamidae	Syngamus
"	Trichostrongylidae	Trichostrongylus, Cooperia, Ostertagia, Haemonchus.	
20	"	Heligmonellidae	Nippostrongylus
"	Dictyocaulidae	Dictyocaulus	
25	"	Ascarididae	Ascaris
"	Toxocaridae	Toxacara	
30	"	Oxyuridae	Oxyuris
"	Filaridae	Parafilaria	
"	Onchocercidae	Onchocerca	
35	"	Trichinellidae	Trichinella
"	Trichuridae	Trichuris	
"	Capillariidae	Capilaria	

40

Los compuestos de la invención son también activos contra plagas domésticas tales como la cucaracha, Blatella sp., polilla de las ropas, Tineola sp., escarabajo de las alfombras, Attagenus sp., y la mosca común, Musca domestica.

45 Los compuestos de la invención son también útiles contra plagas de insectos de granos almacenados tales como Tribolium sp., Tenebrio sp., y de plantas agrícolas tales como 2 ácaros araña, (Tetranichus sp.), áfidos (Acythosiphon sp.); contra ortópteros migratorios tales como langostas y etapas inmaduras de insectos que viven en tejidos de las plantas. Los compuestos son útiles como nematocida para la represión de nematodos del suelo y parásitos de plantas tales como Meloidogyne sp., que puede ser de importancia en agricultura. Los compuestos de la invención son activos contra otras plagas de plantas tales como el gusano soldado sureño y la larva del escarabajo mejicano de las judías.

50 Se entenderá por los de experiencia media en la técnica que los métodos y compuestos de la presente invención son útiles para tratar no solo aquellas enfermedades específicamente mencionadas sino también aquellas que se sabe que están dentro de la clase de la helmintiasis.

55 Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente en una forma de dosis unitaria tal como una cápsula, bolo o comprimido, o como bebida líquida cuando se usan como un antihelmíntico en mamíferos. La bebida es generalmente una disolución, suspensión o dispersión del ingrediente activo usualmente en agua junto con un agente de suspensión tal como bentonita y un agente de humectación o excipiente similar. Generalmente, las bebidas contienen también un agente antiespumante. Las formulaciones de bebida generalmente contienen de alrededor de 0,001 a 0,5% en peso del compuesto activo. Las formulaciones de bebida preferidas pueden contener de 0,01 a 0,1% en peso. Las cápsulas y bolos comprenden el ingrediente activo mezclado con un vehículo tal como almidón, talco, estearato de magnesio o fosfato de dicalcio.

60 Cuando se desea administrar los compuestos de la invención en una forma de dosificación unitaria sólida seca, se emplean usualmente cápsulas, bolos o comprimidos que contienen la cantidad deseada de compuesto activo. Estas formas de dosificación se preparan mezclando íntima y uniformemente el ingrediente activo con diluyentes apropiados finamente divididos, cargas, agentes desintegrantes y/o aglomerantes tales como almidón, lactosa, talco, estearato de

ES 2 285 565 T3

magnesio, gomas vegetales y similares. Tales formulaciones de dosificación unitaria se pueden variar ampliamente con respecto a su peso total y contenido de agente antiparasitario dependiendo de factores tales como el tipo de animal hospedante que se va a tratar, la severidad y tipo de infección y el peso del hospedante. Cuando el compuesto activo se va a administrar vía un alimento para animales, está disperso íntimamente en el alimento o se usa como revestimiento 5 o está en forma de pelets que se pueden añadir a continuación a la alimentación acabada u opcionalmente suministrar separadamente. Alternativamente, los compuestos antiparasitarios de nuestra invención se pueden administrar a animales parenteralmente, por ejemplo, por inyección intraruminal, intramuscular, intratraqueal, o subcutánea en tal caso el ingrediente activo está disuelto o disperso en un vehículo líquido. Para la administración parenteral, el material activo se mezcla apropiadamente con un vehículo aceptable, preferentemente de la variedad de agente vegetal tal como 10 aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y similares. Se usan también otros vehículos parenterales tales como preparaciones orgánicas que usan solketal, glicerina formal y formulaciones parenterales acuosas. El compuesto de la invención seleccionado se disuelve o suspende en la formulación parenteral para administración; tales formulaciones contienen generalmente de 0,005 a 5% en peso del compuesto activo.

15 Aunque el agente antiparasitario de esta invención encuentra su uso principal en el tratamiento y/o prevención de la helmintiasis, también es útil en la prevención y tratamiento de enfermedades causadas por otros parásitos, por ejemplo, parásitos artrópodos tales como garrapatas, piojos, pulgas, ácaros y otros insectos picadores en animales domesticados y aves de corral. También es efectivo en el tratamiento de enfermedades parasitarias que ocurren en otros animales incluyendo los seres humanos. La cantidad óptima que se va a emplear para los mejores resultados dependerá, por 20 supuesto, del compuesto particular empleado, la especie de animal que se va a tratar y del tipo y severidad de la infección o infestación parasitaria. Generalmente, se obtienen buenos resultados con los compuestos de la presente invención por la administración oral de desde alrededor de 0,001 a 10 mg por kg de peso corporal del animal, siendo administrada tal dosis total de una vez o en dosis divididas durante un periodo relativamente corto de tiempo tal como 1-5 días. Con los compuestos de la invención descritos se obtiene excelente represión de tales parásitos en animales 25 administrando de alrededor de 0,025 a 0,5 mg por kg de peso corporal en una sola dosis. Se administran tratamientos repetidos según se requiera para combatir las re-infeciones y dependen de las especies de parásito y las técnicas de cría que se empleen. Las técnicas para administrar estos materiales a animales son conocidas por aquellos expertos en el campo veterinario. La cantidad exacta del compuesto de la invención dado dependerá por supuesto de varios factores que incluyen el compuesto específico seleccionado, el animal que se está tratando, el(s) parásito(s) que infecta(n) 30 al animal, la severidad de la infección, etc. y siendo considerados todos de tales factores por el experto al calcular la dosis efectiva requerida sin experimentación innecesaria.

Cuando los compuestos descritos aquí se administran como componente de la alimentación de los animales, o disuelto o suspendido en el agua de beber, se proporcionan composiciones en las que el compuesto o compuestos 35 activos están íntimamente dispersos en un vehículo o diluyente inerte. Por vehículo inerte se entiende uno que no reaccionará con el agente antiparasitario y uno que se puede administrar con seguridad a animales. Preferentemente, un vehículo para la administración en la alimentación es uno que es, o puede ser, un ingrediente de la ración para animales.

40 Las composiciones apropiadas incluyen premezclas o suplementos alimentarios en los que el ingrediente activo está presente en relativamente grandes cantidades y que son apropiados para la alimentación directa al animal o para su adición a la alimentación directamente o después de una etapa de dilución o mezcla intermedia. Los diluyentes o vehículos apropiados típicos para tales composiciones incluyen, por ejemplo, granos secos de destilador, harina de maíz, harina de cítricos, residuos de fermentación, conchas de ostras molidas, harinillas de trigo, molasas solubles, 45 harina de mazorca de maíz, alimento molido de judías comestibles, sémola de soja, caliza molida y similares. Los compuestos de la invención se dispersan íntimamente por todo el vehículo por métodos tales como trituración, agitación, molienda o volteo. Las composiciones que contienen de alrededor de 0,005 a 2,0% en peso del compuesto activo son particularmente apropiadas como premezclas de alimentación. Los suplementos alimentarios, que se suministran directamente al animal, contienen de alrededor de 0,0002 a 0,3% en peso de los compuestos activos.

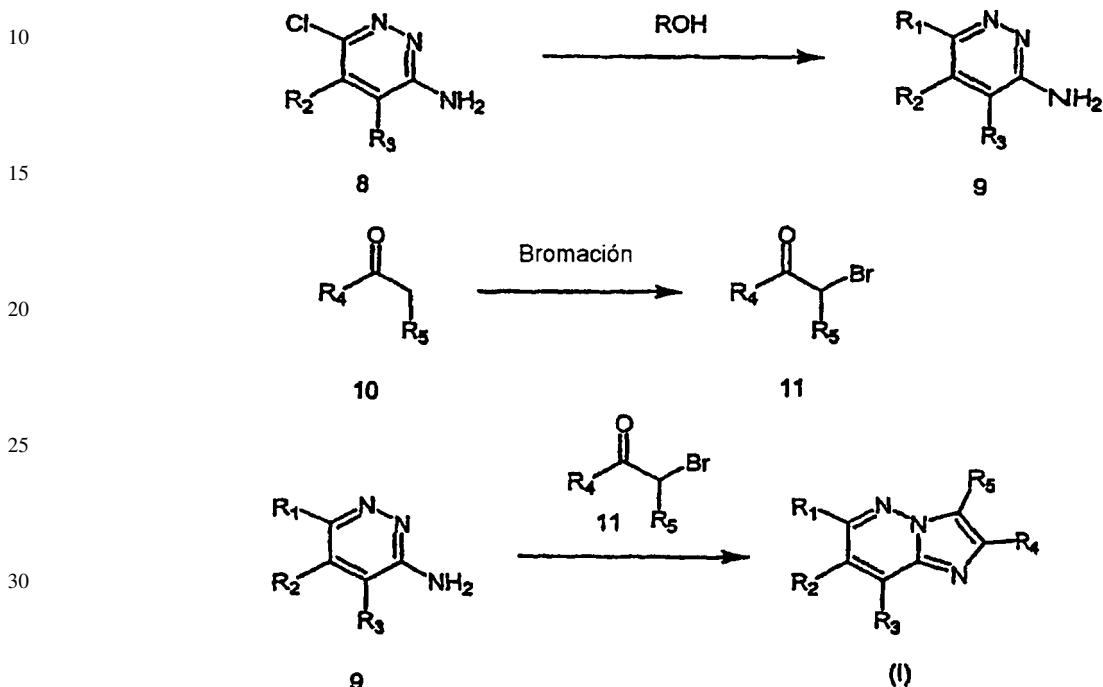
50 Tales suplementos se añaden a la alimentación animal en una cantidad para dar a la alimentación acabada la concentración de compuesto activo deseada para el tratamiento y represión de enfermedades parasitarias. Aunque la concentración deseada de compuesto activo variará dependiendo de los factores previamente mencionados así como del derivado de la invención particular empleado, el compuesto descrito en esta invención se suministra usualmente a concentraciones de entre 0,00001 y 0,002% en la alimentación para conseguir el deseado resultado antiparasitario. Los compuestos de esta invención son también útiles para combatir plagas agrícolas que ocasionan daño a los cultivos 55 mientras están creciendo o cuando están almacenados. El compuesto se aplica usando técnicas conocidas como pulverizaciones, polvos, emulsiones y similares, a los cultivos en crecimiento o almacenados para efectuar la protección de tales plagas agrícolas.

60 En algunos aspectos de la invención, los compuestos de la invención se pueden fabricar usando técnicas evidentes para los de experiencia media en la técnica y/o usando los métodos descritos en algunas de las referencias de la bibliografía química dadas a continuación. En otros aspectos, se describen a continuación los procedimientos descritos en los esquemas y métodos de reacción. Algunos de los compuestos útiles en esta invención se ejemplifican también 65 por medio de los siguientes ejemplos preparativos, que no se debe considerar que limiten el alcance de la descripción. Los caminos de mecanismos alternativos y las estructuras análogas dentro del alcance de la invención pueden ser evidentes para los expertos en la técnica.

Los métodos de síntesis de muchos de los compuestos de Fórmula (I) en la que R₁ es alcoxi de C₁-C₆, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, cicloalquil de C₃-C₁₀-alcoxi de C₁-C₆, ariloxi (opcionalmente substituido), aril-alcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, generalmente comienzan por derivados 3-amino-6-cloropiridazina de Fórmula 8 como se muestra en el Esquema 1:

5

Esquema 1



35

De este modo, a modo de ejemplo no limitante, la reacción de un derivado de 3-amino-6-cloropiridazina de Fórmula 8 con una sal de metal alcalino de un alcohol o fenol apropiado da compuestos de Fórmula 9 en la que R₁ es alcoxi de C₁-C₆, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, cicloalquil de C₃-C₁₀-alcoxi de C₁-C₆, ariloxi (opcionalmente substituido), aril-alcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆. La bromación de cetonas de Fórmula general 10 en la que R₄ es arilo opcionalmente substituido o heteroarilo opcionalmente substituido y R₅ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ da los correspondientes derivados de α-bromocetona de Fórmula 11. La reacción del derivado de α-bromocetona de Fórmula 11 con la aminopiridazina de Fórmula 9 en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio da compuestos de Fórmula (I) en la que R₁ es alcoxi de C₁-C₆, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, cicloalquil de C₃-C₁₀-alcoxi de C₁-C₆, ariloxi (opcionalmente substituido), aril-alcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, y R₅ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆. Véanse los Ejemplos 1, 3, 4, 5, 6 y 7, a continuación.

40

45

En otro aspecto de la invención, un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) en la que R₁ es alcoxi de C₁-C₆, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, cicloalquil de C₃-C₁₀-alcoxi de C₁-C₆, ariloxi (opcionalmente substituido), aril-alcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆ y R₅ es hidrógeno con la apropiada N-halosuccinimida usando los procedimientos de Kobe, Stanovnik and Tisler, *Tetrahedron*, 1968, 24, 239-245 (R₅= Br, Cl) o Gueiffier & colaboradores, *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 65, 6572-6575 (R₅=I). Véanse los Ejemplos 8, 9 y 10, a continuación.

50

55

60

Otro método para preparar un compuesto de Fórmula 1 en la que R₁ es alcoxi de C₁-C₆, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, cicloalquil de C₃-C₁₀-alcoxi de C₁-C₆, ariloxi (opcionalmente substituido), aril-alcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆ y R₅ es ciano implica el tratamiento del compuesto correspondiente de Fórmula (I) en la que R₅ es un halógeno (seleccionado de bromo, cloro o yodo) con cianuro cuproso usando los procedimientos de Torgova, Abolin, Roitman, Karamysheva and Ivaschenco, *Journal of Organic Chemistry of the USSR (Engl. Transl.)*, 1988, 24, 179-183 o Hough, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1983, 20, 1003-1005. Véase el Ejemplo 11, a continuación.

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

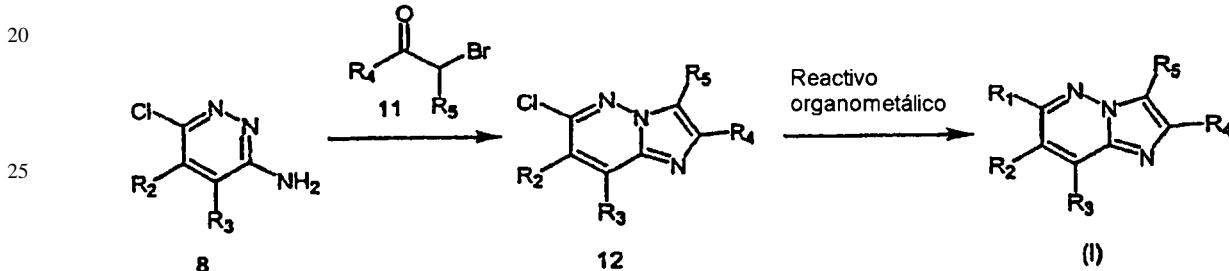
1435

ES 2 285 565 T3

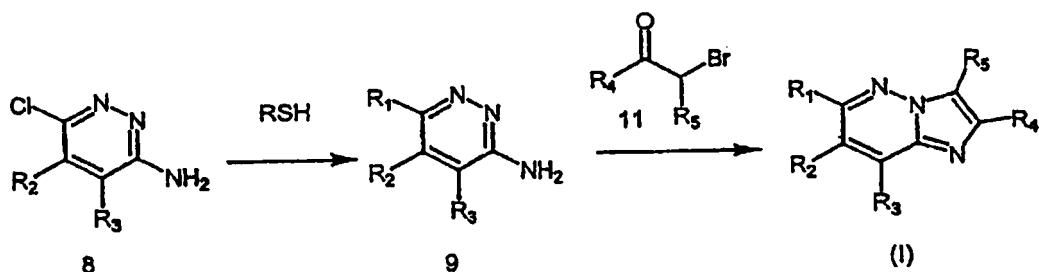
- Un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) en la que R_1 es alcoxi de C_1 - C_6 , cicloalcoxi de C_3 - C_{10} , cicloalquil de C_3 - C_{10} -alcoxi de C_1 - C_6 , ariloxi, aril-alcoxi de C_1 - C_6 , alcoxi de C_1 - C_6 -alcoxi de C_1 - C_6 y R_5 es un arilo (opcionalmente sustituido) o grupo heteroarilo (opcionalmente sustituido) implica el tratamiento del correspondiente compuesto de Fórmula (I) en la que R_5 es halógeno (seleccionado de bromo, cloro o yodo) con un ácido arilborónico (opcionalmente sustituido) o un ácido heteroarilborónico (opcionalmente sustituido), una base y un catalizador de paladio usando los procedimientos de Gueiffier & colaboradores, Journal of Organic Chemistry, 2000, 65, 6572-6575 y Synthesis, 2001, No. 4. 595-600. Véase el Ejemplo 13, a continuación.
- 5 Los métodos de síntesis de muchos de los compuestos de Fórmula 1 en la que R_1 es alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_{10} , arilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo (opcionalmente sustituido), aril-alquilo de C_1 - C_6 (opcionalmente sustituido) generalmente comienzan por derivados 3-amino-6-cloropiridazina de Fórmula 8 por reacción con derivados de α -bromocetona de Fórmula 11 en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio para dar compuestos de Fórmula 12 que se hacen reaccionar a continuación con reactivos organometálicos tales como reactivos de Grignard o reactivos de organolitio como se muestra en el Esquema 2:

15

Esquema 2



Esquema 4



15 De este modo, la reacción de un derivado de 3-amino-6-cloropiridazina de Fórmula 8 con una sal de metal alcalino de un tiol da un compuesto de Fórmula 9, en la que R_1 es alquilsulfanilo de C_1-C_6 , arilsulfanilo, aril-alquilsulfanilo de C_1-C_6 que se hace reaccionar con un derivado de α -bromocetona de Fórmula 11 en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio para dar un compuesto de Fórmula (I) en la que R_1 es alquilsulfanilo de C_1-C_6 , arilsulfanilo, aril-alquilsulfanilo de C_1-C_6 . Véase el Ejemplo 18, a continuación.

20 *Rutas de administración*

Tal como se usa aquí, “administrar” o “administración” se refiere al suministro de un compuesto, sal o profármaco de la presente invención o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto, sal o profármaco de esta invención a un organismo con el propósito de tratar o prevenir una infestación por parásitos en animales.

Las rutas apropiadas de administración pueden incluir, sin limitación, oral, rectal, tópica, transmucosa, intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intravítreo, intraperitoneal, intranasal, aural o intraocular. Las rutas preferidas de administración son oral y parenteral.

30 Alternativamente, uno puede administrar el compuesto de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, por preparación en forma de un bálsamo o formulación aplicada tópicamente que se aplica directamente al área infectada o por inyección del compuesto directamente en el tejido infectado. En cada caso, se puede usar una formulación de despredimiento sostenido.

35 De este modo, la administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo vía cualquiera de los modos aceptados de administración o de agentes para servir para propósitos similares. Las rutas de administración pueden ser cualquiera conocida por los de experiencia media. Los compuestos de la invención se dan a aquellos que los necesiten en cualquier forma reconocida en la técnica, es decir, sólido, semisólido, polvo liofilizado, o formas de dosificación líquida, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura y blanda elástica, polvos, disoluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, en formas unitarias o de dosificación múltiple apropiadas para la administración simple de dosis precisas. Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como agente activo, y además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Composición/Formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, usando varios procedimientos bien conocidos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapado o liofilización. Las composiciones se pueden formular en conjunción con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesado de compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación correcta depende de la ruta de administración escogida.

55 Para inyección, que incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, los compuestos de la invención se pueden formular en disoluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles conocidos por los de experiencia media, así como otros excipientes u otros materiales conocidos por los de experiencia media. Para administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a penetrar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.
60

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención sean formulados en forma de comprimidos, píldoras, pastillas romboédricas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, disoluciones, suspensiones, disoluciones concentradas y suspensiones para diluir en el agua de beber de un paciente, premezclas para dilución en el alimento de un paciente, y similares, para ingestión oral por un paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden fabricar usando un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir otros auxiliares

ES 2 285 565 T3

apropiados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes útiles son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata y otros materiales tales como gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico. Se puede usar también una sal tal como alginato de sodio.

5 A los núcleos de gragea se les proporciona revestimientos apropiados. Para este propósito, se pueden usar disoluciones de azúcar concentrado que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos apropiados o mezclas disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de gragea para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

10 15 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de fácil deglución “push-fit” hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de fácil deglución pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, un aglomerante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilénico líquidos. Se pueden añadir estabilizantes en estas 20 formulaciones, también.

25 Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se pueden suministrar convenientemente en la forma de un pulverizador de aerosol usando un envase presurizado o un nebulizador y un propelador apropiado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede controlar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

30 Los compuestos se pueden formular también para la administración parenteral, por ejemplo, por inyección de bolos o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis. Las composiciones útiles incluyen, sin limitación, suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener adjuntos tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de una forma soluble en agua, tal como, sin limitación, una sal, del compuesto activo. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácido graso sintético tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener substancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextran. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes apropiados y/o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

40 45 Los compuestos se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, usando, por ejemplo, bases de suppositorio convencional tales como mantequilla de coco u otros glicéridos.

50 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos se pueden formular también como preparaciones de reserva. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular o subcutánea. Un compuesto de esta invención se puede formular para esta ruta de administración con materiales poliméricos o hidrófobos apropiados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio iónico, o como un derivado poco soluble tal como, sin limitación, una sal poco soluble.

55 60 Se pueden emplear otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos relativamente hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro para fármacos hidrófobos. Además, se pueden usar disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, si es necesario.

65 Adicionalmente, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de desprendimiento sostenido, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de desprendimiento sostenido y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de desprendimiento sostenido pueden, dependiendo de su naturaleza química, desprender los compuestos durante desde unas pocas semanas hasta 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del compuesto particular, se pueden emplear estrategias de estabilización adicionales.

Las composiciones farmacéuticas útiles aquí también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en fase gel. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no están limitados a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilénico.

Ejemplos

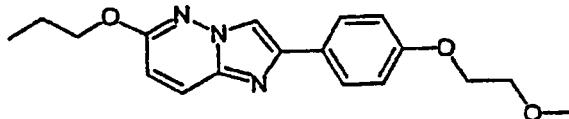
Los siguientes ejemplos sirven para proporcionar una apreciación adicional de la invención pero no quiere decir de ningún modo que restrinjan el alcance efectivo de la invención.

5

Ejemplo 1

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-propoximidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 63)

10



15

a) Se preparó 6-propoxypyridazin-3-amina por el procedimiento de Barlin *et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 31, 651-662.

20

b) Se preparó 2-bromo-1-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]etanona por el procedimiento de Ostermayer, Zimmermann and Fuhrer, UK Patent Application GB 2 065 645 A.

25

c) Una mezcla agitada de 6-propoxypyridazin-3-amina (4,50 g, 29,4 mmol), 2-bromo-1-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]etanona (8,03 g, 29,4 mmol) y etanol (280 ml) se calentó a refluo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió y se añadió bicarbonato de sodio (2,50 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se calentó a refluo durante 1 hora, a continuación se enfrió y evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo (150 ml) y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. La elución con metanol al 1-2% en diclorometano dio un sólido verde/marrón. El tratamiento con carbón vegetal decolorante en disolución de éter dietílico (tres veces) y recristalización en ciclohexano dio el Compuesto 63 (3,95 g, 41%) en forma de cristales verde pálido. P.f. 82,5-84°C. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,06, t, J=7,2 Hz, 3H; 1,75-1,94, m, 2H; 3,47, s, 3H; 3,74-3,81, m, 2H; 4,14-4,21, m, 2H; 4,27, t, J=6,6 Hz, 2H; 6,68, d, J=9,3 Hz, 1H; 7,00, d, J=8,8 Hz, 2H; 7,76-7,88, m, 3H; 7,94, s, 1H. Espectro de masas (APCI+) m/z 328 (M+H, 100%).

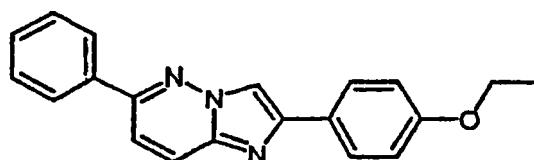
30

Ejemplo 2

35

Preparación de 2-[4-(2-etoxy)fenil]-6-fenylimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 79)

40



45

a) Se preparó 6-fenylimidazo[1,2-b]piridazin-3-amina por el procedimiento de Grundmann, Chemische Berichte, 1948, 81, 1-12.

50

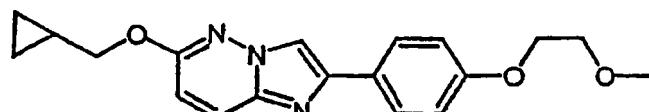
b) Una mezcla agitada de 6-fenylimidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (260 mg), 2-bromo-1-(4-ethoxyphenyl)etanona (540 mg) y etanol (15 ml) se calentó a refluo durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se añadió hidrogenocarbonato de sodio (92 g). La mezcla se agitó y calentó a refluo durante 3 horas, a continuación se enfrió. El precipitado que se formó se separó por filtración y se disolvió en cloroformo (10 ml). La disolución de cloroformo se filtró a través de lana de algodón y se evaporó para dar el Compuesto (79) en forma de un sólido amarillo pálido. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,43, t, 3H; 4,13, q, 2H; 7,02, d, 2H; 7,42-7,58, m, 4H; 7,82-8,05, m, 5H; 8,20, s, 1H. Espectro de masas (APCI+) m/z 316 (M+H, 100%).

Ejemplo 3

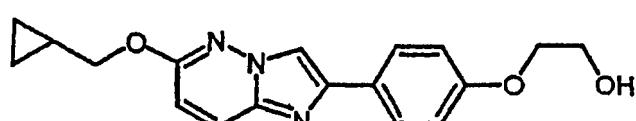
55

Preparación de 2-[4-(2-methoxyethoxy)fenil]-6-ciclopropilmetoximidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 75) y 2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-ciclopropilmetoximidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 76)

60



65



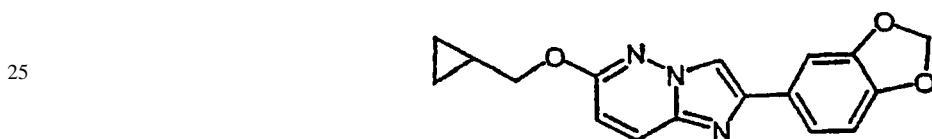
ES 2 285 565 T3

5 a) Se añadió sodio (127 mg) a ciclopropilmetanol (5 g) agitado. Después de que se hubo disuelto el sodio, se añadió 6-cloropiridazin-3-amina (0,648 g) y la mezcla se calentó a 170° en un recipiente de vidrio a presión con agitación magnética durante 23 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron para dar 6-ciclopropilmetoxipiridazin-3-amina (716 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,27-0,38, m, 2H; 0,52-0,66, m, 2H; 1,18-1,38, m, 1H; 4,18, d, 2H; 4,47, s ancho, 2H; 7,78, ABq, 2H.

10 b) Una mezcla agitada de 6-ciclopropilmetoxipiridazin-3-amina (165 mg, 1 mmol) y 2-bromo-1-[4-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (273 mg, 1 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (84 mg, 1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo (150 ml) y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. La elución con metanol al 1-3% en diclorometano dio el Compuesto 75 (101 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,22-0,34, m, 2H; 0,62-0,52, m, 2H; 1,07-1,32, m, 1H; 3,25, s, 3H; 3,61-3,68, m, 2H; 3,98-4,12, m, 4H; 6,58, d, 1H; 6,90, d, 2H; 7,65, d, 1H; 7,70, d, 2H; 7,80, s, 1H. Espectro de masas (APCI+) m/z 340 ($\text{M}+\text{H}$, 100%). La elución adicional dio el Compuesto 76 (62 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,24-0,38, m, 2H; 0,52-0,64, m, 2H; 1,15-1,35, m, 1H; 2,25, s ancho, 1H; 3,85-3,95, m, 2H; 4,00-4,15, m, 4H; 6,62, d, 1H; 6,68, d, 2H; 7,72, d, 1H; 7,76, d, 2H; 7,84, s, 1H. Espectro de masas (APCI+) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 4

20 *Preparación de 2-(3,4-metilendioxifenil)-6-ciclopropilmetoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 43)*



30 Una mezcla agitada de 6-ciclopropilmetoxipiridazin-3-amina (110 mg), 2-bromo-1-(3,4-metilenodioxifenil)etano- na (162 mg), hidrogenocarbonato de sodio (84 mg, 1 mmol) y etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (56 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante unas 0,5 h adicionales. La mezcla se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo (50 ml) y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice. La elución con metanol al 1-3% en diclorometano dio el compuesto 43 (162 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,33-0,43, m, 2H; 0,62-0,72, m, 2H; 1,22-1,44, m, 1H; 4,13, d, 2H; 6,0, s, 2H; 6,72, d, 1H; 6,86, d, 1H; 7,38, s, 1H; 7,40, d, 1H, 7,78, d, 1H; 7,90, s, 1H.

Ejemplo 5

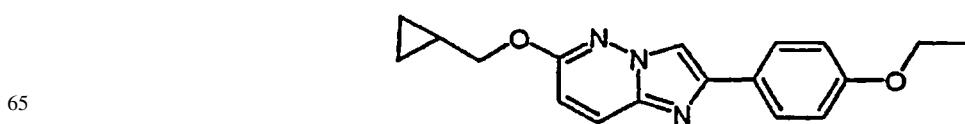
40 *Preparación de 1-metil-2-(2-tienil)-6-ciclopropilmetoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 44)*



50 Una mezcla agitada de 6-ciclopropilmetoxipiridazin-3-amina (165 mg) y 2-bromo-1-(2-tienil)propan-1-ona (Tetrahedron Letters, 1981, 22, 4305-4308) (219 mg) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (84 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante unas 2,5 horas adicionales. La mezcla se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo (50 ml) y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. La elución con metanol al 1% en diclorometano dio el Compuesto 44 (190 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,28-0,38, m, 2H; 0,52-0,66, m, 2H; 1,16-1,37, m, 1H; 2,62, s, 3H; 4,12, d, 2H; 6,60, d, 1H; 7,01-7,11, m, 1H; 7,26 d, 1H; 7,34, d, 1H; 7,68, d, 1H.

Ejemplo 6

60 *Preparación de 2-(4-etoxyfenil)-5-metil-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 33)*

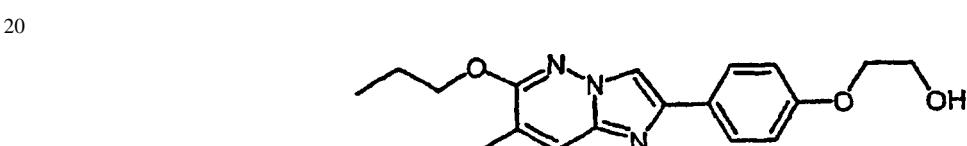
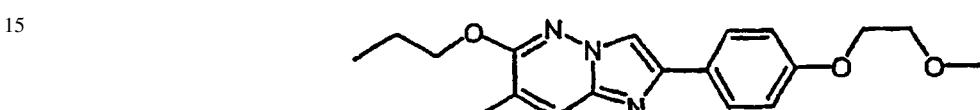


ES 2 285 565 T3

Una mezcla agitada de 6-ciclopropilmetoxipiridazin-3-amina (165 mg, 1 mmol), 2-bromo-1-(4-etoxifenil)etanona (243 mg, 1 mmol) y etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (84 mg) y continuó el reflujo durante otras 3 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo (50 ml) y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. La elución con metanol al 1% en diclorometano dio el Compuesto 33 (140 mg). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,30-0,42, m, 2H; 0,60-0,74, m, 2H; 1,20-1,38, m, 1H; 1,40, t, 3H; 4,04, q, 2H; 4,14, d, 2H; 6,70, d, 1H; 6,96 d, 2H; 7,74, d, 1H; 7,80, d, 2H; 7,88, s, 1H.

Ejemplo 7

10 *Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-5-metil-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 77) y 2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-5-metil-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 78)*

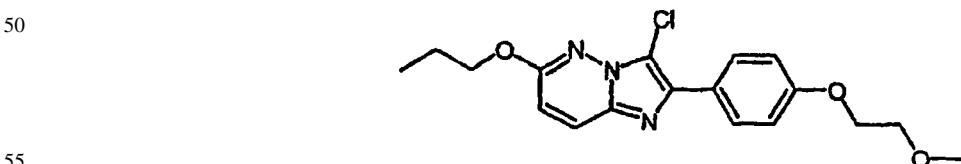


25 a) Se añadió sodio (40 mg) a propanol (4 g) agitado. Después que se hubo disuelto el sodio, se añadió 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina (200 mg) y la mezcla se calentó a 155°C en un recipiente de vidrio a presión con agitación magnética durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron para dar 5-metil-6-propoxipiridazin-3-amina en bruto.

30 b) Una mezcla agitada de 5-metil-6-propoxipiridazin-3-amina (95 mg, 0,57 mmol) y 2-bromo-1-[4-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (156 mg, 0,57 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (48 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo (150 ml) y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. La elución con metanol al 1% en diclorometano dio el Compuesto 77 (57 mg). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,08, t, 3H; 1,83, sextete, 2H; 2,22, s, 3H; 3,47, s, 3H; 3,72-3,80, m, 2H; 4,10-4,18, m, 2H; 4,27, t, 2H; 6,97, d, 2H; 7,50, s, 1H; 7,82, d, 2H; 7,85, s, 1H. Espectro de masas (APCI+) m/z 342 (M+H, 100%). La elución adicional dio el Compuesto 78 (32 mg). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,08, t, 3H; 1,86, sextete, 2H; 2,23, s, 3H; 2,45, s ancho, 1H; 3,93-4,05, m, 2H; 4,05-4,17, m, 2H; 6,96, d, 2H; 7,55, s, 1H; 7,82, d, 2H; 7,89, s, 1H. Espectro de masas (APCI+H) m/z 328 (M+).

Ejemplo 8

45 *Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-cloro-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 91)*



55 Una mezcla agitada de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (164 mg, 0,50 mmol), N-clorosuccinimida (67 mg, 29,4 mmol) y cloroformo (3 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió y lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía radial en gel de sílice. La elución con metanol al 0-2% en diclorometano dio el Compuesto 91 (158 mg, 87%) en forma de un sólido blancuzco. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,07, t, J =7,5 Hz, 3H; 1,75-2,0, m, 2H; 3,47, s, 3H; 3,78, t, J =4 Hz, 2H; 4,19, t, J =4 Hz, 2H; 4,38, t, J =6,5 Hz, 2H; 6,74, d, J =9,5 Hz, 1H; 7,04 d, J =8,5 Hz, 2H; 7,81, d, J =9,5 Hz, 1H; 8,06, d, J =8,5 Hz, 2H; Espectro de masas (APCI+) m/z 362/364 (M+H, 100%).

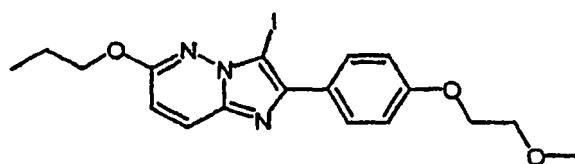
65

Ejemplo 9

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-yodo-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 96)

5

10



15 Una mezcla agitada de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (327 mg, 1,00 mmol), N-yodosuccinimida (225 mg, 1,00 mmol) y acetonitrilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con acetonitrilo frío de nueva aportación para dar el Compuesto 96 (344 mg, 76%) en forma de un sólido blancuzco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,08, t, J =7,3 Hz, 3H; 1,8-2,0, m, 2H; 3,47, s, 3H; 3,75-3,83, m, 2H; 4,15-4,23, m, 2H; 4,41, t, J =6,6 Hz, 2H; 6,76, d, J =9,5 Hz, 1H; 7,04 d, J =9,3 Hz, 2H; 7,80, d, J =9,9 Hz, 1H; 8,04, d, J =8,7 Hz, 2H; Espectro de masas (APCI+) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

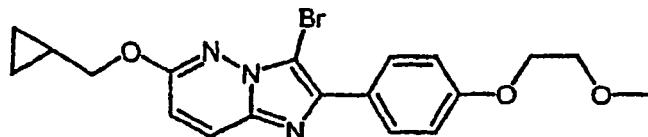
20

Ejemplo 10

Preparación de 1-bromo-2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-ciclopropilmethoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 88)

25

30



35 Una mezcla agitada de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-ciclopropilmethoxiimidazo[1,2-b]piridazina (40 mg, 0,12 mmol), N-bromosuccinimida (21 mg, 0,12 mmol) y cloroformo (1 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar el Compuesto 88 (50 mg) en forma de un sólido de color beige. ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,33-0,40, m, 2H; 0,55-0,68, m, 2H; 1,15-1,20, m, 1H; 3,40, s, 3H; 3,66-3,76, m, 2H; 4,05-4,16, m, 2H; 4,20 d, 2H; 6,72, d, 1H; 7,00, d, 2H; 7,75, d, 1H; 8,00, d, 2H. Espectro de masas (APCI+) m/z 418/421 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

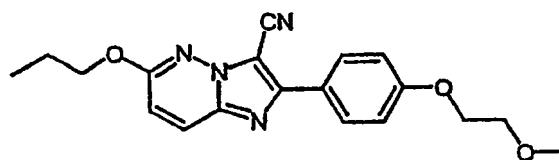
40

Ejemplo 11

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-ciano-6-propoxi-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 110)

45

50



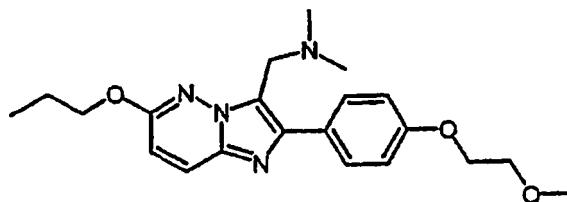
55 Una mezcla de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-yodo-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (100 mg, 0,22 mmol), cianuro cuproso (22 mg, 0,24 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 80°C durante 22 horas. Se añadió más CuCN (10 mg) y la mezcla se calentó a 100°C durante 29 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro férrico (5%, acidificada con HCl) (7 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua (dos veces) y se secó con aire durante la noche. El sólido de color beige se cromatógrafió radialmente en gel de sílice. La elución con metanol al 0-1% en diclorometano proporcionó el Compuesto 110 (50 mg, 64%) en forma de un sólido blanco brillante. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,06, t, J =7,4 Hz, 3H; 1,76-1,96, m, 2H; 3,47, s, 3H; 3,74-3,82, m, 2H; 4,15-4,22, m, 2H; 4,37, t, J =6,6 Hz, 2H; 6,88, d, J =9,5 Hz, 1H; 7,04, d, J =8,8 Hz, 2H; 7,82, d, J =9,5 Hz, 1H; 8,09, d, J =8,7 Hz, 2H. Espectro de masas (APCI+) m/z 353 ($\text{M}+\text{H}$, 100%). La elución adicional dio material de partida recuperado (21 mg, 21%).

Ejemplo 12

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-dimetilamino-metil-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 98)

5

10



Una mezcla de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (327 mg, 1 mmol), paraformaldehído (200 mg, 6,65 mmol), dimetilamina acuosa (40% peso/v, 1,0 ml, 8,5 mmol) y ácido acético (3 ml) se calentó a 120°C durante 22 horas. La mezcla se enfrió y concentró. El residuo se disolvió en cloroformo y se extrajo tres veces con ácido clorhídrico diluido (10%). Los extractos combinados se basificaron con disolución acuosa de hidróxido de sodio (25%), la suspensión resultante se enfrió en hielo y se filtró por succión. El sólido recogido se lavó dos veces con agua y se secó en la bomba para proporcionar el Compuesto 98 (75 mg) en forma de un sólido beige. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,07, t, J=7,4 Hz, 3H; 1,76-1,96, m, 2H; 2,32, s, 6H; 3,47, s, 3H; 3,74-3,82, m, 2H; 3,87 s, 2H; 4,14-4,22, m, 2H; 4,32, t, J=7,5 Hz, 2H; 6,66, d, J=9,5 Hz, 1H; 7,03, d, J=8,8 Hz, 2H; 7,77, d, J=10,2 Hz, 1H; 7,98, d, J=8,8 Hz, 2H. Espectro de masas (APCI+) m/z 385 (M+H, 60%), 340 (100).

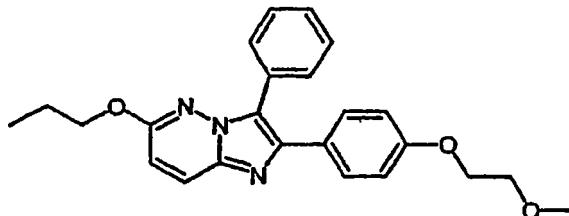
Ejemplo 13

25

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fenil-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 97)

30

35



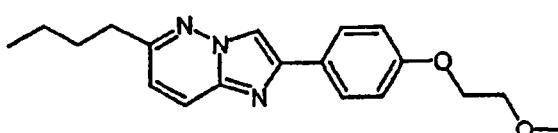
2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-yodo-6-propoxiimidazo[1,2-b]piridazina (100 mg, 0,22 mmol) se disolvió con agitación en 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido fenilborónico (30 mg, 0,24 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg). Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (18 mg, 0,44 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 1 hora, a continuación se enfrió y repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron. El residuo sólido de color crema se cromatógrafió radialmente en gel de sílice. La elución con metanol al 0-3% en diclorometano proporcionó el Compuesto 97 (74 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,00, t, J=7,3 Hz, 3H; 1,74-1,86, m, 2H; 3,45, s, 3H; 3,75, t, J=4,3 Hz, 2H; 4,13, t, J=4,3 Hz, 2H; 4,18, t, J=6,3 Hz, 2H; 6,70, d, J=9,5 Hz, 1H; 6,88, d, J=8,4 Hz, 2H; 7,35-7,47, m, 3H; 7,57, d, J=8,3 Hz, 2H; 7,62, d, J=6,8 Hz, 2H; 7,82, d, J=9,3 Hz, 1H. Espectro de masas (APCI+) m/z 404 (M+H, 100%).

Ejemplo 14

50

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-butilimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 82)

55

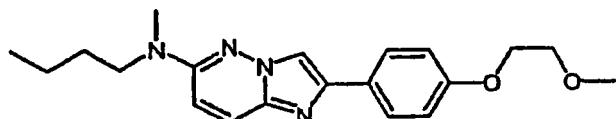


Una disolución de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (304 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió con agitación a una disolución de bromuro de butilmagnesio (10 mmol) (preparada a partir de 1-bromobutano (1,37 g, 10 mmol) y tiras de magnesio (0,27 g, 11 mmol) y un cristal de yodo en tetrahidrofurano (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroniquel (II) (81 mg, 0,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con éter (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó y evaporó. El residuo se cromatógrafió radialmente en gel de sílice. La elución con metanol al 1-3% en diclorometano proporcionó el Compuesto 82 (8 mg) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,97, t, J=7,3 Hz, 3H; 1,32-1,52, m, 2H; 1,64-1,84, m, 2H; 2,83, t, J=7,5 Hz, 2H; 3,47, s, 3H; 3,72-3,82, m, 2H; 4,12-4,22, m, 2H; 6,92-7,06, m, 3H; 7,86-7,94, m, 3H; 8,10, s, 1H. Espectro de masas (APCI+) m/z 326 (M+H, 100%).

Ejemplo 15

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(N-metil)butilaminoimidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 72)

5



10

Una suspensión de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (94 mg, 0,31 mmol) en N-metilbutilamina (2,0 ml) en un recipiente de vidrio a presión se calentó a 160°C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y apareció lentamente un sólido. El sólido se separó por filtración y se secó en aire. El sólido se cromatógrafió radialmente en sílice. La elución con metanol al 1-5% en diclorometano proporcionó el Compuesto 72 (18 mg) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,94, t, J=7,3 Hz, 3H; 1,24-1,44, m, 2H; 1,44-1,64, m, 2H; 3,06, s, 3H; 3,40-3,50, m, 2H; 3,48 s, 3H; 3,72-3,80, m, 2H; 4,12-4,20, m, 2H; 6,68, d, J=9 Hz, 1H; 6,98, d, J=9 Hz, 2H; 7,64, d, J=9 Hz, 1H; 7,85, d, J=9 Hz, 2H; 7,90, s, 1H.

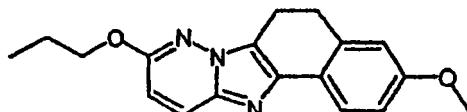
15

Ejemplo 16

20

3-metoxi-8-propoxi-5,6-dihidro-6b,7,11-triaza-benzo[a]fluoreno (Compuesto 121)

25



30

a) Se preparó 2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona por el procedimiento de Kasturi and Arunachalam, Canadian Journal of Chemistry, 1968, 46, 3625-3629.

35

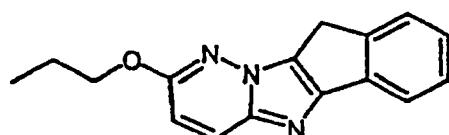
b) Una mezcla agitada de 6-propoxipiridazin-3-amina (120 mg, 0,78 mmol), 2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (200 mg, 0,78 mmol) en etanol se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió y se añadió bicarbonato de sodio (66 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. La elución con metanol al 1-2% en diclorometano dio el Compuesto 121 (30 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,05, t, J=7,4 Hz, 3H; 1,74-1,94, m, 2H; 3,14, s, 4H; 3,82, s, 3H; 4,28, t, J=6,8 Hz, 2H; 6,60, d, J=9,9 Hz, 1H; 6,78-6,89, m, 2H; 7,77, d, J=9,6 Hz, 1H; 7,87, d, J=7,9 Hz, 1H.

40

Ejemplo 17

3-propoxi-5H-4,4a-10-triaza-indeno[2,1-a]indeno (Compuesto 123)

45



50

Una mezcla agitada de 6-propoxipiridazin-3-amina (145 mg) y 2-bromo-1-indanona (200 mg) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se añadió bicarbonato de sodio (80 mg). La mezcla se agitó calentada a reflujo durante 1 hora y a continuación se evaporó el etanol. El residuo se extrajo con cloroformo y el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. La elución con metanol al 1-2% en diclorometano dio el Compuesto 123 (30 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,12, t, 3H; 1,87, sextete, 2H; 3,85 s, 2H; 4,30, t, 2H; 6,64, d, 1H; 7,30, d, 1H; 7,40, t, 1H; 7,53, d, 1H; 7,80-7,88, m, 2H.

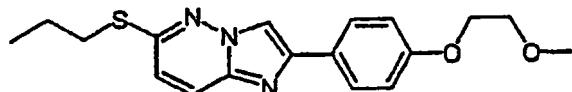
55

Ejemplo 18

60

Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-propilsulfanil-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto 65)

65



ES 2 285 565 T3

- a) Se preparó 6-propilsulfanilpiridazin-3-amina por el procedimiento de Barlin y Ireland, Australian Journal of Chemistry, 1987, 40, 1491-1497
- 5 b) Se preparó 2-bromo-1-[4-(2-metoxietoxi)fenil]etanona por el procedimiento de Ostermayer, Zimmermann y Fuhrer, Solicitud de patente del Reino Unido GB 2 065 645 A.

10 c) Una disolución de 6-propilsulfanilpirazin-3-amina (169 mg, 1 mmol) y 2-bromo-1-[4-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (273 mg, 1 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió a continuación hidrogenocarbonato de sodio (84 mg, 1 mmol) y la mezcla de calentó a reflujo durante unas 3 h adicionales. Se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo orgánico con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía radial en gel de sílice. La elución con metanol 2-3% en diclorometano dio el Compuesto 65 (57 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,12, t, $J=6$ Hz, 3H; 1,75-1,95, m, 2H; 3,16-3,22, m, 2H; 3,27, s, 3H; 3,75-3,82, m, 2H; 4,15-4,22, m, 2H; 6,88-7,08, m, 3H; 7,80-7,995, m, 3H; 8,06, s, 1H.

15 Ejemplo 19

El siguiente ensayo se puede usar para determinar la actividad parasiticida de los compuestos de la invención.

20 Ensayo larvicida de *Haemonchus Contortus*: Respuesta de la dosis de NemaTOX para *H. contortus* (00/0510)

25 Se determina el efecto sobre el desarrollo larval en el ensayo descrito por Gill *et al.* (International Journal of Parasitology, 1995, 25, 463-470). Brevemente, en este ensayo se aplicaron huevos de nematodo a la superficie de una matriz de agar que contiene el compuesto de ensayo y a continuación se dejaron desarrollar hasta la etapa infecciosa L3 (6 días).

30 Los pocillos para cada dilución de cada compuesto (desde la más alta hasta la más baja concentración) se inspeccionaron para determinar el número del pocillo correspondiente a la más baja concentración a la que se inhibió el desarrollo en el 99% de las larvas de nematodo presentes. Dado que los números de los pocillos corresponden a una dilución en serie a la mitad de cada compuesto, se genera un título (factor de dilución) de la forma 2^{n+1} , en la que n es el número del pocillo. Dividiendo la más alta concentración ensayada entre el título se puede obtener un valor de LD_{99} , que representa la concentración requerida para inhibir el desarrollo en el 99% de las larvas de nematodo presentes.

35 Los compuestos suministrados en forma de sólido y líquidos viscosos se disolvieron en DMSO. Se prepararon doce diluciones en serie a la mitad en disolución de DMSO a partir de la disolución patrón, cada una de las cuales se diluyó a la quinta parte con agua. Se transfirieron alícuotas (10 μl) de cada dilución a las placas de bioensayo para dar un intervalo de concentración final de 0,024 a 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

40 En las Tablas 1, 2 y 3 se listan los valores de LD_{99} de *Haemonchus contortus* para compuestos según la invención, medidos en microgramos/ml.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

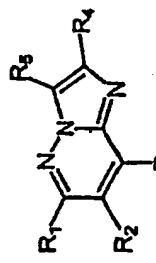
50

55

60

65

Tabla 1



Fórmula (1)

Co	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P.f. °C	LD ₉₉
1	metoxi	H	H	4-metilfenilo	H	139-140	3,72
2	etoxi	H	H	4-metilfenilo	H	139-140	0,875
3	metilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi	124,5-125,5	3
4	metilsulfanilo	H	H	fenilo	H	149-151	2,75
5	fenilsulfanilo	H	H	fenilo	H	127-129	1,625
6	metilsulfanilo	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H	162-163	3,25
7	propilsulfanilo	H	H	4-metilfenilo	H	126-128	0,938
8	propilsulfanilo	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H	115-117	0,813
9	metilsulfanilo	H	H	2-(6-metil)naftilo	metoxi	177-178	>15,0
10	bencilioxi	H	H	fenilo	H	148-149	5,5
11	propoxi	H	H	4-clorofenilo	H	149-151	3,75
12	etilsulfanilo	H	H	4-metilfenilo	H	100-103	1,25
13	propilsulfanilo	H	H	3-metoxifenilo	H	138-140	0,63

ES 2 285 565 T3

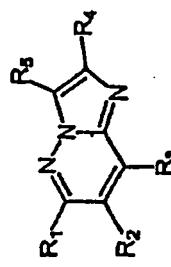
14	propilsulfanilo	H	H	3,4,5-trimetoxifenilo	H	126-127	>15,0
15	metilsulfanilo	H	H	3-metoxifenilo	metoxi	134-136	2,75
16	propoxi	H	H	3,4-metilendioxifenilo	H	125-126	0,23
17	benciloxi	H	H	4-metoxifenilo	metoxi	132-134	>15,0
18	metoxi	H	H	4-metoxifenilo	H	182	3
19	(3-metoxifenil)sulfanilo	H	H	3,4-metilendioxifenilo	H		>15,0
20	metilsulfanilo	H	H	4-clorofenilo	metilsulfanilmetilo	127-128	>15,0
21	fenilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi	150-151	>15,0
22	propilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi	128-129	>15,0
23	benciloxi	H	H	fenilo	metoxi	143-144	>15,0
24	etilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi	86-87	7,5
25	2-metoxietoxi	H	H	3,4-metilendioxifenilo	H		1,25
26	propoxi	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H		1,3
27	propoxi	H	H	4-etoxifenilo	H		0,1
28	propoxi	H	H	3-metoxifenilo	H		0,23
29	propilsulfanilo	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H		1,9
30	propilsulfanilo	H	H	4-etoxifenilo	H		0,38
31	ciclopentiloxi	H	H	4-etoxifenilo	H		0,875
32	propoxi	metilo	H	4-etoxifenilo	H		0,188
33	ciclopropilmetoxi	H	H	4-etoxifenilo	H		0,0254
34	propoxi	H	H	2-(5-cloro)fenilo	H		0,188

ES 2 285 565 T3

35	fenilo	H	H	4-etoxyfenilo	H		10
36	fenilo	H	H	4-metoxifenilo	metilo		0,8123
37	propoxi	H	H	4-metoxifenilo	metilo		0,344
38	propoxi	H	H	3-bromo-4-metoxifenilo	metilo		3,75
39	ciclopropilmetoxi	H	H	4-etoxyfenilo	bromo		2,75
40	propoxi	H	H	4-etoxyfenilo	bromo		0,344
41	(4-metoxibencil)sulfanilo	H	H	4-etoxyfenilo	H		11
42	(4-clorobencil)sulfanilo	H	H	4-etoxyfenilo	H		3
43	ciclopropilmetoxi	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H		0,117
44	ciclopropilmetoxi	H	H	2-tienilo	metilo		0,375
45	bromo	H	H	2-tienilo	metilo		6
46	hexilsulfanilo	H	H	2-tienilo	metilo		6,5
47	(4-metoxibencil)sulfanilo	H	H	2-tienilo	metilo		7,5
48	propilsulfanilo	H	H	4-etoxyfenilo	cloro		6
49	isobutilsulfanilo	H	H	4-etoxyfenilo	H		1,75
50	isopropilsulfanilo	H	H	4-etoxyfenilo	H		0,875
51	isopropoxi	H	H	4-etoxyfenilo	H		1,875
52	isopropilsulfanilo	H	H	4-metoxifenilo	H		0,938
53	butoxi	H	H	4-propoxifenilo	H		0,344
54	propoxi	H	H	2,4-difluorofenilo	H		0,219
55	propoxi	H	H	4-fluorofenilo	H		0,813

56	ciclopropilmetoxi	H	H	4-etoxifenilo	H		0,0781
57	isobutilsulfanilo	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H		1,375
58	isopropoxi	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H		15
59	butoxi	H	H	4-propoxifenilo	dimetilaminometilo		14
60	etoxi	H	H	4-etoxifenilo			0,172
61	propoxi	H	H	2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo			0,813
62	propoxi	-CH=CH-CH=CH-		4-etoxifenilo			0,625

Tabla 2



Fórmula (I)

Co	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	LD ₉₈
63	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,0938
64	2-metoxietoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	6
65	propilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,81
66	propoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,81
67	1-piperidilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	1,5

ES 2 285 565 T3

68	propilsulfanilo	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,44
69	H	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	15
70	1-pirrolidinilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	3,25
71	propilamino	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,688
72	N-metilbutillamino	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,813
73	ciclopentiloxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	1,875
74	ciclopentiloxi	H	H	4-(2-hidroxietoxi)fenilo	H	7
75	ciclopropilmetiloxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,0391
76	ciclopropilmetiloxi	H	H	4-(2-hidroxietoxi)fenilo	H	0,188
77	propoxi	Me	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,0586
78	propoxi	Me	H	4-(2-hidroxietoxi)fenilo	H	0,438
79	fenilo	H	H	4-retoxifenilo	H	2,75
80	3-tienilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,688
81	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	bromo	0,0137
82	butilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,625
83	propoxi	H	H	3-bromo-4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	0,375
84	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	0,109
85	fenilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	1,88
86	cloro	H	H	3-bromo-4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	3
87	cloro	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	0,156
88	ciclopropilmetoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	bromo	0,0423

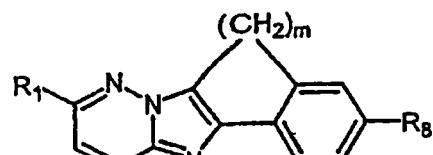
ES 2 285 565 T3

89	propilsulfanilo	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	bromo	0,75
90	bromo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	3
91	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	cloro	0,0195
92	benciloxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,438
93	bromo	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	11
94	propoxi	metilo	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	1,88
95	ciclopropilmetoxi	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	0,875
96	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	yodo	0,0147
97	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	fenilo	3,75
98	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	dimetilaminometilo	15
99	butilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,0938
100	etoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,406
101	etilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,3123
102	isobutilsulfanilo	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	12
103	isopropilsulfanilo	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	7
104	isopropoxi	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo	5
105	isobutilsulfanilo	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,406
106	butoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,313
107	isopropoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	7
108	isobutilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,313
109	isopropilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,203

ES 2 285 565 T3

110	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	ciano	0,0391
111	butoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,219
112	isopropoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	1,63
113	propoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	—	5
114	isobutilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	dimetilaminometilo	3,25
115	butilsulfanilo	H	H	4-(2-ethoxietoxi)fenilo	H	0,219
116	propoxi	H	H	4-(2-ethoxietoxi)fenilo	H	0,109
117	ciclopropilmetoxi	H	H	4-(2-ethoxietoxi)fenilo	H	0,0391
118	etoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	1,25
119	propoxi	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	0,344
120	propoxi	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H	1,38

TABLA 3



Fórmula (VI)

15

Co	R ₁	m	R ₈	LD ₉₉
121	propoxi	2	metoxi	0,203
122	ciclopropilmetoxi	2	metoxi	0,0938
20	propoxi	1	H	0,469
124	etilsulfanilo	2	metoxi	1,5
25	etilsulfanilo	1	H	1,38
126	butilsulfanilo	2	metoxi	1,88

30

35

40

45

50

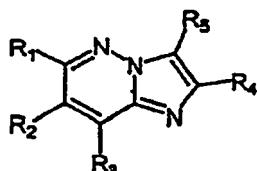
55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. El uso de un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina para la fabricación de una preparación para el tratamiento de la infestación por parásitos o helmintiasis en animales, en el que dicho derivado de imidazo[1,2-b]piridazina comprende un compuesto químico de Fórmula (I):



Fórmula (I)

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos,

en la que:

25 R₁ es hidrógeno, alcoxi de C₁-C₆, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, cicloalquil de C₃-C₁₀-alcoxi de C₁-C₆, ariloxi (opcionalmente substituido), arilalcoxi de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, alquil de C₁-C₆-sulfanilo, arilsulfanilo (opcionalmente substituido), aril-alquil de C₁-C₆-sulfanilo (opcionalmente substituido), alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo (opcionalmente substituido), heteroarilo (opcionalmente substituido), aril-alquilo de C₁-C₆ (opcionalmente substituido), heterociclico, halo, amino, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₁-C₆, o arilamino (opcionalmente substituido);

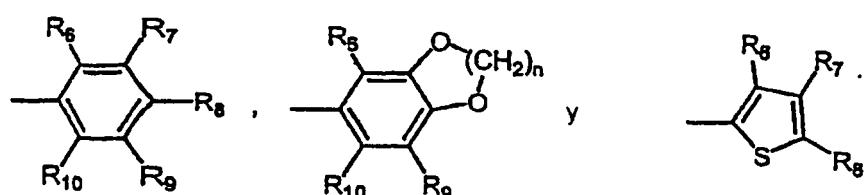
30 R₂, R₃, y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, arilo (opcionalmente substituido), alquil de C₁-C₆-sulfanilmetilo, dialquil de C₁-C₆-aminometilo, ciano, y halo;

35 R₂ y R₃ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, que está opcionalmente substituido; y

R₄ es arilo (opcionalmente substituido) o heteroarilo (opcionalmente substituido).

2. El uso de la reivindicación 1, en el que R₄ se selecciona del grupo que consiste en

40



50

en las que

55 R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, halo, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, e hidroxi-alcoxi de C₁-C₆;

R₅ y R₆ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, aromático o no aromático, que está opcionalmente substituido;

60 R₆ y R₇ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, aromático o no aromático, que está opcionalmente substituido;

R₇ y R₈ conjuntamente pueden ser parte del mismo anillo condensado, carbocíclico o heterocíclico, aromático o no aromático, que está opcionalmente substituido; y

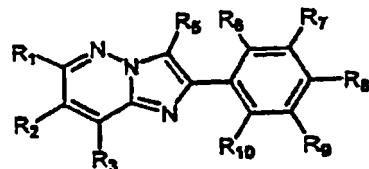
65

n es 1 o 2.

ES 2 285 565 T3

3. El uso según la reivindicación 2, en el que el derivado de midazo[1,2-b]piridazina comprende un compuesto químico de Fórmula (II)

5



10

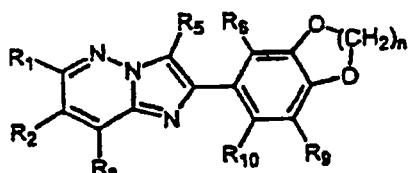
Fórmula (II);

15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

4. El uso según la reivindicación 2, en el que el derivado de imidazo[1,2-b]piridazina comprende un compuesto de
20 Fórmula (III)

25



30

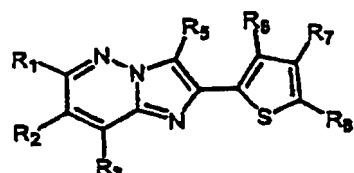
Fórmula (III);

35

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

5. El uso según la reivindicación 2, en el que el derivado de imidazo[1,2-b]piridazina comprende un compuesto de Fórmula (IV):

40



45

Fórmula (IV);

50

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

55

60

65

ES 2 285 565 T3

6. El uso según la reivindicación 1, en el que el derivado de imidazo[1,2-b]piridazina se selecciona del grupo que consiste en los compuestos listados en la tabla a continuación:

Co	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	metoxi	H	H	4-metilfenilo	H
2	etoxi	H	H	4-metilfenilo	H
3	metilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi
4	metilsulfanilo	H	H	fenilo	H
5	fenilsulfanilo	H	H	fenilo	H
6	metilsulfanilo	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H
7	propilsulfanilo	H	H	4-metilfenilo	H
8	propilsulfanilo	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H
9	metilsulfanilo	H	H	2-(6-metil)naftilo	metoxi
10	benciloxi	H	H	fenilo	H
11	propoxi	H	H	4-clorofenilo	H
12	etilsulfanilo	H	H	4-metilfenilo	H
13	propilsulfanilo	H	H	3-metoxifenilo	H
14	propilsulfanilo	H	H	3,4,5-trimetoxifenilo	H
15	metilsulfanilo	H	H	3-metoxifenilo	metoxi
16	propoxi	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H
17	benciloxi	H	H	4-metoxifenilo	metoxi
18	metoxi	H	H	4-metoxifenilo	H
19	(3-metoxifenil)sulfanilo	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H
20	metilsulfanilo	H	H	4-clorofenilo	metilsulfanilmetilo
21	fenilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi
22	propilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi
23	benciloxi	H	H	fenilo	metoxi
24	etilsulfanilo	H	H	fenilo	metoxi
25	2-metoxietoxi	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H
26	propoxi	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H
27	propoxi	H	H	4-etoxifenilo	H
28	propoxi	H	H	3-metoxifenilo	H

45

50

55

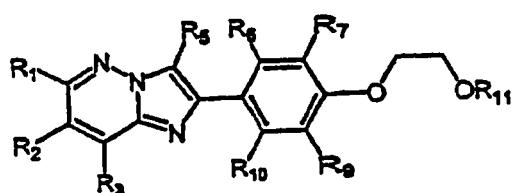
60

65

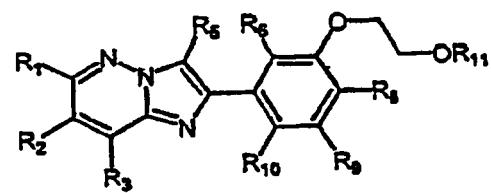
29	propilsulfanilo	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H
30	propilsulfanilo	H	H	4-etoxifenilo	H
31	ciclopentiloxi	H	H	4-etoxifenilo	H
32	propoxi	metilo	H	4-etoxifenilo	H
33	ciclopropilmethoxi	H	H	4-etoxifenilo	H
34	propoxi	H	H	2-(5-cloro)fenilo	H
35	fenilo	H	H	4-etoxifenilo	H
36	fenilo	H	H	4-metoxifenilo	metilo
37	propoxi	H	H	4-metoxifenilo	metilo
38	propoxi	H	H	3-bromo-4-metoxifenilo	metilo
39	ciclopropilmethoxi	H	H	4-etoxifenilo	bromo
40	propoxi	H	H	4-etoxifenilo	bromo
41	(4-metoxibencil)sulfanilo	H	H	4-etoxifenilo	H
42	(4-clorobencil)sulfanilo	H	H	4-etoxifenilo	H
43	ciclopropilmethoxi	H	H	3,4-metilenodioxifenilo	H
44	ciclopropilmethoxi	H	H	2-tienilo	metilo
45	bromo	H	H	2-tienilo	metilo
46	hexilsulfanilo	H	H	2-tienilo	metilo
47	(4-metoxibencil)sulfanilo	H	H	2-tienilo	metilo
48	propilsulfanilo	H	H	4-etoxifenilo	cloro
49	isobutilsulfanilo	H	H	4-etoxifenilo	H
50	isopropilsulfanilo	H	H	4-etoxifenilo	H
51	isopropoxi	H	H	4-etoxifenilo	H
52	isopropilsulfanilo	H	H	4-metoxifenilo	H
53	butoxi	H	H	4-propoxifenilo	H
54	propoxi	H	H	2,4-difluorofenilo	H
55	propoxi	H	H	4-fluorofenilo	H
56	ciclopropilmethoxi	H	H	4-etilfenilo	H
57	isobutilsulfanilo	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H
58	isopropoxi	H	H	3,4-dimetoxifenilo	H
59	butoxi	H	H	4-propoxifenilo	dimetilaminometilo
60	etoxi	H	H	4-etoxifenilo	
61	propoxi	H	H	2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo	
62	propoxi	-CH=CH-CH=CH-		4-etoxifenilo	

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos, en la que "Co" quiere decir "compuesto" y cada fila en la tabla anterior representa un compuesto.

7. Un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina que comprende un compuesto químico de Fórmula (V) o Fórmula (VI):



Fórmula (V)



Fórmula (VI)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o unos de sus solvatos,

ES 2 285 565 T3

en la que:

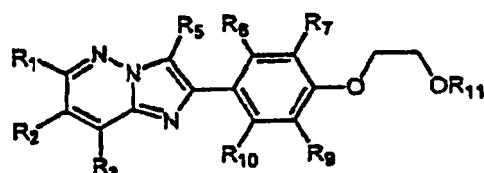
- 5 R_1 es hidrógeno, alcoxi de C_1 - C_6 , cicloalcoxi de C_3 - C_{10} , cicloalquil de C_3 - C_{10} -alcoxi de C_1 - C_6 , ariloxi (opcionalmente substituido), aril-alcoxi de C_1 - C_6 (opcionalmente substituido), alcoxi de C_1 - C_6 -alcoxi de C_1 - C_6 , ariloxi-alcoxi de C_1 - C_6 , arilsulfanil-alquiloxy de C_1 - C_6 (opcionalmente substituido), alquil de C_1 - C_6 -sulfanilo, arilsulfanilo (opcionalmente substituido), aril-alquil de C_1 - C_6 -sulfanilo (opcionalmente substituido) o alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_{10} , arilo (opcionalmente substituido), heteroarilo (opcionalmente substituido), aril-alquilo de C_1 - C_6 (opcionalmente substituido), heterociclico, halo, amino, alquilamino de C_1 - C_6 , dialquilamino de C_1 - C_6 , o arilamino (opcionalmente substituido);

10 R_2 , R_3 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , arilo (opcionalmente substituido), alquil de C_1 - C_6 -sulfanilmetilo, dialquil de C_1 - C_6 -aminometilo, ciano y halo;

15 R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, halo, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆ e hidroxi-alcoxi de C₁-C₆; y

R_{11} es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 .

8. El compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina de la reivindicación 7, que comprende un compuesto químico de
20 Fórmula (V):

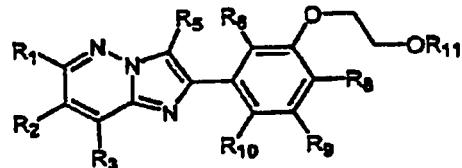


Fórmula (V):

30

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

- 35 9. El compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina de la reivindicación 7, que comprende un compuesto químico de Fórmula (VI):



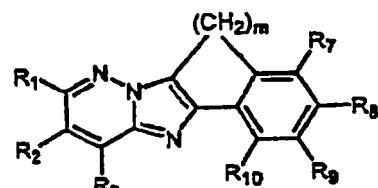
Fórmula (VI);

45

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

10. Un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina, que comprende un compuesto químico de Fórmula (VII):

50



Fórmula (VII)

60

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

en la que

- 65 R_1 es hidrógeno, alcoxi de C_1 - C_6 , cicloalcoxi de C_3 - C_{10} , cicloalquil de C_3 - C_{10} -alcoxi de C_1 - C_6 , ariloxi (opcionalmente substituido), aril-alcoxi de C_1 - C_6 (opcionalmente substituido), alcoxi de C_1 - C_6 -alcoxi de C_1 - C_6 , ariloxi-alcoxi de C_1 - C_6 (opcionalmente substituido), arilsulfanil-alquiloxy de C_1 - C_6 (opcionalmente substituido), alquil de C_1 - C_6 -

ES 2 285 565 T3

sulfanilo, arilsulfanilo (opcionalmente substituido), aril-alquil de C₁-C₆-sulfanilo (opcionalmente substituido), alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo (opcionalmente substituido), heteroarilo (opcionalmente substituido), heterociclico, halo, amino, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₁-C₆, o arilamino (opcionalmente substituido);

5 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, arilo (opcionalmente substituido), alquil de C₁-C₆-sulfanilmetilo, dialquil de C₁-C₆-aminometilo, ciano y halo;

10 R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, halo, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, e hidroxi-alcoxi de C₁-C₆; y

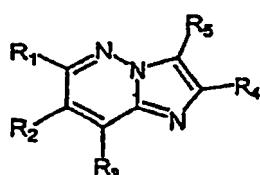
15 m es 1 o 2.

16 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R₂, R₃, R₇, y R₁₀ son átomos de hidrógeno y R₁, m, y R₈ son como se define en la tabla a continuación:

Co	R ₁	m	R ₈
121	propoxi	2	metoxi
122	ciclopropilmethoxi	2	metoxi
123	propoxi	1	H
124	etilsulfanilo	2	metoxi
125	etilsulfanilo	1	H
126	butilsulfanilo	2	metoxi

30 en la que "Co" quiere decir "compuesto" y cada fila en la tabla anterior representa un compuesto.

35 12. Un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina que comprende un compuesto químico de Fórmula (I):



Fórmula (I)

46 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos,

47 en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se define en la tabla a continuación:

Co	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
63	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
64	2-metoxietoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
65	propilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
66	propoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
67	1-piperidilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
68	propilsulfanilo	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
69	H	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H

ES 2 285 565 T3

70	1-pirrolidinilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
71	propilamino	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
72	N-metilbutilamino	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
73	ciclopentiloxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
74	ciclopentiloxi	H	H	4-(2-hidroxietoxi)fenilo	H
75	ciclopropilmetiloxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
76	ciclopropilmetiloxi	H	H	4-(2-hidroxietoxi)fenilo	H
77	propoxi	Me	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
78	propoxi	Me	H	4-(2-hidroxietoxi)fenilo	H
79	fenilo	H	H	4-etoxifenilo	H
80	3-tienilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
81	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	bromo
82	butilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
83	propoxi	H	H	3-bromo-4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
84	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
85	fenilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
86	cloro	H	H	3-bromo-4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
87	cloro	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
88	ciclopropilmetoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	bromo
89	propilsulfanilo	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	bromo
90	bromo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
91	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	cloro
92	benciloxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
93	bromo	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
94	propoxi	metilo	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
95	ciclopropilmetoxi	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
96	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	yodo
97	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	fenilo
98	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	dimetilaminometilo
99	butilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
100	etoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
101	etilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
102	isobutilsulfanilo	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
103	isopropilsulfanilo	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
104	isopropoxi	H	H	3-(2-metoxietoxi)fenilo	metilo
105	isobutilsulfanilo	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
106	butoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
107	isopropoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
108	isobutilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
109	isopropilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
110	propoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	ciano
111	butoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
112	isopropoxi	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
113	propoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	I
114	isobutilsulfanilo	H	H	4-(2-metoxietoxi)fenilo	dimetilaminometilo
115	butilsulfanilo	H	H	4-(2-etoxietoxi)fenilo	H

ES 2 285 565 T3

116	propoxi	H	H	4-(2-etoxietoxi)fenilo	H
117	ciclopropilmethoxi	H	H	4-(2-etoxietoxi)fenilo	H
118	etoxi	H	H	3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
119	propoxi	-CH=CH-CH=CH-		4-(2-metoxietoxi)fenilo	H
120	propoxi	-CH=CH-CH=CH-		4-(2-metoxietoxi)fenilo	H

10 en la que "Co" quiere decir "compuesto" y cada fila en la tabla anterior representa un compuesto.

13. El compuesto de imidazo[1-2-b]piridazina de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 para su uso como medicamento.

15 14. El uso de un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 para la fabricación de una preparación para el tratamiento de la infestación por parásitos o helmintos en animales.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65