

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PDE10”.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA NV.**

DOMICILIO BEERSE,BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **24 ABR 2012**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067311- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:51:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

ación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2010/066264	Fecha 27/10/10
Publicación Internacional No.		WO 2011/051342 A8	Fecha 05/05/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION: "DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PDE10"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 487/04			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
4	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
JANSSEN PHARMACEUTICA NV			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Turn- houtseweg 30, B-2340	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Beerse	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Belgica	Belgica
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. PASTOR -FERNANDEZ	Joaquin	España	
2. BARTOLOME - NEBRED	Jose Manuel	España	
3. MACDONALD	Gregor James	Reino unido	
4. CONDE - CEIDE	Susana	España	
5. DELGADO - GONZALES	Oscar	España	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. España		Toledo	1. C/Hierbabuena 37, Urbanizacion La, Hacienda, Cobisa, E-45111 Toledo.
2. España		Toledo	2. c/o Janssen - Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo.
3. Belgica		Beerse	3. Janssen Pharmaceutica NV Turnhutseweg 30, B-2340 Beerse .
4. España		Toledo	4. c/o Janssen - Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo.
5. España		Toledo	5. c/o Janssen - Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
LLORED RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215	
DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	jllcco@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Europa		EP	09174711.3	09-10-30
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0029747	Fecha 26-03-12	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 196 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

ANG

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN		
		FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
2. 3. 4.		APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
2. 3. 4.		PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
2. 3. 4.		TELÉFONO	FAX	E-MAIL NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
6. VANHOOF 7. VAN GOOL 8. MARTIN MARTIN 9. ALONSO -DE DIEGO 10. SWINNEY 11. LEYS 12. WEERTS		APELLIDOS NOMBRE Greta Constantia Peter Michiel Luc Maria Maria Luz Sergio-Alvar Kelly Ann Carina Johan Erwin Edmond		NACIONALIDAD Belgica Belgica España España Estados Unidos Belgica Belgica
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN Janssen Pharmaceutica NV Turnhutseweg 30, B-2340 Beerse. c/o Janssen – Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo. c/o Janssen – Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo. c/o Janssen – Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo. Janssen Pharmaceutica NV Turnhutseweg 30, B-2340 Beerse Janssen Pharmaceutica NV Turnhutseweg 30, B-2340 Beerse Janssen Pharmaceutica NV Turnhutseweg 30, B-2340 Beerse		CIUDAD Beerse Toledo Toledo Toledo Beerse Beerse Beerse	DEPARTAMENTO/E STADO	PAÍS RESIDENCIA Bélgica España España España Bélgica Bélgica Belgica
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			

PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

**DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE PDE10**

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de imidazo[1,2-b]piridazina que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos en los cuales la enzima PDE10 se encuentra involucrada. La invención también se dirige a las composiciones farmacéuticas
- 10 que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, al uso de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos psiquiátricos y metabólicos.

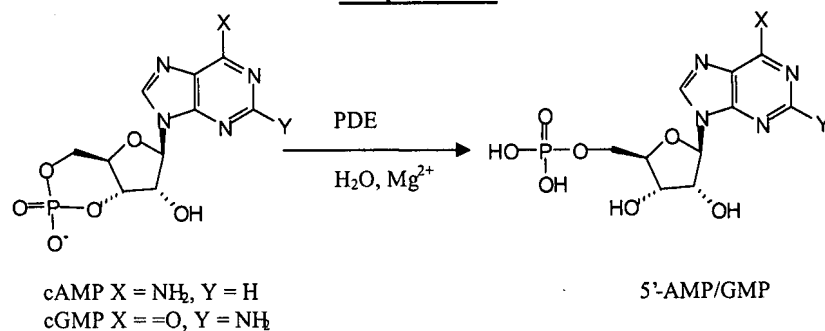
Descripción de la Invención

15 Antecedentes de la Invención

- Las fosfodiesterasas (PDEs) son una familia de enzimas codificadas por 21 genes y subdivididas en 11 familias distintas de acuerdo con las propiedades estructurales y funcionales. Estas enzimas inactivan metabólicamente de modo amplio los segundos mensajeros intracelulares, la adenosina monofosfato 3',5'-cíclica (AMPC) y la guanosina monofosfato 3',5'-cíclica (GMPc). Estos dos
- 20 mensajeros regulan una amplia variedad de procesos biológicos, que incluyen la producción y acción del mediador pro-inflamatorio, la función de canales iónicos, la contracción muscular, aprendizaje, diferenciación, apoptosis, lipogénesis, glucogenólisis, y gluconeogénesis. Estos mensajeros realizan dichas acciones
- 25 mediante la activación de la proteína quinasa A (PKA) y la proteína quinasa G (PKG), que a su vez fosforila una amplia variedad de sustratos que incluyen los factores de transcripción y los canales iónicos que regulan innumerables

respuestas fisiológicas. En las neuronas, esto incluye la activación de las quinasas dependientes de AMPc y GMPc y la posterior fosforilación de las proteínas involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica así como también en la diferenciación neuronal y supervivencia. Las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc son estrictamente reguladas por la velocidad de biosíntesis mediante las ciclasas y por la velocidad de degradación por las PDEs. Las PDEs son hidrolasas que inactivan AMPc y GMPc mediante la hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo (Esquema A).

Esquema A



10

Sobre la base de la especificidad de sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: i) las PDEs específicas de AMPc, que incluyen PDE4, 7 y 8; ii) las enzimas PDE5 selectivas de GMPc y 9; y iii) el sustrato dual PDEs, PDE1, 2 y 3, así como también PDE10 y 11.

15

Adicionalmente, las PDEs se expresan diferencialmente a través de todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Por lo tanto, las diferentes isozimas PDE pueden cumplir diferentes funciones fisiológicas. Los compuestos que inhiben selectivamente las familias o isozimas PDE pueden manifestar actividad terapéutica particular, pocos efectos secundarios, o ambos.

20

El descubrimiento de la fosfodiesterasa 10A (PDE10A) se informó en 1999. De todas las 11 familias conocidas de PDE, PDE10 posee la distribución más restringida con alta expresión solamente en el cerebro y los testículos.

En el cerebro, el ARNm de PDE10A y la proteína se expresan altamente en una mayoría de las neuronas espinosas medias estriadas (MSNs). Esta distribución única de PDE10A en el cerebro, junto con su caracterización farmacológica creciente, indica un uso potencial de los inhibidores de PDE10A para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia.

En los ganglios basales, las MSNs constituyen el sitio principal para la recepción y la integración de la entrada dopaminérgica del mesencéfalo y glutamatérgica cortical, y forma vías dominantes de salida que ayudan a discriminar y a actuar en patrones cognitivos y motores relevantes e irrelevantes.

Las MSNs son neuronas de proyección GABAérgicas distribuidas de modo uniforme entre dos vías distintas. Las MSNs nigroestriadas (en la vía directa) expresan el receptor de dopamina D₁ y neuropéptidos dinorfina y sustancia P; MSNs estriadopalidales (en la vía indirecta) expresan los receptores de dopamina D₂ y neuropéptido encefalina. Los receptores de dopamina D₁ están acoplados positivamente a la producción de AMPc, mientras que los receptores de dopamina D₂ están acoplados negativamente a la producción de AMPc. Estas vías afectan la concentración de dopamina extracelular y modulan las respuestas motoras y del comportamiento.

20 Inhibidores de PDE10 y esquizofrenia

Debido a la localización predominante de PDE10 en MSNs, la mayor parte de la investigación sobre los inhibidores de PDE10 se ha focalizado en los modelos preclínicos de psicosis.

Sobre la base de los estudios realizados en ratones knockout, los efectos de la inhibición de PDE10 en la expresión génica en el cuerpo estriado se ha comparado con los efectos inducidos por un agonista D₁ y un antagonista D₂.

La esquizofrenia es una enfermedad mental severa y crónica que afecta aproximadamente al 1% de la población. Los síntomas clínicos son evidentes relativamente temprano en vida, generalmente emergiendo durante la adolescencia o la edad adulta temprana. Los síntomas de la esquizofrenia se dividen generalmente en aquellos descritos como positivos, incluyendo alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados y aquellos referidos como negativos, que incluyen aislamiento social, afecto disminuido, pobreza del habla y la incapacidad de experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos sufren de los déficits cognitivos, tal como memoria y atención deterioradas. La etiología de la enfermedad es todavía desconocida, pero las acciones aberrantes del neurotransmisor se han presumido ser la base de los síntomas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es una de las más frecuente considerada, que propone que la hiperactividad de la transmisión de la dopamina es la responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos.

La eficacia de los antipsicóticos actualmente comercializados correlaciona su capacidad para inhibir los receptores de dopamina D₂. La administración aguda y crónica de los antipsicóticos tal como haloperidol posee sus efectos característicos sobre la expresión génica en el cuerpo estriado. La inhibición de PDE10A también se ha observado que produce alteraciones en la expresión génica en el cuerpo estriado similares a aquellas ejercidas por el haloperidol.

Los antipsicóticos atípicos, tal como clozapina, olanzapina, risperidona y paliperidona exhiben un perfil inferior de efectos adversos extrapiramidales y disquinesia tardía asociada con el bloqueo del receptor D₂ prolongado y agudo. Sin embargo, aún existe una necesidad de desarrollar nuevos antipsicóticos con menores efectos colaterales y utilizando enfoques además del bloqueo del receptor de dopamina D₂.

Los datos *in vivo* sugieren que los inhibidores de PDE10 pueden producir catalepsia, pero de modo diferente a los observados con los antipsicóticos actuales, tal como haloperidol, atribuido a la activación de las vías directas e indirectas de las neuronas en el cuerpo estriado.

5 Los inhibidores de PDE10 pueden poseer un perfil farmacológico similar a aquel de los antipsicóticos atípicos, pero sin los efectos secundarios no relacionados con el objetivo que se observan frecuentemente con los antipsicóticos disponibles actualmente. A pesar de que se observan efectos secundarios similares a EPS a relativamente bajas dosis, son relativamente leves.

10 Dado que los inhibidores de PDE10 se pueden utilizar para elevar los niveles de AMPc y/o GMPc dentro de las células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo las neuronas que comprenden los ganglios basales, los inhibidores de PDE10 se pueden utilizar en el tratamiento de esquizofrenia y adicionalmente, una variedad de afecciones que involucran los ganglios basales, tales como las
15 afecciones descritas en la presente, por ejemplo, obesidad, diabetes no insulino dependiente, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y dolor.

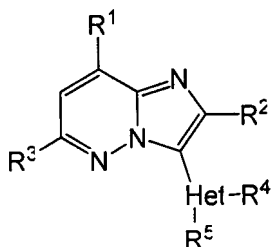
El documento WO 2004/087710 (Pharmacia and Upjohn Company) revela *N*-(1-etilpropil)-7-(6-metoxi-2-metil-3-piridinil)-2,6-dimetil-pirrol[1,2-
20 *b*]piridazin-4-amina y 7-(6-metoxi-2-metil-3-piridinil)-2,6-dimetil-*N*-(1-metilpropil)-pirrol[1,2-*b*]piridazin-4-amina como agonistas del receptor CRF, el documento WO 2006/102194 (Eli Lilly y Company) revela imidazo[1,2-
25 *b*]piridazinas que portan un anillo aromático de 5 miembros en la posición 3 y un sustituyente alquilo lineal en la posición 8 como agonistas del receptor CRF1. El receptor CRF ha sido validado como un blanco posible para la depresión, ansiedad, trastornos cerebrovasculares, síndrome de intestino irritable e insuficiencia cardíaca congestiva, pero no esquizofrenia.

Existe aún una gran necesidad de terapias antipsicóticas con perfil farmacológico similar a aquel de los antipsicóticos atípicos, con baja propensión de síntomas extrapiramidales.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos
 5 novedosos que son inhibidores de PDE10. Los compuestos presentes son compuestos centralmente activos, potentes que exhiben eficacia en los modelos de desafío de comportamiento preclínico en los cuales los antipsicóticos útiles clínicos conocidos exhiben respuestas positivas similares, tales como en la reversión de la estereotipia inducida por la apomorfina y la hiperlocomoción
 10 inducida por (PCP) fenciclidina en roedores. Adicionalmente, los compuestos representativos invierten los efectos de la hiperlocomoción ejercidos por SCH23390, un antagonista del receptor D1. Por lo tanto, los compuestos presentes pueden actuar como agentes moduladores de la dopamina, inhibiendo los estados de hiperactividad dopaminérgicos (D₂) e invirtiendo los estados de
 15 hipoactividad dopaminérgicos (D₂).

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos que presentan actividad inhibitoria de PDE10, dichos compuestos presentan la Fórmula (I)



(I)

y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R¹ es piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetilo o alquiloC₁₋₄; tetrahidropiranilo; o NR⁶R⁷;

R² es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, trifluormetilo, cicloalquiloC₃₋₈, o alquiloC₁₋₄;

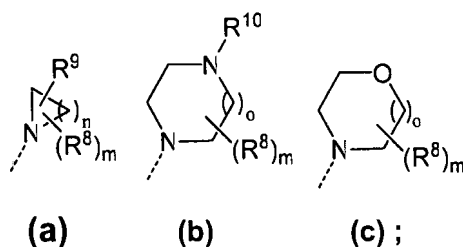
R^3 es hidrógeno, cloro, alquilo C_{1-4} , trifluormetilo, o cicloalquilo C_{3-8} ;

Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consta de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo;

- 5 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetiloalquilo C_{0-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , difluorciclopropilmetilo, ciclopropildifluoretilo, cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-4} , trifluormetiloalquilo C_{0-4} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-4} , tetrahidropirranilo, piridinilmetilo, $NR^{6a}R^{7a}$ alquilo C_{1-4} o $NR^{6a}R^{7a}$;

- 10 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} son cada uno de modo independiente hidrógeno, o alquilo C_{1-4} , o tomados en conjunto con N puede ser un radical de la Fórmula (a), (b) o (c)



- 15 en donde

cada R^8 , si se encuentra presente, de modo independiente uno de otro es alquilo C_{1-4} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 20 m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 2, 3, 4, 5 ó 6;

o es 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente.

De modo adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I)
5 para utilizar como un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades y trastornos neurológicos, psiquiátricos o metabólicos.

10 De modo adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I) en combinación con un agente farmacéutico adicional para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades y trastornos neurológicos, psiquiátricos o metabólicos.

Adicionalmente, la invención se refiere a un proceso para la preparación de
15 una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, que se caracteriza en que el portador farmacéuticamente aceptable se mezcla de modo íntimo con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I).

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, como una preparación
20 combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de las enfermedades y trastornos neurológicos, psiquiátricos o metabólicos.

Descripción detallada de la Invención

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se
25 generaron de acuerdo con las reglas de la nomenclatura acordadas por Chemical Abstracts Service (CAS) utilizando el software Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name product version 10.01; Build 15494, 1 Dec 2006). En el caso de

las formas tautoméricas, se generó el nombre de las formas tautoméricas descritas de la estructura. Sin embargo, debería quedar claro que las formas tautoméricas no descritas también se encuentran incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 Definiciones

El término "halógeno" o "halo" tal como se utiliza en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, con flúor o cloro como preferidos.

El término "alquiloC₀₋₄", "alquiloC₁₋₄" o "alquiloC₁₋₅" tal como se emplean en la presente solos o como parte de otro grupo, a menos que se establezca lo contrario, se refiere a un radical hidrocarburo recto o ramificado saturado, que posee, a menos que se establezca lo contrario, de 0 a 4, 1 a 4 ó 1 a 5 átomos de carbono, que se unen al resto de la molécula mediante un enlace simple, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, 1-pentilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilpropilo, y 3-metilbutilo.

El término "C₃₋₈cicloalquilo" tal como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo a menos que se establezca lo contrario, es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "sujeto" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (por ejemplo, gato, perro, primate o ser humano), más preferentemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se utiliza en la presente, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario o médico u otro

especialista, que incluye el alivio o reversión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Tal como se utiliza en la presente, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Tal como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procesos, en donde puede existir una disminución, interrupción, suspensión o detención del progreso de una enfermedad, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

A menos que se establezca lo contrario, los sustituyentes heterocíclicos en R^1 tales como tetrahidropiraniilo y piridinilo se pueden unir al resto de la molécula de la fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono del anillo disponible. Por lo tanto, por ejemplo, cuando Het es piridinilo, este puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, a menos que se especifique lo contrario.

Los sustituyentes cubiertos por el término Het se pueden unir al resto de la molécula de la fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono del anillo disponible tal como sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Het tal como se utiliza en la presente, es preferentemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros aromático preferentemente unido al sistema de anillo imidazo[1,2-b]piridazina a través de un átomo de carbono disponible del anillo. Cuando Het es piridina y R^5 es metilo, el sustituyente R^5 se coloca en Het preferentemente en la posición meta o para en relación con la posición de la unión al núcleo imidazo[1,2-b]piridazina.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

R¹ se selecciona de piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetilo o alquiloxiC₁₋₄; tetrahidropiranilo; y NR⁶R⁷; en donde R⁶ y R⁷ tomados en conjunto con el nitrógeno puede ser un radical de la Fórmula (a), (b) o (c) tal como se definió previamente;

5 R² se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, metoxi y trifluormetilo;

R³ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo, trifluormetilo y ciclopropilo;

Het se selecciona del grupo que consta de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo y R⁴-R¹⁰, m, n y o son tal como se definieron previamente;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización más preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

15 R¹ se selecciona de piridinilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetilo o alquiloxiC₁₋₄; morfolinilo; y NR⁶R⁷; en donde R⁶ y R⁷ tomados en conjunto con el nitrógeno puede ser un radical de la Fórmula (a) o (c) en donde n es 3 y o es 1;

Het se selecciona de piridinilo y pirazolilo;

20 R⁴ es hidrógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetilalquiloC₀₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, difluorciclopropilmetilo, ciclopropildifluoretilo, cicloalquiloC₃₋₈, alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₅, alquiloxiC₁₋₄, trifluormetiloalquiloxiC₀₋₄, cicloalquiloC₃₋₈alquiloxiC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₆alquiloxiC₁₋₄, tetrahidropiranilo, piridinilmetilo, NR^{6a}R^{7a} alquiloC₁₋₄ o NR^{6a}R^{7a};

25 en donde R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o tomados en conjunto con el nitrógeno puede ser un radical de la

Fórmula (a), (b) o (c), en donde n es 3, R⁹ es hidrógeno o alquiloxiC₁₋₄, m es 0, ó es 1 y R¹⁰ es hidrógeno;

y las variables remanentes R²-R⁵ son tal como se definieron previamente;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 5 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

R¹ se selecciona de piridinilo, morfolinilo y pirrolidinilo;

- R⁴ se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; isobutilo;
 10 trifluormetilo; 2,2,2-trifluoretilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; (2,2-difluorciclopropil)metilo; 2,2-difluor-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; 2-metoxipropilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-isopropoxietilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; isopropoxi; 2,2,2-
 15 trifluoretoksi; ciclopropilmetoxi; 2-metoxietoksi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; (piridin-3-il)metilo; 2-(pirrolidin-1-il)etilo; isopropilamino; morfolin-4-ilo; pirrolidin-1-ilo; piperazin-1-ilo; (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; y (3S)-3-metoxipirrolidin-1-ilo;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

- 20 y R², R³ y Het son tal como se definieron previamente;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, en donde

- 25 R¹ se selecciona de morfolinilo y piridinilo;

R² se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, y ciclopropilo;

R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, y ciclopropilo;

Het es piridinilo o pirazolilo;

R⁴ se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo; 2,2,2-trifluoretilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2,2-difluor-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperazin-1-ilo; y (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo;

y R⁵ es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, en donde

R¹ se selecciona de morfolinilo y piridinilo;

R² se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, y ciclopropilo;

15 R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, y ciclopropilo;

Het es piridinilo o pirazolilo;

R⁴ se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo; 2,2,2-trifluoretilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2,2-difluor-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilobutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperazin-1-ilo; y (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo;

y R⁵ es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, en donde

R¹ se selecciona de morfolinilo y piridinilo;

R² se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, y ciclopropilo;

R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, y ciclopropilo;

Het es piridinilo o pirazolilo;

5 R⁴ se selecciona de 2-metoxietilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metilpropilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxietoxi; etoximetilo; 2-metoxi-2-metilpropoxi; morfolin-4-ilo; 2-etoxietilo; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; etilo; 3-metoxi-3-metilobutilo; piperazin-1-ilo; isopropilo; ciclopropilo; (3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; e isobutilo;

10 y R⁵ es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Más preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, en donde

15 R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; y

Het se selecciona de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y 1*H*-pirazol-4-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización más preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, en donde

20

R¹ es morfolin-4-ilo;

Het es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo;

y R²-R⁵ son tal como se definieron previamente;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25 En la realización más preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en donde

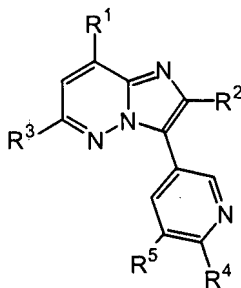
R¹ es morfolin-4-ilo;

R² es metilo;
R³ es hidrógeno;
Het es piridin-3-il;
R⁴ es 2-metoxietilo; y
5 R⁵ es hidrógeno;

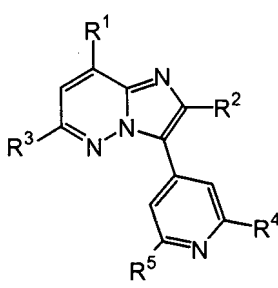
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Una realización adicional se refiere a compuestos de acuerdo con la
Fórmula (I), en donde R³ es hidrógeno y el resto de las variables son tal como se
definieron previamente, y las formas estereoquímicamente isoméricas de los
10 mismos y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a los compuestos de
acuerdo con la fórmula (I), que posee la fórmula (I'-a) o (I'-b)



(I'-a)



(I'-b)

en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definieron previamente.

En una realización adicional, R¹ es morfolin-4-ilo.

15 En una realización adicional, R¹ es piridin-4-ilo.

En una realización adicional, R¹ es piridin-3-ilo.

En una realización adicional, R³ es hidrógeno.

En una realización adicional, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

En una realización adicional, Het es 3-piridinil o 4-piridinilo.

20 En una realización adicional, Het es 1H-pirazol-4-ilo.

En una realización adicional, R⁴ se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo;
2,2,2-trifluoretilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2,2-difluor-2-ciclopropiletilo;

ciclopropilo; 2-metoxietilo; (2*S*)-2-metoxipropilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperazin-1-ilo; y
5 (3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-ilo.

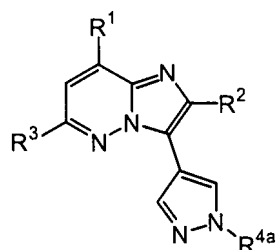
En una realización adicional, R⁴ se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metilpropilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperazin-1-ilo; y (3*R*)-
10 3-metoxipirrolidin-1-ilo.

En una realización adicional, R⁴ se selecciona de etilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2-metoxietilo; 2-metoxi-2-metilpropilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; y morfolin-4-ilo.

15 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I'-a) de (I'-b) en donde

- R¹ es morfolin-4-ilo;
- R² es metilo;
- R³ es hidrógeno;
- 20 Het es piridin-3-ilo;
- R⁴ es 2-metoxietilo; y
- R⁵ es hidrógeno.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I'-c)



(I'-c)

en donde R¹, R², R³ son tal como se definieron previamente, R^{4a} se selecciona del grupo que consta de R^{4a} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetiloalquiloC₀₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, difluorciclopropilmetilo, ciclopropildifluoretilo, cicloalquiloC₃₋₈, alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₅, tetrahidropiraniilo y
5 piridinilmetilo.

En una realización adicional, R^{4a} se selecciona de hidrógeno; isobutilo; 2,2,2-trifluoretilo; (2,2-difluorciclopropil)metilo; 2,2-difluor-2-ciclopropiletilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; tetrahidro-2H-piran-4-il; y (piridin-3-il)metilo.

10 En otra realización, R^{4a} se selecciona de isobutilo; 2,2,2-trifluoretilo; 2,2-difluor-2-ciclopropiletilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; y 2-metoxi-2-metil-propilo.

Los compuestos particularmente preferidos se pueden seleccionar del grupo de:

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1),

3-[6-(3-metoxipropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 2),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 3),

3-[6-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 4),

3-[6-(1-etoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 5),

3-[6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 6),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 7),

3-[6-(2-metoxietoxi)-5-metil-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 8),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(3-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 9),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 10),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 11),

2-metoxi-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 12),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 13),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 14),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 15),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 16),

3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 17),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 18),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 19),
3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 20),
3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 21),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 22),
3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 23),
3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 24),
3-[6-(2-etoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 25),
3-[2-(2-metoxietil)-4-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 26),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 27),
3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 28),
3-[6-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 29),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 30),

2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 31),

2-metil-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 32),

3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 33),

3-[6-[(3*R*)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 34),

2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 35),

3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 36),

3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 37),

2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 38),

2-metil-3-(6-metil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 39),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 40),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 41),

6-ciclopropil-3-[5-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 42),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 43),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 44),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 45),

2-ciclopropil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 46),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 47),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 48),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 49),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 50),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 51),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 52),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 53),

5-[2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]- α,α -dimetil-2-piridinaetanol (compuesto 54),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 55),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 56),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 57),

6-ciclopropil-2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 58),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 59),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 60),

3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 61),

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(2,2,2-trifluoretoksi)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 62),

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(trifluormetil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 63),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-6-(trifluormetil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 64),

3-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 65),

2-metil-3-[6-(1-metiletoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 66),

2-metil-3-[2-(1-metiletoxi)-4-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 67),

2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 68),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 69),

2,6-dimetil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 70),

2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 71),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 72),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 73),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 74),

2-ciclopropil-6-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 75),

2-metil-3-[6-[2-(1-metiletoxi)etil]-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 76),

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 77),

6-ciclopropil-2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 78),

2-ciclopropil-6-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 79),

2-ciclopropil-6-metil-8-(4-piridinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 80),

6-ciclopropil-2-metil-8-(4-piridinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 81),

8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 82),

3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina
(compuesto 83),
2-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 84),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-6-
(trifluormetil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 85),
6-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 86),
2-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina
(compuesto 87),
3-(6-etil-3-piridinil)-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina
(compuesto 88),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 89),
N-(1-metiletil)-5-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-
piridinamina (compuesto 90),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 91),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(1-pirrolidinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 92),
N-(1-metiletil)-4-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-
piridinamina (compuesto 93),
6-ciclopropil-2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-
imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 94),
2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 95),

2,6-dimetil-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 96),
2-metil-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 97),
2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 98),
6-ciclopropil-2-metil-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 99),
2-ciclopropil-6-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 100),
2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 101),
2-ciclopropil-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 102),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 103),
2-metil-3-[6-(2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 104),
2-metil-3-[2-(2-metilpropil)-4-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 105),
2-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 106),
6-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 107),
3-(6-etil-3-piridinil)-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 108),

- 3-(6-etil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina
(compuesto 109),
- 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 110),
- 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina
(compuesto 111),
- 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina
(compuesto 112),
- 3-[6-[(3S)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-
imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 113),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 114),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(3-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]-
imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 115),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina
(compuesto 116),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-
imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 117),
- 3-[1-[(2,2-difluorciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-morfolin-4-
ilimidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 118),
- 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-
imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 119),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-(1-metiletil)-8-(4-morfolinil)-
imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 120),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-(1-metiletil)-8-(4-piridinil)-
imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 121),

3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-2-(trifluormetil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 122),
3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 123),
2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 124),
6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 125),
6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 126),
2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 127),
3-[1-(2-ciclopropil-2,2-difluoretil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-
morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 128),
3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-6-(trifluormetil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 129),
3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-6-
(trifluormetil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 130),
3-[1-[(2*S*)-2-metoxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 131),
2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-
b]piridazina (compuesto 132),
3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 133),
3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 134),

2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 135),

3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(1-pirrolidinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 136),

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 137),

2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 138),

3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-2-(trifluormetil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 139),

2-metoxi-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 140),

2-ciclopropil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 141),

2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 142),

2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 143),

8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 144),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-2-(trifluormetil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 145),

6-cloro-2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 146),

6-cloro-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 147),

2-ciclopropil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 148), y
 3-[5-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 149),
 y las formas estereoisoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Los compuestos particularmente preferidos son los compuestos 1 a 38, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Otros compuestos particularmente preferidos incluyen
- Clorhidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 1a),
- Maleato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 1b),
- Monohidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 1c),
- Clorhidrato de 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 21a),
- Clorhidrato de 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 45a),
- 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 48),
- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 50),
- 5-[2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]- α,α -dimetil-2-piridinaetanol (compuesto 54),
- 3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 61),

2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 68),
2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 71),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 72),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 91),
3-{1-[(2,2-difluorciclopropil)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 118),
2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 124),
6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 125),
2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 127),
3-[1-[(2*S*)-2-metoxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 131),
3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 133),
3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 134),
2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 135),
2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 142),

2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 143),
6-cloro-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 147), y
2-ciclopropil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 148),

y las formas estereoisoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de la fórmula (I) son aquellas en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de los ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden utilizar, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables se definen que comprenden las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son capaces de formar. Dichas sales se puede obtener mediante el tratamiento de la forma de base de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos hidrohálicos, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico y ácido pamoico.

Por el contrario, dichas formas de sal se pueden convertir en la forma de base libre mediante el tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen protones ácidos también se pueden convertir en sus formas de sales de base no tóxicas terapéuticamente activas mediante el tratamiento con bases inorgánicas y orgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, las aminas aromáticas y alifáticas primarias y secundarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina, y isoquinolina, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y las sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Por el contrario, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas de de ácidos libres mediante el tratamiento con un ácido apropiado.

El término solvato comprende las formas de adición de solvente así como sus sales, cuyos compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Los ejemplos de dichas formas de adición de solvente son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" o "formas estereoisoméricas" tal como se utiliza anteriormente en la presente define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de la Fórmula (I) puede poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, dichas mezclas que contienen todos los diastereómeros y

enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención también abarca cada una de las formas isoméricas individuales de los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir asociadas con menos de 10%, preferentemente menos de 5%, en particular menos de 2% y más
5 preferentemente menos de 1%, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de la Fórmula (I) es por ejemplo especificado como (R), esto significa que el compuesto se encuentra sustancialmente libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener la
10 configuración cis o trans.

De acuerdo con las convenciones de nomenclatura de CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida se encuentran presentes en un compuesto, se asigna un descriptor *R* o *S* descriptor (en base a la regla de secuencia Cahn–Ingold–Prelog) al centro quiral de numeración más
15 baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando descriptores relativos [*R**,*R**] o [*R**,*S**], donde *R** siempre se especifica como el centro de referencia y [*R**,*R**] indica centros con la misma quiralidad y [*R**,*S**] indica centros de quiralidad diferentes. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja en el compuesto posee una configuración *S*
20 y el segundo centro es *R*, el descriptor estéreo sería especificado como *S*–[*R**,*S**].

En la estructura de la presente solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, que ocurre naturalmente o se produce de modo sintético, con abundancia natural o en una
25 forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos radiomarcados de la Fórmula (I) puede comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de ³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Preferentemente, el isótopo

radioactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

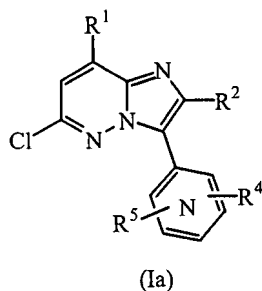
Preparación

Los compuestos de acuerdo con la invención generalmente se pueden preparar mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por los expertos. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno de otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en el arte. Los compuestos racémicos de la Fórmula (I) se pueden convertir en las formas de sales diastereoméricas correspondientes con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante la cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de allí mediante álcalis. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuesto de la Fórmula (I) involucra la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se puede derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente.

A. Preparación de los compuestos finales

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^3 es hidrógeno y Het es piridinilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (Ia)

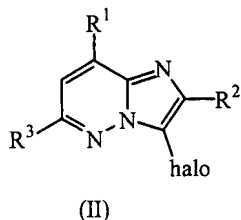


37

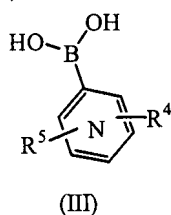
en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C o con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 40°C y 100°C.

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^3 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y Het es piridinilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (Ia) en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, con un derivado de ácido borónico de la Fórmula $R^3B(OH)_2$ en donde R^3 es C_{1-4} alquilo o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), en presencia de un ligando fosfina adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio o fosfato de potasio, en un solvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua o tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

De modo alternativo, los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y Het es piridinilo, también se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la Fórmula (II)

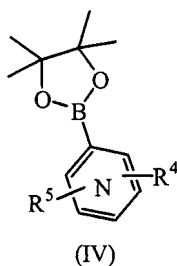


en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se describieron anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de la Fórmula (III)



5 donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

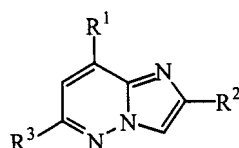
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y Het es piridinilo, también se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la Fórmula (II) en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se describieron anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con un derivado de boronato de la Fórmula (IV)



donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de

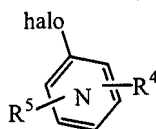
una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y Het es piridinilo, también se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la Fórmula (V)



(V)

10 con una halopiridina de la Fórmula (VI)



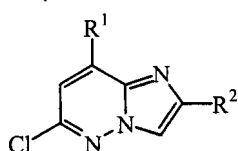
(VI)

donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y halo es bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando fosfina adecuado, tal como butildi-1-adamantilfosfina, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un solvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidina, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

20 Un compuesto de la Fórmula (II) en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se describieron anteriormente, excepto cuando simultáneamente R^1 es NR^6R^7 , R^2 es trifluormetilo y R^3 es cloro, y halo representa a bromo o yodo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (V) en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal

como se describieron anteriormente, con *N*-bromo- o *N*-iodosuccinimida, en un solvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido acético, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como temperatura conveniente, típicamente en un rango entre -10°C y 40°C .

- 5 Un compuesto de la Fórmula (V) en donde R^1 y R^2 son tal como se describieron anteriormente y R^3 es hidrógeno, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (Va)



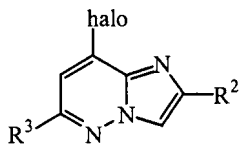
(Va)

- en donde R^1 y R^2 son tal como se describieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C o con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o sus mezclas, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 40°C y 100°C .

- Un compuesto de la Fórmula (V) en donde R^1 y R^2 son tal como se describieron anteriormente, y R^3 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (Va) en donde R^1 y R^2 son tal como se describieron anteriormente con un derivado de ácido borónico de la Fórmula $\text{R}^3\text{B}(\text{OH})_2$ donde R^3 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como 2-

diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio o fosfato de potasio, en un solvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua o tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante
5 calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un compuesto de la Fórmula (V) en donde R^1 es piridinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetilo o alquilo C_{1-4} , R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetilo o cicloalquilo C_{3-8} y R^3 es cloro o
10 trifluormetilo, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VII)



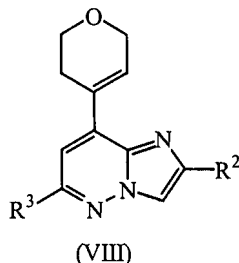
(VII)

donde R^2 es tal como se describió anteriormente, R^3 es cloro o trifluormetilo y halo representa cloro, bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de la
15 Fórmula $R^1B(OH)_2$ en donde R^1 es piridinilo o piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetilo o alquilo C_{1-4} , en la presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas,
20 tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un compuesto de la Fórmula (V) en donde R^1 es NR^6R^7 , R^2 es tal como se describió anteriormente, R^3 es cloro o trifluormetilo y R^6 y R^7 son tal como se
25 describieron anteriormente, se puede preparar mediante la reacción de un

compuesto de la Fórmula (VII) donde R^2 es tal como se describió anteriormente, R^3 es cloro o trifluormetilo y halo representa cloro, bromo o yodo con un compuesto de la Fórmula R^6R^7NH en donde R^6 y R^7 son tal como se describieron anteriormente, en un solvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo
5 condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Los compuestos de la Fórmula (V) en donde R^1 es tetrahidropiraniilo, R^2 es tal como se describió anteriormente y R^3 es cloro o trifluormetilo, se puede
10 preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VIII)



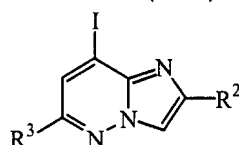
en donde R^2 es tal como se describió anteriormente y R^3 es cloro o trifluormetilo, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol o
15 etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C o con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción
20 adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 40°C y 100°C.

Un compuesto de la Fórmula (VIII) donde R^2 es tal como se describió anteriormente y R^3 es cloro o trifluormetilo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VII) donde R^2 es tal como se describió

anteriormente, R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro, bromo o yodo con pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte
5 adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

El pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico se puede
10 obtener mediante procedimientos similares a aquellos descritos en, Qiu, Y. *et al.* WO 2004075846 A2.

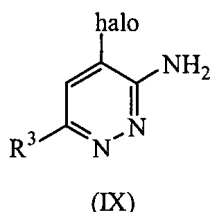
Un compuesto de la Fórmula (VIIa)



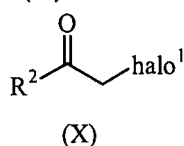
(VIIa)

donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o cicloalquilo C_{3-8} y R^3 es
15 cloro o trifluorometilo se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la Fórmula (VII) en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o cicloalquilo C_{3-8} , R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro o bromo con yoduro de sodio, en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido yodhídrico en un solvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción
20 adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un compuesto de la Fórmula (VII) donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o cicloalquilo C_{3-8} , R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro o
25 bromo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (IX)



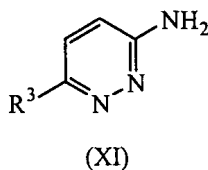
en donde R^3 es cloro o trifluormetilo y halo representa cloro o bromo, con un compuesto de la Fórmula (X)



5 en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetilo o cicloalquilo C_{3-8} y halo¹ representa cloro o bromo, puro o en un solvente inerte adecuado, tal como etanol, isopropanol o 1,2-dimetoxietano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período

10 de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un compuesto de la Fórmula (IX) donde R^3 es cloro o trifluormetilo y halo representa bromo, se puede preparar haciendo reaccionar una aminopiridazina de la Fórmula (XI)



15 con bromo, en presencia de una base adecuada, tal como hidrógeno carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -10°C y 25°C .

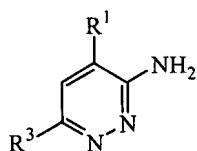
20 Un compuesto de la Fórmula (IX) donde R^3 es cloro o trifluormetilo y halo representa cloro, se puede obtener a partir de una aminopiridazina de la Fórmula (XI) mediante los procedimientos similares a aquellos descritos en Dewdney, N. *et al.* WO 2009077334 A1.

Un compuesto de la Fórmula (X) en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetilo o cicloalquilo C_{3-8} y halo representa cloro o bromo, se puede obtener en el comercio o se puede preparar mediante procedimientos similares a aquellos descritos en Gaudry, M.; Marquet, A. Organic Syntheses. 1976, 55.

5 Un compuesto de la Fórmula (XI) donde R^3 es cloro se puede obtener en el comercio.

Un compuesto de la Fórmula (XI) donde R^3 es trifluormetilo se puede obtener mediante procedimientos similares a aquellos descritos en De Bruyn, M. F. L. *et al.* WO 2007048779 A1.

10 Un compuesto de la Fórmula (V) en donde R^1 es NR^6R^7 , R^2 es alquilo x_iC_{1-4} y R^3 es cloro o trifluormetilo y R^6 y R^7 son tal como se describieron anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la Fórmula (XII)



(XII)

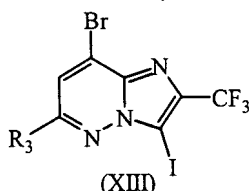
en donde R^1 es NR^6R^7 , R^3 es cloro o trifluormetilo y R^6 y R^7 son tal como se describieron anteriormente, con un reactivo de la Fórmula (X) en donde R^2 es alquilo x_iC_{1-4} y halo¹ representa cloro o bromo, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para
15 asegurar la finalización de la reacción.

Los compuestos de la Fórmula (XII) en donde R^1 es NR^6R^7 , R^3 es cloro o trifluormetilo y R^6 y R^7 son tal como se describieron anteriormente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (IX) donde R^3 es cloro o trifluormetilo y halo representa cloro o bromo con un compuesto derivado de la
25 fórmula R^6R^7NH en donde R^6 y R^7 son tal como se describieron anteriormente, en

un solvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

- 5 Los compuestos de la Fórmula (IX) se pueden obtener tal como se describió anteriormente.

Un compuesto de la Fórmula (II) en donde R^1 es NR^6R^7 , R^2 es trifluorometilo, R^3 es cloro o trifluorometilo, y halo representa un yodo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIII)



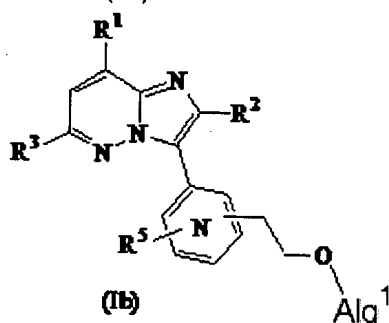
10

- en donde R^3 es cloro o trifluorometilo con un compuesto de la Fórmula R^6R^7NH , donde R^6 y R^7 son tal como se describieron anteriormente en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

- 20 Un compuesto de la Fórmula (XIII), donde R^3 es cloro o trifluorometilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VII) donde R^2 es trifluorometilo, R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa un bromo, con *N*-yodosuccinimida, en un solvente inerte adecuado, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido trifluoracético, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre $-10^{\circ}C$ y $60^{\circ}C$.

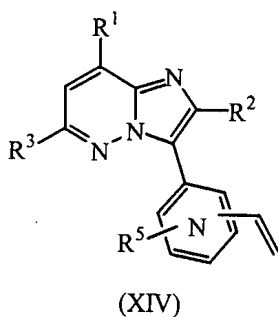
Un compuesto de la Fórmula (VII) donde R^2 es trifluormetilo, R^3 es cloro o trifluormetilo y halo representa un bromo, se puede obtener tal como se describió anteriormente.

Un compuesto de la Fórmula (Ib)



5

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^4 es Alq^1 -oxietilo y Alq^1 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIV)



10 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente con un alcohol de la Fórmula Alq^1-OH en donde Alq^1 es alquilo C_{1-4} en presencia de una base adecuada, tal como la sal de sodio o potasio del alcohol correspondiente, en un solvente adecuado, tal como el correspondiente alcohol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada,

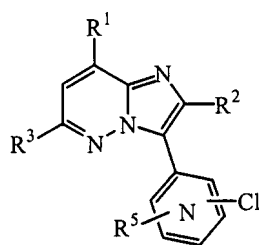
15 mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

De modo alternativo, un compuesto de la Fórmula (Ib) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^4 es Alq^1 -oxietilo y Alq^1 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula

(XIV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente con un alcohol de la Fórmula Alq^1-OH en donde Alq^1 es alquilo C_{1-4} , en presencia de un ácido adecuado, tal como hidrógenosulfato de potasio, en un solvente adecuado, tal como el alcohol correspondiente, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

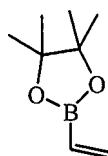
Un alcohol de la Fórmula Alq^1-OH en donde Alq^1 es alquilo C_{1-4} se puede obtener en el comercio o alternatively se puede obtener mediante procedimientos similares a aquellos descritos en Morel, P. US 2008102028 A1.

Un compuesto de la Fórmula (XIV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV)



(XV)

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, con un compuesto de la Fórmula (XVI)



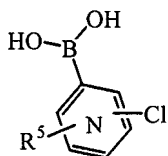
(XVI)

en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como

calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

El pinacol éster del ácido vinilborónico, de la Fórmula (XVI), se puede
5 obtener en el comercio.

Un compuesto de la Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se describieron anteriormente y halo es bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de la
10 Fórmula (XVII)

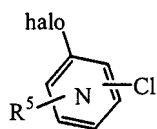


(XVII)

donde R^5 es tal como se describió anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado
15 tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Los compuestos de la Fórmula (II) se pueden obtener tal como se describió
20 anteriormente.

Un derivado de ácido borónico de la Fórmula (XVII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede obtener en el comercio o alternatively se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVIII)



(XVIII)

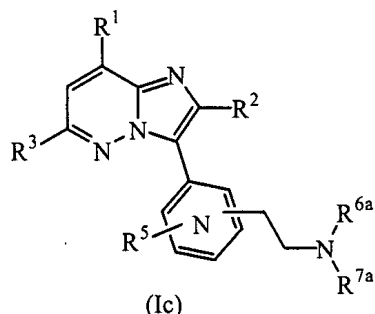
donde R^5 es tal como se describió anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butilitio en presencia de una diamina adecuada tal como *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina, en un solvente inerte adecuado tal como éter dietílico, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -78°C y 25°C .

Una halopiridina de la Fórmula (XVIII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente y halo es bromo o yodo, se puede obtener en el comercio.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (V) en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se describieron anteriormente con una halopiridina de la Fórmula (XVIII), donde R^5 es tal como se describió anteriormente y halo representa un bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando fosfina adecuado, tal como butildi-1-adamantilfosfina, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un solvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Los compuestos de la Fórmula (V) se pueden obtener tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula (Ic)



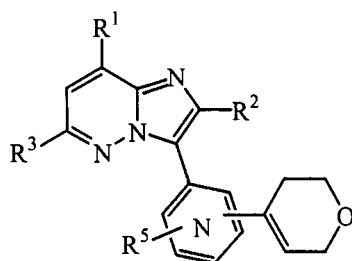
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^4 es $NR^{6a}R^{7a}$ etilo y R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente con un reactivo de la Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$ donde R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de sodio, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un reactivo de la Fórmula R^6R^7NH o $R^{6a}R^{7a}NH$, en donde R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente, se puede obtener en el comercio.

Los compuestos de la Fórmula (I) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^4 es etilo y Het es piridinilo, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIV) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C o con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas

de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 40°C y 100°C.

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R¹, R², R³ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente, R⁴ es tetrahidropiraniilo y Het es piridinilo, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIX)



(XIX)

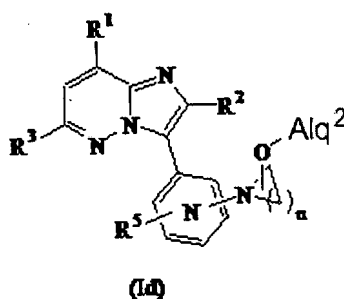
donde R¹, R², R³ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C o con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 40°C y 100°C.

Un compuesto de la Fórmula (XIX) en donde R¹, R², R³ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) en donde R¹, R², R³ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente, con pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como

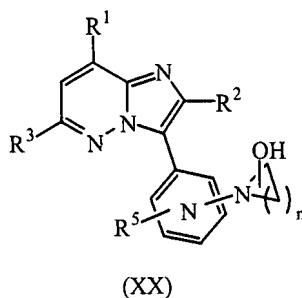
carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

El pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico se puede obtener tal como se describió anteriormente.

Un compuesto de la Fórmula (Id)



10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^4 es a radical de la Fórmula (a), n es tal como se describió anteriormente y Alq^2 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XX)



15 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y n son tal como se describieron anteriormente con un reactivo de la Fórmula Alq^2-W en donde Alq^2 es alquilo C_{1-4} y W representa un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, tal como *ter*-butóxido, en presencia de un éter en corona adecuado, tal como 18-corona-6, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y bajo

condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango de 25°C a 80°C.

Un reactivo de la Fórmula $\text{Alq}^2\text{-W}$ donde Alq^2 es alquilo C_{1-4} y W representa un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo se puede
5 obtener en el comercio.

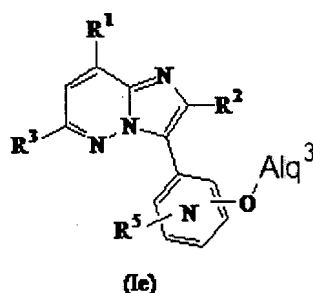
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 son tal como se describieron anteriormente y R^4 es $\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$ y los compuestos de la fórmula (XX), tal como se definieron previamente, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal
10 como se describieron anteriormente y el átomo de cloro se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de la Fórmula $\text{R}^{6a}\text{R}^{7a}\text{NH}$, donde R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente, puro o en un solvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante
15 calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

De modo alternativo, los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 son tal como se describieron anteriormente y R^4 es $\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3
20 y R^5 son tal como se describieron anteriormente con un reactivo de la Fórmula $\text{R}^{6a}\text{R}^{7a}\text{NH}$, donde R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando fosfina adecuado, tal como racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y en presencia de una base adecuada, tal como
25 carbonato de cesio, en un solvente inerte adecuado, tal como tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura

adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un reactivo de la Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, donde R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente, se puede obtener en el comercio.

5 Los compuestos de la Fórmula (Ie)



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^4 es Alq^3 oxi y Alq^3 es alquilo C_{1-4} , trifluormetiloalquilo C_{0-4} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} , o alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-5} , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y el átomo de cloro se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de la Fórmula Alq^3-OH , donde Alq^3 es alquilo C_{1-4} , trifluormetiloalquilo C_{0-4} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} , o alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-5} en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un solvente inerte adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un reactivo de la Fórmula Alq^3-OH en donde alquilo C_{1-4} , trifluormetiloalquilo C_{0-4} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-5} se puede obtener en el comercio o se puede preparar mediante procedimientos similares a los descritos en Morel, P. US 2008102028 A1.

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^4 es alquilo C_{1-6} y Het es piridinilo, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y el átomo de cloro se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo con un reactivo de Grignard de la Fórmula $R^4Mghalo$, donde R^4 es alquilo C_{1-6} y halo representa un cloro, bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel (II) o acetilacetato de hierro (III), en un solvente inerte adecuado, tal como un tetrahidrofurano o *N*-metilpirrolidinona, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre $-10^\circ C$ y $15^\circ C$.

Un reactivo de Grignard de la Fórmula $R^4Mghalo$ donde R^4 es alquilo C_{1-6} y halo es cloro, bromo o yodo, se puede obtener en el comercio.

De modo alternativo, los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} y Het es piridinilo también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente con un derivado de ácido borónico de la Fórmula $R^4B(OH)_2$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando fosfina adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un solvente inerte adecuado, tal como tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un derivado de ácido borónico de la Fórmula $R^4B(OH)_2$ donde R^4 es alquiloC₁₋₄ o cicloalquiloC₃₋₈ se puede obtener en el comercio.

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y R^4 es alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄ y Het es piridinilo, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y el átomo de cloro se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo con un reactivo de órganozinc de la Fórmula $Zn(R^4)_2$ donde R^4 representa un alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en un solvente inerte adecuado, tal como tetrahydrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un reactivo de la Fórmula $Zn(R^4)_2$ en donde R^4 representa alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄ se puede obtener en el comercio. De modo alternativo, un reactivo de la Fórmula $Zn(R^4)_2$ en donde R^4 representa alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula R^4 -halo en donde R^4 representa alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄ y halo representa yodo, con zinc en presencia de 1,2-dibromoetano y clorotrimetilsilano, en un solvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, bajo condiciones de reacción adecuadas tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 100°C.

Un reactivo de R^4 -halo en donde R^4 representa alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄ y halo representa yodo se puede obtener en

el comercio o se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula halo-R⁴ en donde R⁴ representa alquiloC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄ y halo representa un cloro o bromo con yoduro de sodio en un solvente inerte adecuado, tal como acetona, bajo condiciones de reacción
5 adecuadas tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C.

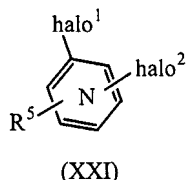
Un compuesto de la Fórmula halo-R⁴ en donde R⁴ representa alquiloC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetiloalquiloC₀₋₄ y halo representa un cloro o bromo, se puede obtener en el comercio.

10 Un ácido borónico de la Fórmula (III) en donde R⁴ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente, se puede obtener en el comercio. De modo alternativo, un ácido borónico de la Fórmula (III) en donde R⁴ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar una halopiridina de la Fórmula (VI), en donde R⁴ y R⁵ son tal como se describieron
15 anteriormente y halo es bromo o yodo, con borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butilitio, en un solvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -78°C y -10°C.

Un derivado borónico de la Fórmula (IV) en donde R⁴ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente, se puede obtener en el comercio. De modo
20 alternativo, un compuesto de la Fórmula (IV) en donde R⁴ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente, también se puede preparar haciendo reaccionar una halopiridina de la Fórmula (VI), en donde R⁴ y R⁵ son tal como se describieron anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con bis(pinacolato)diboro en
25 presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como acetato de potasio, en un solvente inerte adecuado, tal como

N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

- 5 Una halopiridina de la Fórmula (VI) en donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y halo representa un bromo o yodo, se puede obtener en el comercio. De modo alternativo, una halopiridina de la Fórmula (VI) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo representa un bromo y R^4 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} se puede preparar haciendo reaccionar una di-
- 10 halopiridina de la Fórmula (XXI)



- donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo¹ representa un bromo y halo² representan un bromo o yodo en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de la Fórmula $R^4B(OH)_2$ donde R^4
- 15 representa un alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en un solvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para
- 20 asegurar la finalización de la reacción.

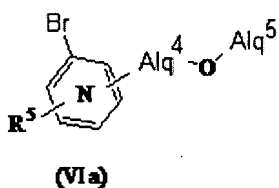
Un derivado de ácido borónico de la Fórmula $R^4B(OH)_2$ donde R^4 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} se puede obtener en el comercio.

- De modo alternativo, una halopiridina de la Fórmula (VI) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo representa un bromo un R^4 es alquilo C_{1-4} ,
- 25 alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-5} o trifluorometilalquilo C_{0-4} se puede preparar haciendo

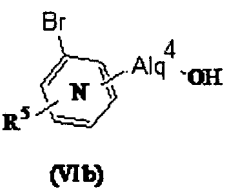
reaccionar una di-halopiridina de la Fórmula (XXI) donde R^5 es tal como se describió anteriormente y halo¹ y halo² representa de modo independiente un bromo o yodo y halo² se encuentra en la posición orto con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de órganozinc de la Fórmula $Zn(R^4)_2$ donde R^4 representa un alquiloC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetilalquiloC₀₋₄, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en un solvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un reactivo de la Fórmula $Zn(R^4)_2$ en donde R^4 representa alquiloC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₅ o trifluormetilalquiloC₀₋₄ se puede obtener tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula (VIa)



en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, Alq^4 representa un alquiloC₁₋₄ y Alq^5 representa un alquiloC₁₋₄, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VIb)

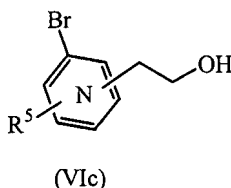


en donde R^5 es tal como se describió anteriormente y Alq^4 representa un alquilo C₁₋₄, con un reactivo de la Fórmula $Alq^5_2SO_4$ donde Alq^5 representa un alquiloC₁₋₄, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un

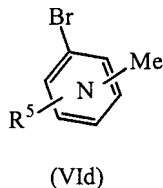
solvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -10°C y 40°C o con un reactivo de la Fórmula $\text{Alq}^5\text{-W}$ en donde Alq^5 representa un alquilo C_{1-4} y W representa un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi, o metilfenilsulfonyloxi, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o *ter*-butoxido de sodio, en presencia de un éter corona adecuado, tal como 18-corona-6, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango de 0°C a 40°C .

Los reactivos de la Fórmula Alq^5SO_2 y $\text{Alq}^5\text{-W}$ en donde Alq^5 representa un alquilo C_{1-4} y W representa un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi, o metilfenilsulfonyloxi, se puede obtener en el comercio.

Un compuesto de la Fórmula (VIc)



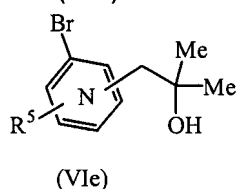
en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar a metilpiridina de la Fórmula (VIId)



en donde R^5 es tal como se describió anteriormente y el grupo metilo se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo con *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida

de litio, en un solvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -78°C y -10°C , seguido de tratamiento con borohidruro de sodio en un solvente adecuado, tal como metanol, bajo
 5 condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -10°C y 40°C .

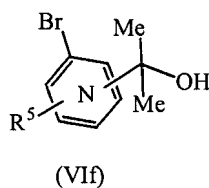
Un compuesto de la Fórmula (VIe)



en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar
 10 haciendo reaccionar una metilpiridina de la Fórmula (VIId), en donde R^5 es tal como se describió anteriormente y el grupo metilo se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo con acetona en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un solvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una
 15 temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -78°C y -10°C .

Una metilpiridina de la Fórmula (VIId) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede obtener en el comercio.

Un compuesto de la Fórmula (VIIf)



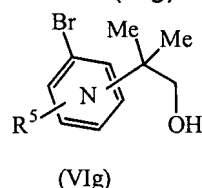
20

en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar a di-halopiridina de la Fórmula (XXI) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo¹ representa un bromo y halo² representa un

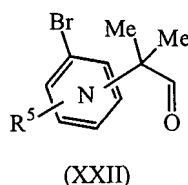
bromo en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con acetona, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butilitio, en un solvente inerte adecuado, tal como tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -78°C y 25°C .

- 5 Una di-halopiridina de la Fórmula (XXI) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo¹ es un bromo y halo² representa bromo se puede obtener en el comercio.

Un compuesto de la Fórmula (VIg)



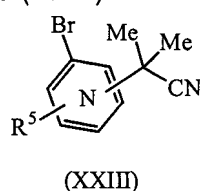
- 10 en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXII)



- en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con borohidruro de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como diclorometano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -10°C y 40°C .

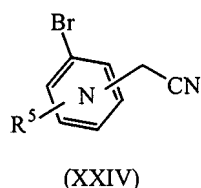
- 15 de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -10°C y 40°C .

Un compuesto de la Fórmula (XXII) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente y halo representa bromo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXIII)



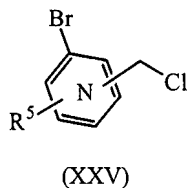
en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con hidruro de diisobutilaluminio, en un solvente inerte adecuado, tal como diclorometano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -10°C y 40°C .

- 5 Un compuesto de la Fórmula (XXIII) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXIV)



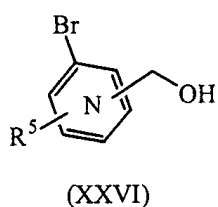
- 10 en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con un reactivo alquilante adecuado tal como yodometano, en presencia de a base, tal como *ter*-butóxido de sodio, en presencia de un éter corona adecuado, tal como 18-corona-6, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 0°C y 40°C .

- 15 Un compuesto de la Fórmula (XXIV) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede obtener en el comercio o de modo alternativo, también se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXV)



- 20 en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con cianuro de potasio, en presencia de una sal inorgánica adecuada, tal como yoduro de potasio, en un solvente adecuado, tal como una mezcla de etanol y agua y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente en un rango de 25°C a 100°C .

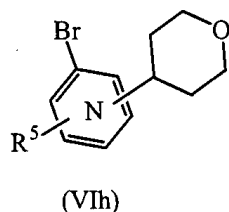
Un compuesto de la Fórmula (XXV) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede obtener en el comercio o de modo alternativo, también se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (XXVI)



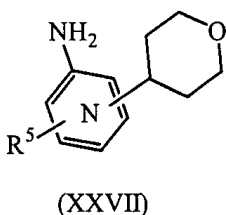
5 en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con cloruro de tionilo, en un solvente adecuado, tal como diclorometano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango de -10°C a 25°C .

10 Un compuesto de la Fórmula (XXVI) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente se puede obtener en el comercio.

Los compuestos de la Fórmula (VIh)

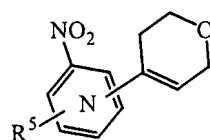


en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar una amino piridina de la Fórmula (XXVII)



15 donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con nitrito de sodio en presencia de una sal inorgánica adecuada, tal como bromuro de cobre (I) y un ácido inorgánico adecuado, tal como ácido bromhídrico, en un solvente inerte adecuado, tal como agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como
20 una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre -10°C y 25°C .

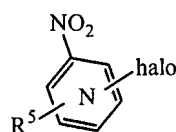
Una aminopiridina de la Fórmula (XXVII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar a nitropiridina de la Fórmula (XXVIII)



(XXVIII)

5 donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C.

10 Una nitropiridina de la Fórmula (XXVIII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar una halonitropiridina de la Fórmula (XXIX)



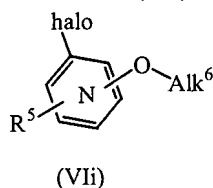
(XXIX)

15 donde R^5 es tal como se describió anteriormente y halo representa un cloro, bromo o yodo, con pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxane y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como
20 calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Una halonitropiridina de la Fórmula (XXIX) donde R^5 es tal como se describió anteriormente y halo representa un cloro, bromo o yodo se puede obtener en el comercio.

El pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico se puede
5 obtener tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula (Vli)



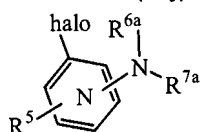
en donde R^5 es tal como se describió anteriormente y Alq^6 es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} y halo es un bromo o yodo, se
10 puede preparar haciendo reaccionar una di-halopiridina de la Fórmula (XVIII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo representa un bromo o yodo y el átomo de cloro se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo con un reactivo de la Fórmula Alq^6-OH , donde Alq^6 es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} en presencia de
15 una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un solvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

20 Una di-halo piridina de la Fórmula (XVIII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo representa un bromo o yodo, se puede obtener en el comercio.

Un reactivo de la Fórmula Alq^6-OH en donde Alq^6 es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-4} , se puede obtener en el comercio o de

modo alternativo se puede obtener mediante procedimientos similares a aquellos descritos en Morel, P. US 2008102028 A1.

Los compuestos de la Fórmula (VIj)



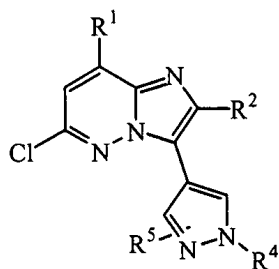
(VIj)

- 5 en donde R^5 , R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente y halo representa bromo o yodo, también se puede preparar haciendo reaccionar a di-halo piridina de la Fórmula (XVIII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, y halo representa un bromo o yodo y el átomo de cloro se encuentra en la posición *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo con un
- 10 compuesto de la Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, en donde R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente, puro o en un solvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la
- 15 finalización de la reacción.

Un reactivo de la Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, en donde R^{6a} y R^{7a} son tal como se describieron anteriormente, se puede obtener en el comercio.

- Una di-halo piridina de la Fórmula (XVIII) donde R^5 es tal como se describió anteriormente, halo representa un bromo o yodo, se puede obtener en el
- 20 comercio.

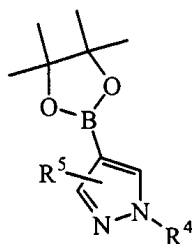
Un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, R^3 es hidrógeno, Het es pirazolilo y R^4 se une al átomo de nitrógeno del pirazol se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (If)



(If)

en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 25°C y 40°C o con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como 10% de paladio sobre carbón, en un solvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 40°C y 100°C.

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, Het es pirazolilo y R^4 se encuentra unido al átomo de nitrógeno del pirazol se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se describieron anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con un boronato de la Fórmula (XXX)

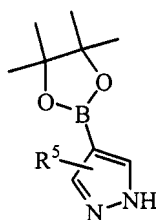


(XXX)

donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de

una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Un compuesto de la Fórmula (XXX) en donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y R^4 se encuentra unido al átomo de nitrógeno del pirazol, se puede obtener en el comercio o de modo alternativo, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXXI)



(XXXI)

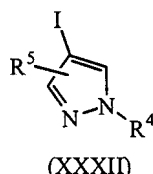
en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con un reactivo de la Fórmula R^4-W en donde R^4 es tal como se describió anteriormente y W representa un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, trifluormetilsulfonilo, o metilfenilsulfonilo en presencia de una base tal como carbonato de cesio o diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Los compuestos de la Fórmula R^4-W en donde R^4 es tal como se describió anteriormente y W representa un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, se pueden obtener en el comercio. Los compuestos de la Fórmula R^4-W en donde R^4 es tal como se describió anteriormente y W representa un

grupo saliente, tal como un grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi, o metilfenilsulfonyloxi se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula R^4-OH con un cloruro de sulfonylo, por ejemplo cloruro de metilsulfonylo, cloruro de trifluorometilsulfonylo, o cloruro de metilfenilsulfonylo en presencia de una base adecuada, tal como piridina o diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como diclorometano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, típicamente en el rango de $-10^{\circ}C$ a $25^{\circ}C$.

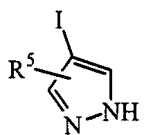
Los compuestos de la Fórmula R^4-OH en donde R^4 es tal como se describió anteriormente, se puede obtener en el comercio.

Los compuestos de la Fórmula (XXX) en donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y R^4 se une al átomo de nitrógeno del pirazol, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXXII)



en donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como acetato de potasio, en un solvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

Los compuestos de la Fórmula (XXXII) en donde R^4 y R^5 son tal como se describieron anteriormente y R^4 se une al átomo de nitrógeno del pirazol, se puede preparar haciendo reaccionar a 4-yodo-1*H*-pirazol de la Fórmula (XXXIII)



(XXXIII)

en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con un reactivo de la
 Fórmula R^4-W en donde R^4 es tal como se describió anteriormente y W
 representa un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un
 grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluormetilsulfonyloxi, o
 metilfenilsulfonyloxi en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de
 cesio o diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como *N,N*-
 dimetilformamida o acetonitrilo y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales
 como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento
 convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para
 asegurar la finalización de la reacción.

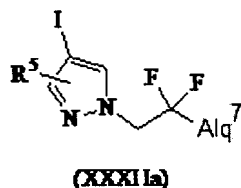
Un 4-yodo-1*H*-pirazol de la Fórmula (XXXIII) donde R^5 es tal como se
 describió anteriormente, se puede obtener en el comercio.

Los compuestos de la Fórmula R^4-W en donde R^4 es tal como se describió
 anteriormente y W representa un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro,
 bromo o yodo, se puede obtener en el comercio.

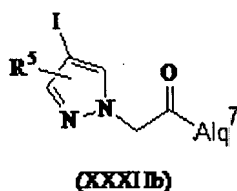
De modo alternativo, los compuestos de la Fórmula R^4-W en donde R^4 es
 tal como se describió anteriormente y W representa un grupo saliente tal como un
 grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluormetilsulfonyloxi, o
 metilfenilsulfonyloxi se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la
 Fórmula R^4-OH con un cloruro de sulfonylo, por ejemplo cloruro de metilsulfonylo,
 cloruro de trifluormetilsulfonylo, o cloruro de metilfenilsulfonylo en presencia de una
 base adecuada tal como piridina o diisopropiletilamina, en un solvente adecuado,
 tal como diclorometano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como
 una temperatura conveniente, típicamente en el rango de -10°C a 25°C .

Los compuestos de la Fórmula R^4-OH en donde R^4 es tal como se describió anteriormente, se puede obtener en el comercio.

Un compuesto de la Fórmula (XXXIIa)

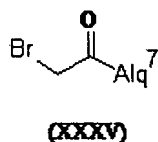


5 en donde R^5 es tal como se describió anteriormente y Alq^7 representa grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXXIIb).



10 en donde R^5 es tal como se describió anteriormente y Alq^7 representa grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} con trifloruro de (dietilamino)azufre en un solvente inerte adecuado, tal como diclorometano, y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como temperaturas convenientes, típicamente en el rango de $0^{\circ}C$ a $25^{\circ}C$.

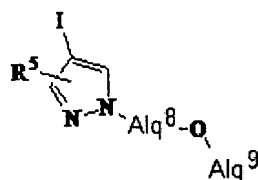
15 Un compuesto de la Fórmula (XXXIIb), en donde Alq^7 representa un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} se puede preparar haciendo reaccionar un 4-yodo-1H-pirazol de la Fórmula (XXXIII) con una alfa bromocetona de la Fórmula (XXXV)



en donde Alq^7 representa un grupo alquilo C_{1-4} o uno cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un solvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento
 5 convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

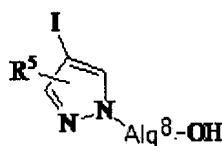
Una alfa bromocetona de la Fórmula (XXXV) en donde Alq^7 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede obtener en el comercio o de modo alternativo se puede obtener mediante procedimientos similares a aquellos descriptos en Carverley,
 10 M.J. Tetrahedron, 1987, 43(20), 4609-19.

Un compuesto de la Fórmula (XXXIIc)



(XXXIIc)

en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, Alq^8 representa alquilo C_{1-4} y Alq^9 representa alquilo C_{1-4} , se puede preparar haciendo reaccionar
 15 un compuesto de la Fórmula (XXXVI)



(XXXVI)

donde R^5 es tal como se describió anteriormente y Alq^8 representa alquilo C_{1-4} con un reactivo de la Fórmula $\text{Alq}^9\text{-W}$ en donde Alq^9 es alquilo C_{1-4} , y W representa un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o
 20 un grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluormetilsulfonyloxi, o

metilfenilsulfoniloxi, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como temperatura conveniente, típicamente en el rango de 0°C a 40°C.

5 Un reactivo de la Fórmula $\text{Alq}^9\text{-W}$ en donde Alq^9 es alquilo C_{1-4} y W representa un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metilsulfoniloxi, trifluormetilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi, se puede obtener en el comercio.

10 Un compuesto de la Fórmula (XXXVI) en donde R^5 es tal como se describió anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar un 4-yodo-1H-pirazol de la Fórmula (XXXIII)

donde R^5 es tal como se describió anteriormente, con un reactivo de la Fórmula $\text{W-Alq}^8\text{-OH}$, en donde W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metilsulfoniloxi, trifluormetilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi y Alq^8 representan un alquilo C_{1-4} , en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un solvente inerte adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura adecuada, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la finalización de la reacción.

20 Un reactivo de la Fórmula $\text{W-Alq}^8\text{-OH}$ en donde W representa un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metilsulfoniloxi, trifluormetilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi y Alq^8 representa alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede obtener en el comercio.

25 A fin de obtener las formas de sales de adición de ácido de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo las formas de sal de HCl a menos que se describa lo contrario, se pueden utilizar varios procedimientos conocidos por

los expertos en el arte. En un procedimiento típico, por ejemplo la base libre se puede disolver en isopropanol, diisopropiléter, éter dietílico y/o diclorometano y posteriormente, 1 a 2 equivalentes del ácido apropiado, por ejemplo una solución 6N de HCl en 2-propanol o una solución 2N de HCl en éter dietílico, se puede
5 agregar gota a gota. La mezcla típicamente se agita durante 10 min o más luego de lo cual el product se puede filtrar. La sal de HCl usualmente se seca *in vacuo*.

Se apreciará por los expertos en el arte que en el proceso descripto anteriormente los grupos funcionales de los compuestos intermediarios pueden necesitar bloquearse por los grupos protectores. En el caso de los grupos
10 funcionales de los compuestos intermediarios fueron bloqueados por los grupos protectores, luego de una etapa de reacción se pueden desproteger.

Farmacología

Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la actividad de la enzima PDE10, en particular la actividad de la enzima PDE10A y por lo tanto
15 eleva los niveles de AMPc o GMPc dentro de las células que expresan PDE10. En consecuencia, la inhibición de la actividad de la enzima PDE10 puede ser útil en el tratamiento de las enfermedades causadas por cantidades deficientes de AMPc o GMPc en las células. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser de utilidad en los casos en que el aumento de la cantidad de AMPc o GMPc por encima de
20 los niveles normales resulta en un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE10 se pueden utilizar para tratar trastornos del sistema nervioso central y periférico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades metabólicas o endocrinológicas y enfermedades urológicas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo
25 con la presente invención para utilizar como una medicina, así como también para el uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para utilizar en el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o prevención del cual se encuentra afectado o facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o prevención del cual se encuentra afectado o facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para utilizar en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción de riesgo de varios trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos asociados con la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o prevención del cual se encuentra afectado o facilitado por la inhibición de la fosfodiesterasa 10.

También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar o reducir el riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o prevención del cual se encuentra afectado o facilitado por la inhibición de la fosfodiesterasa 10.

Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o composición de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento

por ejemplo el tratamiento de un mamífero, se entiendo que dicho uso se debe interpretar en ciertas jurisdicciones como un método de por ejemplo tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita de dicho por ejemplo tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con la invención.

En particular, las indicaciones que se pueden tratar con los inhibidores de PDE10, solo o en combinación con otras drogas, incluyen, pero no se limitan a, aquellas enfermedades mediadas en parte por los ganglios basales, corteza prefrontal e hipocampo.

Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos psicóticos y afecciones; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; o afecciones que comprenden un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; dolor y trastornos metabólicos.

En particular, los trastornos psicóticos y afecciones asociadas con la disfunción de PDE10 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, tal como tipo delirante o depresivo; trastornos delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tal como psicosis inducida por alcohol, amfetamina, marihuana, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastornos de personalidad del tipo paranoide; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide.

En particular, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

En particular, los trastornos de movimientos incluyen la enfermedad de Huntington y disquinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de piernas inquietas y temblor esencial. Adicionalmente, el síndrome de Tourette y otros trastornos de tic se pueden incluir.

- 5 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso alcohol; dependencia al alcohol; abstinencia al alcohol; abstinencia delirante del alcohol; trastorno psicótico inducido por alcohol; dependencia de anfetaminas; abstinencia de anfetamina; dependencia de cocaína; abstinencia de cocaína; dependencia de
10 nicotina; abstinencia de nicotina; dependencia de opioide y abstinencia de opioide.

- En particular, los trastornos del humor y los episodios del humor incluyen depresión, manía y trastornos bipolares. Preferentemente, el trastorno del humor se selecciona del grupo de trastornos bipolares (I y II); trastorno ciclotímico;
15 depresión; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor y trastorno del humor inducido por sustancia.

- En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen la enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Huntington; demencia tal como por ejemplo Enfermedad de Alzheimer; demencia multi-infarto; demencia relacionada con el
20 SIDA o demencia fronto-temporal. La afección o trastorno neurodegenerativo comprende la neurodegeneración de las neuronas espinosas estriadas medias.

- En particular, los trastornos o afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición incluyen demencia, tal como la Enfermedad de Alzheimer; demencia multi-infarto; demencia alcohólica o
25 demencia relacionada con las drogas; demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral; demencia asociada con la Enfermedad de Huntington; demencia asociada con la Enfermedad de Parkinson; demencia

relacionada con el SIDA; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno del aprendizaje; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retardo mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

En particular, el dolor incluye estados crónicos y agudos, dolor severo, dolor intratable, dolor neuropático y dolor post-traumático.

En particular, los trastornos metabólicos incluyen diabetes, en particular diabetes tipo 1 o tipo 2, y trastornos relacionados tales como obesidad. Los trastornos relacionados adicionales incluyen el síndrome X, tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada, diabetes gestacional, diabetes de inicio en la madurez en el joven (MODY), diabetes autoinmune latente en el adulto (LADA), dislipidemia diabética asociada, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, y resistencia a la insulina.

Adicionalmente, el crecimiento de algunas células cancerosas es inhibido por AMPc y GMPc, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, tal como carcinoma renal y cáncer de mama.

Preferentemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de esquizofrenia, trastornos delirantes, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de personalidad seleccionado del grupo de trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide, esquizotípico.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del humor seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I & II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del humor inducido por sustancias.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debido a la enfermedad de VIH, demencia debido a la enfermedad de Huntington, demencia debido a la enfermedad de Parkinson, demencia del tipo de Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

Preferentemente los trastornos tratados por los compuestos de la presente invención se seleccionan de esquizofrenia; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de ansiedad generalizada; enfermedad de Huntington; disquinesia; enfermedad de Parkinson; depresión; trastorno bipolares; demencia tal como enfermedad de Alzheimer; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; abuso de drogas; dolor; diabetes y obesidad.

Preferentemente, los trastornos tratados por los compuestos de la presente invención son esquizofrenia, incluyendo sus síntomas positivos y negativos, y déficits cognitivos, tal como deterioro de la atención o memoria.

De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención, enfermedad de Alzheimer y diabetes son de particular importancia.

En la actualidad, la cuarta edición de Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) of the American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. El experto en el arte reconocerá que las nomenclaturas alternativas, nosologías, y sistemas de clasificación para los trastornos

neurológicos y psiquiátricos descriptos en la presente existen, y que estos evolucionan con progresos médicos y científicos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención, para utilizar en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades
5 mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para utilizar en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la
10 invención, para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

15 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención
20 de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

En vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la invención, se proporciona un método para el tratamiento de los animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente, y un método para prevenir en los animales de sangre
25 caliente, incluyendo los seres humanos, cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

- 5 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que necesita del mismo.

- 10 Los inhibidores PDE10 descritos en la presente se pueden utilizar solos, en combinación o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes utilizados en el tratamiento de la psicosis, tal como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo α -7 agonistas nicotínicos, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueadores de canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides, e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo donepezilo, rivastigmina, y galantamina). En dichas combinaciones, los compuestos de la
- 15 presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más de otras drogas en el tratamiento, prevención, control, mejoría, o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para los cuales los compuestos de la Fórmula (I) o las otras drogas pueden tener utilidad, donde la combinación de las drogas en conjunto son seguras o más efectivas que la droga sola.

- 25 Un experto en el arte reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores de PDE10 de la presente invención es la cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE10 y que esta cantidad varía *inter alia*,

dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y la condición del paciente. En general, una cantidad del inhibidor de PDE10 a ser administrado como un agente terapéutico para tratar las enfermedades en las cuales la inhibición de la enzima PDE10 es benéfica, tal como los trastornos descritos en la presente, se determinarán caso por caso mediante un médico clínico.

En general, una dosis adecuada es una que resulta en una concentración del inhibidor de PDE10 en el sitio de tratamiento en el rango de 0,5 nM a 200 μ M, y más usualmente 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, un paciente que necesita el tratamiento probablemente se administrarán entre 0,001 mg/kg a 15 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,01 mg/kg hasta 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular, desde 0,01 hasta 1,5 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,1 mg/kg hasta 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también se refiere en la presente como el ingrediente activo, el cual se requiere para lograr un efecto terapéutico, por supuesto variará sobre la base de caso por caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y la condición del receptor, y el trastorno particular o enfermedad que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir la administración del ingrediente activo en un régimen entre una y cuatro tomas por día. En estos métodos de tratamiento los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Tal como se describió anteriormente en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se prepararon mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes fácilmente disponibles y bien conocidos.

Composiciones Farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o

tratar enfermedades en las cuales la inhibición de la enzima PDE10 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en la presente. Mientras que es posible administrarse solo el ingrediente activo, es preferible que se presente como una composición farmacéutica. En consecuencia, la presente invención

5 también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoisomérica

10 isomérica del mismo. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivo a los receptores del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los

15 mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos se puede formular en varias formas farmacéuticas para los propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones usualmente empleadas para la administración sistemática de fármacos.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia, por ejemplo, utilizando métodos tales como aquellos descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: Pharmaceutical preparations and

25 their Manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el ingrediente activo se combina en una

mezcla íntima con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, dicho portador o diluyente puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación unitarias, en particular,

5 para la administración oral, tópica (por ejemplo mediante un espray nasal, gotas para los ojos o mediante una crema, gel, shampoo o similares), rectal o percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación, tal como un espray nasal. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en la forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales se puede

10 emplear tale como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de las preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elíxires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y

15 comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación oral unitarias más ventajosa en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá usualmente agua estéril, al menos en una gran parte, no obstante otros

20 ingredientes, por ejemplo, surfactantes para ayudar la solubilidad, se pueden incluir. Las soluciones inyectables, por ejemplo se pueden preparar en las cuales el transportador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Las suspensiones inyectables, también se pueden preparar en cuyo caso portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y

25 similares se pueden emplear. También se incluyen las preparaciones de forma sólida que se convierten, poco antes de utilizarse, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el

portador comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, dichos aditivos no introducen un efecto nocivo significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la
5 administración en la piel y/o pueden ayudar la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un tratamiento de unción dorsal puntual (*spot-on*), como un ungüento.

Es especialmente ventajoso para formular las composiciones farmacéuticas
10 anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se utiliza en la presente se refiere a las unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculado para producir el
15 efecto terapéutico deseado en conjunto con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son los comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, píldoras, sobrecitos de polvo, obleas, supositorios, soluciones inyectables o suspensiones y similares, cucharaditas, cucharadas, y sus múltiples segregaciones.

20 Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos auxiliares para la administración oral son especialmente ventajosas.

A fin de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de la
Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -,
25 β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También co-solventes tales como alcoholes pueden mejorar la

solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

La frecuencia y dosificación exactas de administración depende del compuesto particular de la Fórmula (I) utilizado, la afección particular tratada, la
5 severidad de la afección tratada, la edad, peso, sexo, magnitud del trastorno y afección física general del paciente particular así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en el arte. Además, es evidente que dicha cantidad diariamente efectiva se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de
10 la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferentemente de 0,1 a 70% en peso, más preferentemente de 0,1 a 50% en peso del ingrediente activo, y, de 1 a 99,95% en peso, preferentemente de 30 a 99,9% en peso, más preferentemente
15 de 50 a 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, todos los porcentajes se basan en el peso total de la composición.

La cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la enfermedad tratada, las especies de mamíferos, y el modo
20 particular de administración. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida se encuentra entre 1 mg hasta aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida se encuentra entre 1
25 mg hasta aproximadamente 300 mg. Incluso una dosis unitaria más preferida se encuentra entre 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. Dicha unidad de dosis se puede administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día,

pero preferentemente 1 ó 2 veces por día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg se encuentra en el rango de 0,001 hasta aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es 0,01 hasta aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede extender durante una cantidad de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud en general, sexo y dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otras drogas que se han administrado previamente; y la severidad de la enfermedad particular que está recibiendo la terapia, como es bien entendido por los expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de un comprimido ó 1 mg hasta aproximadamente 300 mg ingeridos de una vez al día, o, múltiples veces por día, o una cápsula de liberación en el tiempo o comprimido tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente superior del ingrediente activo. El efecto de liberación en el tiempo se puede obtener mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente mediante presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario utilizar dosificaciones fuera de estos rangos en algunos casos como será evidente para los expertos en el arte. Además, se notará que el clínico o médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar, o terminar la terapia en conjunto con la respuesta del paciente individual.

Tal como se mencionó anteriormente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y una o más drogas para utilizar como un medicamento o para utilizar en el tratamiento, prevención, control, mejora, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los cuales los compuestos de la Fórmula (I) o las otras drogas pueden tener utilidad también. El uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento, así como también el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la Fórmula (I) o las otras drogas pueden tener utilidad también se encuentran contemplados. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agente farmacéutico adicional. La presente invención también se refiere a dicha combinación para utilizar como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado, o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual es afectado o facilitado por el efecto de los inhibidores de PDE10, en particular los inhibidores de PDE10A. Las drogas de dicha combinación o producto se pueden combinar en una preparación simple en conjunto con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes en una preparación separada en conjunto con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Química

Se ilustran varios métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención en los siguientes Ejemplos. A menos que se establezca lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

En lo sucesivo, el término "LCMS" significa espectrometría de masa/cromatografía líquida, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, "min." significa minutos, "h." significa horas, "T_r" significa tiempo de retención (en minutos), "[M+H]⁺" significa la masa protonada de la base libre del compuesto, "p.f." significa punto de fusión.

Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor de modo simple: Reactor Optimizador de microondas EmrysTM (Personal Chemistry A.B., currently Biotage).

La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre gel de sílice 60 F254 placas (Merck) utilizando solventes de grado reactivo. La cromatografía abierta en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230–400 (Merck) bajo técnicas estándar. La cromatografía en columna flash se llevó a cabo utilizando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula 15–40 µm (columnas flash desechables de fase normal) en un SPOT o sistema FLASH de Armen Instrument.

La HPLC de fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 XBridge 30 x 100 5 µm.

Los espectros ¹H RMN se registraron en un Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 espectrómetro con secuencias de pulso estándar, operando a 400 MHz y 500 MHz respectivamente. Los cambios químicos (δ) se informaron en

partes por millón (ppm) campo bajo de tetrametilsilano (TMS), el cual se utilizó como estándar interno.

Los valores de puntos de fusión son valores picos, y se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con este método analítico. Para una cantidad de compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62 o en un aparato Mettler FP81HT-FP90. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. El punto de fusión se leyó de una pantalla digital.

10 Análisis LCMS

Procedimiento General para instrumentos HP 1100-MS (TOF, SQD o MSD)

Las mediciones HPLC se llevaron a cabo utilizando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un inyector automático (*autosampler*), un horno de columna, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electrospray o una fuente de ionización dual ESCI (electrospray combinado con ionización química a presión atmosférica). Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La fuente de temperatura se mantuvo a 140°C o 100°C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx o el software Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento General para el instrumento Acquity-SQD

Las mediciones mediante UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) se realizaron utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos. El detector MS se

configuró con una fuente de ionización dual ESCI (electrospray combinado con ionización química a presión atmosférica). Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La fuente de temperatura se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx–Openlynx.

- 5 Procedimiento MS para LC Método 1: Los espectros de masa de alta resolución (Tiempo de Fuga, detector TOF) se adquirieron solamente en el modo de ionización positiva o en los modos positivo/negativo mediante escaneo de 100 a 750 umas. El voltaje de aguja capilar fue 2,5 kV para el modo positivo y 2,9kV para el modo de ionización negativo. El cono de voltaje fue 20 V para ambos
- 10 modos de ionización tanto positivos como negativos. Leucine–Enkephaline fue la sustancia estándar utilizada para la calibración de masa patrón (*lock*).

- Procedimiento MS para los Métodos LC 2, 4, 5, y 6: Los espectros de masa de baja resolución (cuadripolo simple, detector SQD) se adquirieron solamente en el modo de ionización positivo o en los modos positivo/negativo mediante escaneo
- 15 de 100 a 1000 umas. El voltaje de aguja capilar fue de 3 kV. Para el modo de ionización positivo el cono de voltaje fue 20 V, 25 V o 20 V/50 V. Para el modo de ionización negativo el cono de voltaje fue 30 V.

Procedimiento MS para el Método LC 3

- Los espectros de masa de baja resolución (cuadripolo simple, detector
- 20 MSD) se adquirieron en modos positivos/negativos mediante escaneos de 100 a 1000 umas. El voltaje de aguja capilar fue de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador fue 70V para ambos modos de ionización tanto positivo como negativo.

Método 1

- Además del procedimiento general: Se llevó a cabo la fase reversa HPLC
- 25 en una columna Sunfire–C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% A (0,5 g/L de solución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% B (acetonitrilo o

acetonitrilo/metanol 1/1), a 100% B y equilibrada a condiciones iniciales hasta corrida de 7 ó 9 minutos. Volumen de inyección 2 µL.

Método 2

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo la fase reversa HPLC en una columna Eclipse Plus–C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% A (0,5 g/L de solución de acetato de amonio + 5% acetonitrilo), 5% B (acetonitrilo o mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), a 100% B y equilibrada a condiciones iniciales hasta corrida de 7 ó 9 minutos. Volumen de inyección 2 µL.

10 Método 3

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo la fase reversa HPLC en una columna Eclipse Plus–C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% A (0,5 g/L solución de acetato de amonio + 5% acetonitrilo), 5% B (acetonitrilo), a 100% B en 5,0 minutos, mantenido hasta 5,15 minutos y equilibrada a condiciones iniciales en 5,3 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección 2 µL.

Método 4

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo la fase reversa UPLC en una columna BEH–C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% A (0,5 g/L solución de acetato de amonio + 5% acetonitrilo), 5% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), a 20% A, 80% B, luego a 100% B y equilibrada a condiciones iniciales hasta corrida de 5 ó 7 minutos. Volumen de inyección 0,5 µL.

25 Método 5

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo la fase reversa UPLC en una columna BEH–C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0

ml/min, a 50°C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% A (0,5 g/L solución de acetato de amonio + 5% acetonitrilo), 5% B (acetonitrilo), a 40% A, 60% B, luego a 5% A, 95% B y equilibrada a condiciones iniciales hasta corrida de 5, 7, ó 9 minutos. Volumen de inyección 0,5 µL.

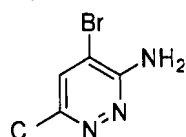
5 Método 6

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo la fase reversa UPLC en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 50°C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% A (solución de ácido fórmico, 0,1%), 5% B (metanol), a 40% A, 60% B, luego a 5% A, 95% B y equilibrada a condiciones iniciales hasta corrida de 7,0 minutos. Volumen de inyección 0,5 µL.

A. Preparación de los intermediarios

Ejemplo A1

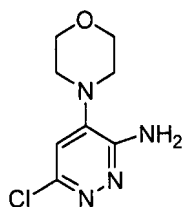
Preparación del intermediario 1: 4-Bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina



15 Se agregó bromo (7,9 ml, 154,3 mmol) a una suspensión agitada de 6-cloro-piridazin-3-ilamina (20 g, 154,3 mmol) e hidrógeno carbonato de sodio (25,9 g, 308,8 mol) en metanol (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio, agua y una solución saturada de carbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 1** (24,59 g, 64%) en forma de un sólido de color marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: 208 [M+H]⁺; T_r: 0,59 min (método 5).

25 Ejemplo A2

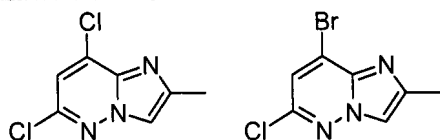
Preparación del intermediario 2: 6-Cloro-4-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamina



Se agregó morfolina (8,37 ml, 95,9 mmol) a una solución agitada del **intermediario 1** (2 g, 9,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h., luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice, metanol en diclorometano 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recolectaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 2** (1,98 g, 92%) en forma de un sólido de color marrón pálido. LCMS: 215 [M+H]⁺; T_r: 0,56 min (método 5).

Ejemplo A3

Preparación del intermediario 3: Mezcla de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazina



Una mezcla del **intermediario 1** (28,57 g, 137,1 mmol) y cloroacetona (76,4 ml, 959,4 mmol) se agitó a 90°C durante 16 h. en un tubo sellado protegido de la luz. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó éter dietílico y el sólido formado se filtró y se lavó con éter dietílico adicional. Se suspendió el sólido en una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. Los productos en bruto se purificaron mediante cromatografía en columna abierta (sílice; diclorometano). Las fracciones

deseadas se recolectaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 3** (19,5 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco, en una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina. $C_7H_5Cl_2N_3$ necesita 201; Hallado 202 [M+H]⁺; T_r: 1,25 min y $C_7H_5BrClN_3$ necesita 247; Hallado 248 [M+H]⁺; T_r: 1,33 min (método 5).

Ejemplo A4

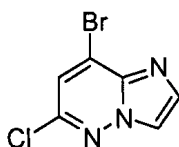
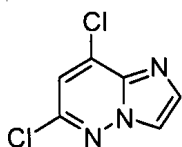
Preparación del intermediario 4: 8-Bromo-6-cloro-2-ciclopropil-imidazo[1,2-*b*]piridazina



Una mezcla del **intermediario 1** (5 g, 24 mmol) y 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (15,25 g, 93,6 mmol) (obtenida mediante un procedimiento similar a aquellos descritos en Gaudry, M.; Marquet, A. Organic Syntheses 1976, 55) se agitó a 80°C durante 16 h. El producto en bruto se suspendió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano en heptano 40/60 a 100/0). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 4** (4,95 g, 76%) en forma de un sólido de color negro. $C_9H_7BrClN_3$ necesita 271; Hallado 272 [M+H]⁺. T_r: 2,05 min (método 5).

Ejemplo A5

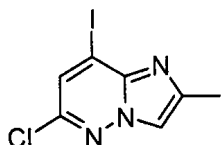
Preparación del intermediario 5: Mezcla de 6,8-dicloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina



Una solución 50% en peso de cloroacetaldehído en agua (5,79 ml, 44,5 mmol) se agregó gota a gota a una solución del **intermediario 1** (2,34 g, 11,2 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una mezcla de hielo/agua y se agregó acetato de etilo. La mezcla se tornó básica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. Los productos en bruto se purificaron mediante cromatografía en columna abierta (sílice; solución 7M de amoníaco en metanol en diclorometano 2/98). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 5** (1,5 g, 66%) en forma de una mezcla 68/32 de 6,8-dicloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina.

Ejemplo A6

15 Preparación del intermediario 6: 6-Cloro-8-yodo-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina

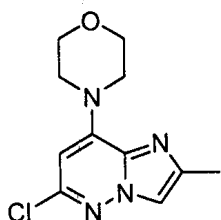


Se agregó ácido yodhídrico (0,1 ml, 0,74 mmol) a una solución del **intermediario 3** (una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina) (1 g, 4,95 mmol) y solución de yoduro de sodio (2,23 g, 45,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a 160°C durante 30 min. en un tubo sellado, bajo irradiación de microondas y luego se vertió en una solución de bicarbonato de sodio al 10% p/p. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución de tiosulfito de sodio al 10%. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante

cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 6** (1,25 g, 86%) en forma de un sólido de color marrón claro. LCMS: 294 [M+H]⁺; T_r: 1,52 min (método 5).

5 Ejemplo A7

Preparación del intermediario 7: 6-Cloro-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina

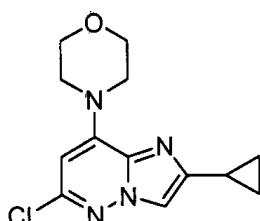


Se agregó morfolina (6,48 ml, 74,2 mmol) a una solución agitada del **intermediario 3** (una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina) (12,5 g, 58,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (16,2 ml, 92,8 mmol) en acetonitrilo (40 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. y luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los solventes *in vacuo*. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar el **intermediario 7** (15,4 g, 99%) en forma de un sólido de color marrón pálido. LCMS: 253 [M+H]⁺; T_r: 1,62 min (método 5).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A7**.

Ejemplo A8

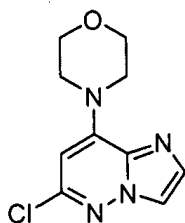
Preparación del intermediario 8: 6-Cloro-2-ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina



- A partir del **intermediario 4**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70) proporcionó el **intermediario 8** en forma de un sólido de color blanco (81%). LCMS: 279 [M+H]⁺; R_t: 2,60 min (método 4).

Ejemplo A9

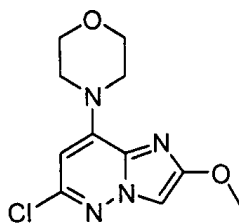
Preparación del intermediario 9: 6-Cloro-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina



- A partir del **intermediario 5** (una mezcla 68/32 de 6,8-dicloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina). La cromatografía en columna abierta (sílice, diclorometano) proporcionó el **intermediario 9** en forma de un sólido de color amarillo pálido (66%).

Ejemplo A10

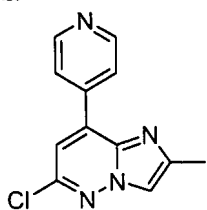
- Preparación del intermediario 10: 6-Cloro-2-metoxi-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina



Una mezcla del **intermediario 2** (0,7 g, 3,26 mmol) y bromoacetato de metilo (0,93 ml, 9,78 mmol) en metanol (2,5 ml) se agitó a 130°C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se extrajo con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 10** (0,314 g, 29%).

10 Ejemplo A11

Preparación del intermediario 11: 6-Cloro-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



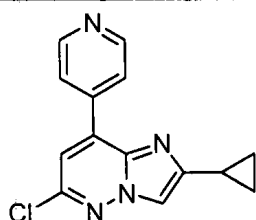
Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,114 g, 0,10 mmol) a una solución agitada del **intermediario 3** (una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina) (0,4 g, 2,0 mmol) y el ácido 4-piridinborónico (0,243 g, 2,0 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (2 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. en un tubo sellado bajo nitrógeno y luego se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante la cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones

deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 11** (0,26 g, 41%). LCMS: 288 [M+H]⁺; T_r: 2,17 min (método 4).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A11**.

5 Ejemplo A12

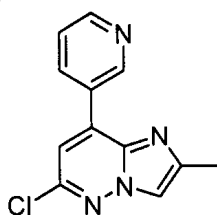
Preparación del intermediario 12: 6-Cloro-2-ciclopropil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 4**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 30/70) proporcionó el **intermediario 12** en forma de un sólido de color amarillo pálido (52%). LCMS: 271 [M+H]⁺; T_r: 2,11 min (método 5).

Ejemplo A13

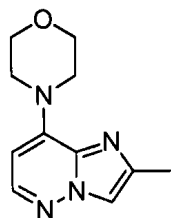
Preparación del intermediario 13: 6-Cloro-2-metil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 6** y el ácido 3-piridinborónico. Condiciones: 140°C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) proporcionó el **intermediario 13** en forma de un sólido de color marrón pálido (100%).

20 Ejemplo A14

Preparación del intermediario 14: 2-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-
b]piridazina

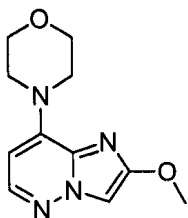


Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,421 g) a una suspensión del **intermediario 7** (1 g, 3,96 mmol) y formiato de amonio (0,75 g, 11,9 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. y a temperatura ambiente durante otras 16 h. La mezcla se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se suspendió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes de evaporaron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 14** (0,78 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 219 [M+H]⁺; T_r: 0,98 min (método 5).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A14**.

Ejemplo A15

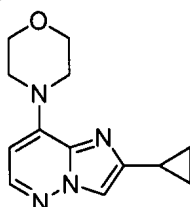
Preparación del intermediario 15: 2-Metoxi-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-
b]piridazina



A partir del **intermediario 10**. La cromatografía en columna flash (solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97) proporcionó el **intermediario 15** en forma de un sólido de color marrón pálido (65%).

Ejemplo A16

Preparación del intermediario 16: 2-Ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina

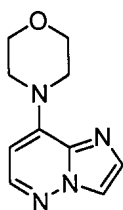


Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,391 g) a una mezcla del
5 **intermediario 8** (4,1 g, 14,7 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29,4 mmol) en una
mezcla de metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se hidrogenó
(presión atmosférica) a temperatura ambiente durante 8 h y luego se filtró a través
de un taco de tierra de diatomea. El filtrado se concentró *in vacuo* para
proporcionar el **intermediario 16** (3,1 g, 94%). LCMS: 219 [M+H]⁺; T_r: 0,98 min
10 (método 5).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores
indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A16**.

Ejemplo A17

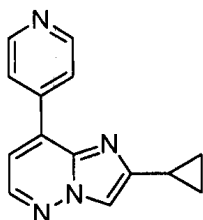
Preparación del intermediario 17: 8-Morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



15 A partir del **intermediario 9**. La precipitación a partir del éter de diisopropilo
proporcionó el **intermediario 17** en forma de un sólido de color rosa pálido (76%).

Ejemplo A18

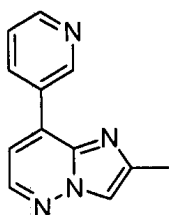
Preparación del intermediario 18: 2-Ciclopropil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 12**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50) proporcionó el **intermediario 18** en forma de un sólido de color blanco (50%). LCMS: 237 $[M+H]^+$; T_r : 1,83 min (método 5).

5 Ejemplo A19

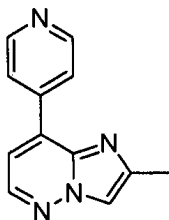
Preparación del intermediario 19: 2-Metil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 13**. La cromatografía en columna flash (sílice, solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) proporcionó el **intermediario 19** en forma de un sólido de color marrón pálido (43%). LCMS: 211 $[M+H]^+$; T_r : 1,14 min (método 5).

Ejemplo A20

Preparación del intermediario 20: 2-Metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina

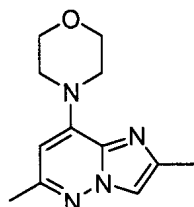


Se agregó 10% de paladio sobre carbón (1,22 g) a una suspensión del **intermediario 11** (4 g, 16,35 mmol) en una mezcla de metanol (400 ml) y diclorometano (30 ml). La mezcla se hidrogenó (275,79 KPa (40 psi)) a 50°C durante 6 h. y luego se filtró a través de un taco de tierra de diatomea. El filtrado

se concentró *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 20** (3 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: 211 [M+H]⁺; T_r: 2,11 min (método 1).

Ejemplo A21

Preparación del intermediario 21: 2,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-
b]piridazina

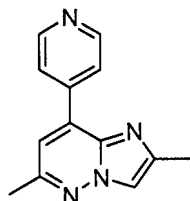


Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,457 g, 0,396 mmol) a una solución agitada del **intermediario 7** (1 g, 3,96 mmol) y ácido metilborónico (1,18 g, 19,79 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (12 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (4 ml). La mezcla se agitó a 175°C durante 45 min. en un tubo sellado bajo nitrógeno y bajo una irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de un taco de tierra de diatomea y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 50/50). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 21** (0,364 g, 40%). LCMS: 233 [M+H]⁺; T_r: 1,98 min (método 2).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A21**.

20 Ejemplo A22

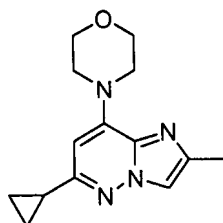
Preparación del intermediario 22: 2,6-Dimetil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-
b]piridazina



A partir del **intermediario 11**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 1,5/98,5) proporcionó el **intermediario 22** en forma de un sólido de color amarillo claro (65%). LCMS: 225 $[M+H]^+$; T_r : 2,00 min (método 2).

5 Ejemplo A23

Preparación del intermediario 23: 6-Ciclopropil-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina

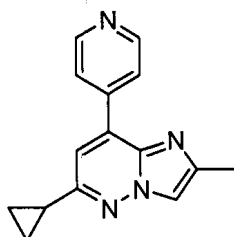


Se agregó acetato de paladio (II) (0,066 g, 0,297 mmol) se agregó a una solución agitada del **intermediario 7** (0,5 g, 1,98 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,255 g, 2,97 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,244 g, 0,594 mmol) y fosfato de potasio (0,84 g, 3,96 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 45 min. en un tubo sellado bajo nitrógeno y bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 23** (0,434 g, 85%). LCMS: 259 $[M+H]^+$; T_r : 2,22 min (método 5).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A23**.

Ejemplo A24

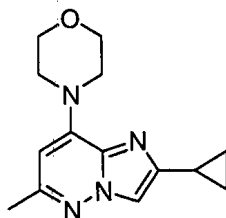
Preparación del intermediario 24: 6-Ciclopropil-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 11**. La cromatografía en columna flash (solución
5 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) proporcionó el **intermediario 24** en forma de un sólido de color amarillo claro (87%). LCMS: 251 [M+H]⁺; T_r: 2,20 min (método 5).

Ejemplo A25

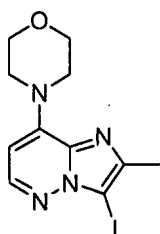
Preparación del intermediario 25: 2-Ciclopropil-6-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 8** y el ácido metilborónico. La cromatografía en
columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 30/70)
proporcionó el **intermediario 25** en forma de un sólido de color amarillo pálido
(75%).

Ejemplo A26

Preparación del intermediario 26: 3-Yodo-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina

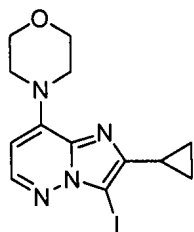


Se agregó *N*-Yodosuccinimida (1,08 g, 4,8 mmol) a una solución agitada
5 del **intermediario 14** (1 g, 4,58 mmol) en una mezcla de diclorometano (50 ml) y
ácido acético (2 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y luego se extrajo
con una solución saturada de carbonato de sodio y una solución al 10% de
tiosulfito de sodio. La capa orgánica se filtró sobre algodón hidrófilo y los
solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante
10 cromatografía en columna flash (sílice, diclorometano en heptano 70/30 primero,
luego acetato de etilo en heptano 10/90 a 30/70). Las fracciones deseadas se
recolectaron y se concentraron para proporcionar el **intermediario 26** (4,68 g,
83%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 345 [M+H]⁺; T_r: 2,59 min
(método 1).

15 Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores
indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A26**.

Ejemplo A27

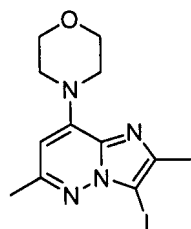
Preparación del intermediario 27: 2-Ciclopropil-3-yodo-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 16**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 20/80) proporcionó el **intermediario 27** en forma de un sólido de color marrón pálido (95%). LCMS: 371 [M+H]⁺; T_r: 3,15 min (método 5).

5 Ejemplo A28

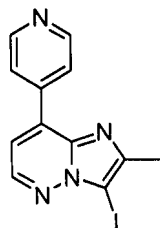
Preparación del intermediario 28: 3-Yodo-2,6-dimetil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 21**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) proporcionó el **intermediario 28** en forma de un sólido de color blanco (77%). LCMS: 359 [M+H]⁺; T_r: 2,84 min (método 2).

Ejemplo A29

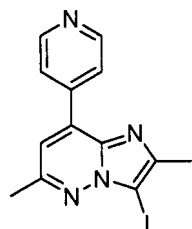
Preparación del intermediario 29: 3-Yodo-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



15 A partir del **intermediario 20**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 30/70) proporcionó el **intermediario 29** en forma de un sólido de color amarillo pálido (96%). LCMS: 351 [M+H]⁺; T_r: 2,43 min (método 2).

Ejemplo A30

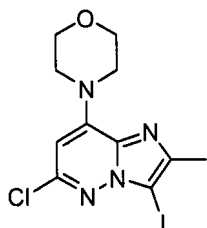
Preparación del intermediario 30: 3-Yodo-2,6-dimetil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-
b]piridazina



A partir del **intermediario 22**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 30/70 a 70/30) proporcionó el **intermediario 30** en forma de un sólido de color amarillo pálido (72%). LCMS: 351 [M+H]⁺; T_r: 2,71 min (método 2).

Ejemplo A31

Preparación del intermediario 31: 6-Cloro-3-yodo-2-metil-8-morfolin-1-il-imidazo[1,2-b]piridazina



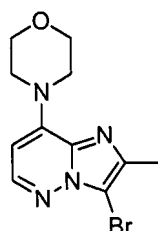
Se agregó *N*-Yodosuccinimida (0,95 g, 4,36 mmol) a una solución agitada de una mezcla 70/30 del **intermediario 3** (0,95 g, 3,36 mmol) en una mezcla de diclorometano (9 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. y luego se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo* para proporcionar 1,33 g del producto en bruto. Una porción de este producto en bruto (0,5 g) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y se agregaron morfolina (0,140 ml, 1,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,393 ml, 2,29 mmol). La mezcla se agitó a 150°C durante 10 min en un tubo sellado, bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó

(Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 31** (0,53 g, 69%).

Ejemplo A32

Preparación del intermediario 32: 3-Bromo-2-metil-8-morflin-4-il-imidazo[1,2-

5 b]piridazina

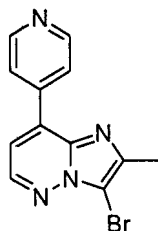


Se agregó *N*-Bromosuccinimida (0,273 g, 1,53 mmol) a una solución agitada del **intermediario 14** (0,335 g, 1,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h., luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice, solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 4/96). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* y el producto en bruto se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna flash (sílice, acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 32** (0,1 g, 21,2 %).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A32**.

20 Ejemplo A33

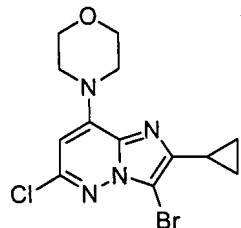
Preparación del intermediario 33: 3-Bromo-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-
b]piridazina



A partir del **intermediario 20**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) proporcionó el **intermediario 33** en forma de un sólido de color marrón pálido (73%).

Ejemplo A34

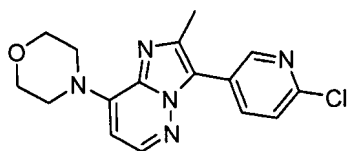
- 5 Preparación del intermediario 34: 3-Bromo-6-cloro-2-ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 8**. La cromatografía en columna flash (sílice, diclorometano) proporcionó el **intermediario 34** en forma de un sólido de color blanco (59%). LCMS: 357 [M+H]⁺; T_r: 3,16 min (método 4).

- 10 Ejemplo A35

Preparación del intermediario 35: 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



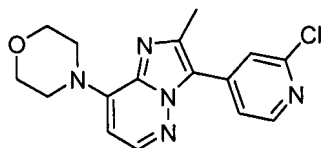
- 15 Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,403 g, 0,35 mmol) a una solución agitada del **intermediario 26** (4 g, 11,6 mmol) y ácido 2-cloropiridin-5-borónico (2,01 g, 12,79 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (40 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (20 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. en un tubo sellado bajo nitrógeno y luego se diluyó con

diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se precipitó del metanol para proporcionar el **intermediario 35** (0,364 g, 40%). LCMS: 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$; T_r : 1,90 min (método 5).

- 5 Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A35**.

Ejemplo A36

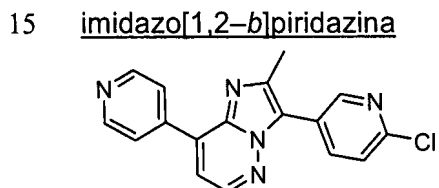
Preparación del intermediario 36: 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina



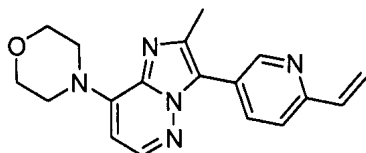
- 10 A partir del **intermediario 26** y el ácido 2-cloropiridin-4-borónico. La precipitación del metanol proporcionó el **intermediario 36** en forma de un sólido de color marrón pálido (95 %).

Ejemplo A37

Preparación del intermediario 37: 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina

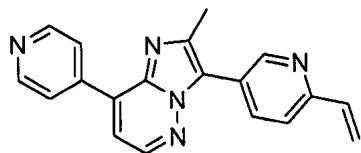


- 15 A partir del **intermediario 29**. Condiciones: 150°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. La precipitación del metanol proporcionó el **intermediario 37** en forma de un sólido de color marrón pálido (71%).

Ejemplo A38**Preparación del intermediario 38: 2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(6-vinil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazina**

Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,099 g, 0,086 mmol) a una
 5 solución agitada del **intermediario 35** (0,945 g, 2,86 mmol) y pinacol éster del
 ácido vinilborónico (0,58 ml, 3,44 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y
 una solución saturada de carbonato de sodio (4 ml). La mezcla se agitó a 90°C
 durante 16 h. en un tubo sellado bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con
 diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se filtró sobre
 10 algodón y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó
 mediante cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en
 metanol en diclorometano 0/100 a 4/96). Las fracciones deseadas se recolectaron
 y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 38** (0,159 g, 74%).
 LCMS: 322 [M+H]⁺; T_r: 3,66 min (método 6).

15 El siguiente intermediario se preparó a partir de los precursores indicados
 de acuerdo con un protocolo análogo a **A38**.

Ejemplo A39**Preparación del intermediario 39: 2-Metil-8-piridin-4-il-3-(6-vinil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazina**

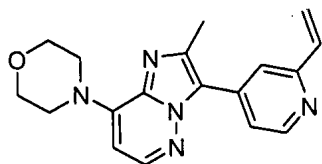
20 A partir del **intermediario 37**. Condiciones: 150°C durante 15 min. bajo
 irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de

etilo en diclorometano 0/100 a 50/50) proporcionó el **intermediario 39** en forma de un sólido de color amarillo (100%). LCMS: 314 [M+H]⁺; T_r: 1,67 min (método 5).

Ejemplo A40

Preparación del intermediario 40: 2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(2-vinil-piridin-4-

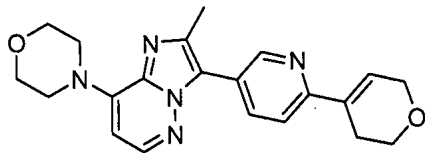
5 il)-imidazo[1,2-*b*]piridazina



A partir del **intermediario 36**. Condiciones: 150°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 40/60) proporcionó el **intermediario 40** en forma de un sólido de color blanco (90%). LCMS: 322 [M+H]⁺; T_r: 1,83 min (método 5).

10 Ejemplo A41

Preparación del intermediario 41: 3-[6-(3,6-Dihidro-2*H*-piran-4-il)-piridin-3-il]-
2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina

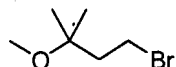


Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,037 g, 0,032 mmol) a una solución agitada del **intermediario 35** (0,35 g, 1,06 mmol) y pinacol éster del
15 ácido 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico (0,267 ml, 1,24 mmol) (obtenido mediante procedimientos similares a aquellos descritos en, Qiu, Y. *et al.* WO 2004/075846-A2 publicado en 20040910) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (2 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 5 h. en un tubo sellado bajo nitrógeno, luego se diluyó con diclorometano
20 y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 0/100).

Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 41** (0,159 g, 62%).

Ejemplo A42

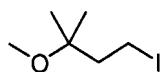
Preparación del intermediario 42: 1-Bromo-3-metoxi-3-metil-butano



- 5 Se agregó trifenilfosfina (12,3 g, 47,0 mmol) a una solución agitada de 3-metoxi-3-metil-butan-1-ol (4 ml, 31,3 mmol) y tetrabromuro de carbono (15,6 g, 47,0 mmol) en diclorometano (300 ml) at 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. y luego se agregó una solución de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se
- 10 evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se trituró con éter dietílico, se filtró y purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; éter de petróleo en diclorometano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 42** (2,1 g, 37%).

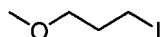
Ejemplo A43

- 15 Preparación del intermediario 43: 1-Yodo-3-metoxi-3-metil-butano

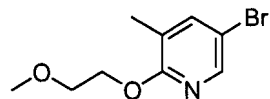


- Se agregó yoduro de sodio (2,9 g, 19,3 mmol) una solución agitada del **intermediario 42** (1,4 g, 7,7 mmol) en acetona seca (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. y luego se filtró. El filtrado se concentró cuidadosamente *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía
- 20 en columna flash (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 43** (1,7 g, 81%).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A43**.

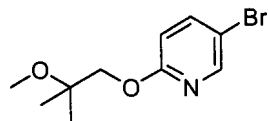
Ejemplo A44Preparación del intermediario 44: 1-Yodo-3-metoxi-propano

A partir de 1-bromo-3-metoxi-propano. La cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano) proporcionó el **intermediario 44** en forma de un aceite incoloro (84%).

Ejemplo A45Preparación del intermediario 45: 5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-3-metil-piridina

Se agregó gota a gota 2-metoxi-etanol (1,18 ml, 14,95 mmol) a una suspensión agitada de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (0,558 g, 13,95 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y luego se agregó 2,5-dibromo-3-metilpiridina (2,5 g, 9.96 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. y luego se diluyó con heptano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano en heptanos 70/30). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 45** (2,23 g, 91%).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A45**.

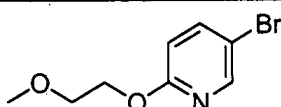
20 Ejemplo A46Preparación del intermediario 46: 5-Bromo-2-(2-metoxi-2-metil-propoxi)-piridina

A partir de 2-metoxi-2-metil-propan-1-ol (obtenido mediante procedimientos similares a aquellos descritos en, Morel, P. US 2008102028-A1 publicado en 20080501) y 5-bromo-2-cloro-piridina. La cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano en heptano 50/50 a 70/30) proporcionó el

5 **intermediario 46** en forma de un jarabe claro (75%).

Ejemplo A47

Preparación del intermediario 47: 5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-piridina

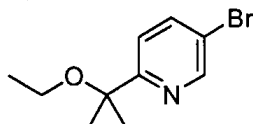


A partir del 2-metoxi-etanol y 5-bromo-2-cloro-piridina. La cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano en heptano 30/70 a 70/30) proporcionó el

10 **intermediario 47** en forma de un aceite incoloro (75%). LCMS: 232 [M+H]⁺; T_r: 2,50 min (método 1).

Ejemplo A48

Preparación del intermediario 48: 5-Bromo-2-(1-etoxi-1-metil-etil)-piridina



Una solución de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-propan-2-ol (0,80 g, 3,70 mmol)

15 (obtenido mediante procedimientos similares a aquellos descritos en, Wang, X. *et al.* Tetrahedron Lett., 2000, 4335) en tetrahidrofurano (8 ml) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (0,440 mg, 11,1 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. y luego se agregó gota a gota yodoetano (1,27 ml,

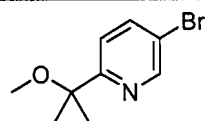
20 15,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 d., luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recolectaron y se

concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 48** (0,7 g, 77%). LCMS: 244 [M+H]⁺; T_r: 2,93 min (método 5).

El siguiente intermediario se preparó a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A48**.

5 Ejemplo A49

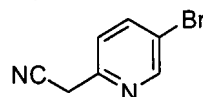
Preparación del intermediario 49: 5-Bromo-2-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridina



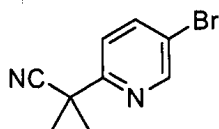
A partir del 2-(5-bromo-piridin-2-il)-propan-2-ol (obtenido mediante procedimientos similares a aquellos descritos en, Wang, X. *et al.*; Tetrahedron Lett., 2000, 4335) y dimetilsulfato. La cromatografía en columna flash (sílice; 10 diclorometano en heptano 0/100 a 50/50) proporcionó el **intermediario 49** en forma de un aceite incoloro (69%). LCMS; 230 [M+H]⁺; T_r: 1,81 min (método 5).

Ejemplo A50

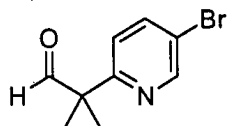
Preparación del intermediario 50: (5-Bromo-piridin-2-il)-acetonitrilo



Se agregaron cianuro de potasio (0,489 g, 7,41 mmol) y yoduro de potasio 15 (0,013 g, 0,079 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-2-clorometil-piridina (0,9 g, 3,70 mmol) (obtenido mediante procedimientos similares a aquellos descritos en, van den Heuvel, M. *et al.*; J. Org. Chem., 2004, 250) en una mezcla de etanol (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 h., luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrógeno 20 carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 50** (0,498 g, 68%).

Ejemplo A51Preparación del intermediario 51: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propionitrilo

Se agregó yodometano (1,14 ml, 18,27 mmol) a una mezcla agitada del **intermediario 50** (0,45 g, 2,28 mmol), *ter*-butóxido de potasio (0,64 g, 5,71 mmol) y 18-corona-6 (0,091 g, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h., luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 51** (0,503 g, 98%).

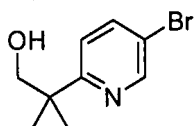
Ejemplo A52Preparación del intermediario 52: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propionaldehído

Se agregó una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (2,46 ml, 2,46 mmol) a una solución agitada del **intermediario 51** (0,503 g, 2,23 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta -78°C y se agregó una solución adicional 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h., luego se agregó una solución de ácido sulfúrico 0,5 M a -78°C , luego de lo cual la reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4),

se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano en heptano 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 52** (0,2 g, 40%).

5 Ejemplo A53

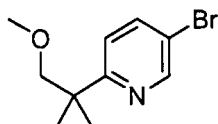
Preparación del intermediario 53: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol



Se agregó borohidruro de sodio (0,043 g, 1,14 mmol) a una solución agitada del **intermediario 52** (0,2 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. y luego se agregó una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 53** (0,2 g, 40%).

15 Ejemplo A54

Preparación del intermediario 54: 5-Bromo-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-piridina

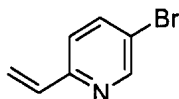


Se agregó yodometano (0,16 ml, 2,61 mmol) a una mezcla agitada del **intermediario 53** (0,20 g, 0,87 mmol), *ter*-butóxido de potasio (0,146 mg, 1,30 mmol) y 18-corona-6 (0,34 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h., luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas

se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 54** (0,088 mg, 41 %).

Ejemplo A55

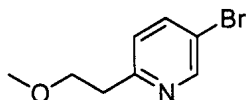
Preparación del intermediario 55: 5-Bromo-2-vinil-piridina



- 5 Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,82 g, 1,53 mmol) a una suspensión agitada de 2,5-dibromopiridina (15 g, 63,3 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (11,8 ml, 69,6 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (120 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (36 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. en un tubo sellado bajo nitrógeno. La mezcla se
- 10 diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; diclorometano en heptano 20/80 a 80/20). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 55** (6,23 g, 53%).
- 15 LCMS: 184 $[\text{M}+\text{H}]^+$; T_r : 2,47 min (método 3).

Ejemplo A56

Preparación del intermediario 56: 5-Bromo-2-(2-metoxietil)-piridina

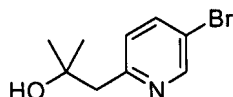


- Se agregó metóxido de sodio (5,48 g, 101,6 mmol) a una solución del **intermediario 55** (6,23 g, 33,8 mmol) en metanol seco (120 ml). La mezcla se
- 20 agitó a 90°C durante 36 h. y luego se agregó metóxido de sodio adicional (1,82 g, 33,8 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 7 h. y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en

columna flash (sílice; heptano en diclorometano 70/30 a 0/100). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 56** (3,78 g, 52%). LCMS: 216 [M+H]⁺; T_r: 1,21 min (método 5).

Ejemplo A57

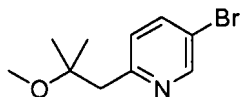
5 Preparación del intermediario 57: 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propan-2-ol



Se agregó gota a gota una solución 2,5 M de *n*-butillitio en pentano (8,37 ml, 20,9 mmol) a una solución agitada de *N,N*-diisopropilamina (3,45 ml, 24,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) at -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, se enfrió hasta -78 °C. y luego se agregó gota a gota a una
 10 solución de 5-bromo-2-picolina (3,0 g, 17,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. y luego se agregó gota a gota acetona (3,85 ml, 52,3 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min. y luego se agregó una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados
 15 se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 57** (1,75 g, 43%) en forma de un aceite incoloro.

20 Ejemplo A58

Preparación del intermediario 58: 5-Bromo-2-(2-metoxi-2-metil-propil)-piridina

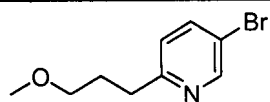


Se agregó en porciones una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (2,36 g, 58,9 mmol) a una solución agitada del **intermediario 57** (2,36 g, 58,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C

durante 30 min. y luego se agregó yodometano (3,67 ml, 58,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Y luego se agregó una suspensión adicional al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (2,36 g, 58,9 mmol) y yodometano (3,67 ml, 58,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
5 durante 3 h. y luego los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash
10 (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 58** (6,90 g, 53%).

Ejemplo A59

Preparación del intermediario 59: 5-Bromo-2-(3-metoxi-propil)-piridina

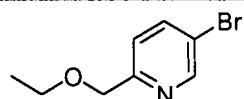


15 Se agregó 1,2-dibromoetano (0,237 ml, 2,75 mmol) a una suspensión agitada de zinc (3,6 g, 55,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (40 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 30 min. bajo nitrógeno y luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. Se agregó clorotrimetilsilano (0,09 ml, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó gota a gota
20 una solución del **intermediario 44** (5,5 g, 27,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 2,5 h. El exceso de zinc se dejó asentar durante 1 h y el líquido sobrenadante se transfirió mediante una *cánula* a una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,17 g, 9,17 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,212 g, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 4 h. bajo nitrógeno,
25 luego los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se dividió entre diclorometano y una solución saturadas de hidrógeno carbonato de sodio. La

capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice, acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 59** (1,4 g, 66%).

Ejemplo A60

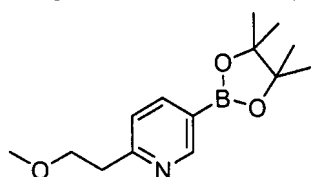
Preparación del intermediario 60: 5-Bromo-2-etoximetil-piridina



Se agregó una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (0,073 g, 3,19 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-2-(hidroximetil)piridina (0,5 g, 2,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y luego se agregó yodoetano (0,498 g, 3,19 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 h., luego se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio en agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 60** (0,520 g, 90%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A61

Preparación del intermediario 61: 2-(2-Metoxi-etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina



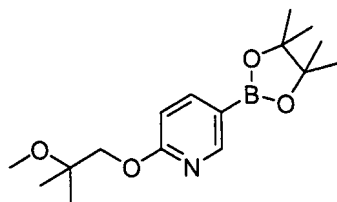
Se agregó [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,061 g, 0,083 mmol) a una suspensión agitada del **intermediario 56** (0,6 g, 2,77 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,846 g, 3,33 mmol) y acetato de potasio (0,817 g, 8,33 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (9 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1,2 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 40 min. en un

tubo sellado bajo nitrógeno y bajo irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas, y el filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 61** (1,1 g, 64%, 43% de pureza) utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$; T_r : 1,55 min (método 5).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **A61**.

Ejemplo A62

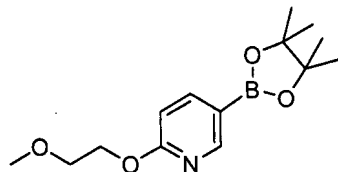
- 10 Preparación del intermediario 62: 2-(2-Metoxi-2-metil-propoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del **intermediario 46** en dimetilsulfóxido como solvente, 80°C, 4h. La extracción con heptano proporcionó el **intermediario 62** en forma de un aceite incoloro (97%).

- 15 Ejemplo A63

Preparación del intermediario 63: 2-(2-Metoxi-etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina

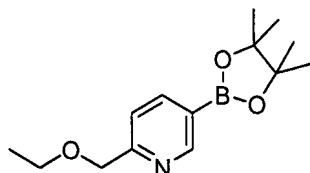


A partir del **intermediario 47** en dimetilsulfóxido como solvente, 80°C, 4h. La extracción con heptano proporcionó el **intermediario 63** en forma de un aceite incoloro (93%).

- 20

Ejemplo A64

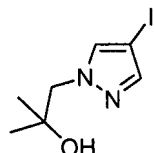
Preparación del intermediario 64: 2-Etoximetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del **intermediario 60** en dimetilsulfóxido como solvente, 80°C, 4h. La extracción con heptano proporcionó el **intermediario 64** en forma de un aceite incoloro (84%).

Ejemplo A65

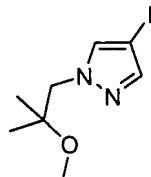
Preparación del intermediario 65: 1-(4-Yodo-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol



Una mezcla de 4-yodopirazol (3 g, 15,47 mmol), 1-cloro-2-metil-2-propanol y carbonato de cesio (8,06 g, 24,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agitó a 160°C durante 40 min en un tubo sellado, bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 40/60). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 65** (3,98 g, 97%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo A66

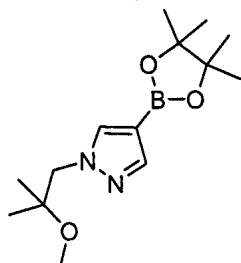
Preparación del intermediario 66: 4-Yodo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol



Se agregó en porciones una dispersión al 60% dispersión de hidruro de sodio en aceites minerales (1,85 g, 46,23 mmol) a una solución agitada del **intermediario 65** (4,1 g, 15,41 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) at 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se agregó sulfato de dimetilo (3,67 ml, 66,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. y luego se dividió entre diclorometano y una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio solución. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 66** (3,32 g, 74%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo A67

Preparación del intermediario 67: 1-(2-Metoxi-2-metil-propil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

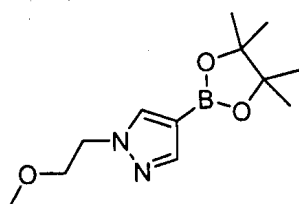


Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)]dicloropaladio(II) (0,026g, 0,36 mmol) a una solución agitada del **intermediario 66** (1,18 g, 4,21 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,28 g, 5,06 mmol) y acetato de potasio (1,24 g, 12,64 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. en un tubo sellado bajo nitrógeno. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre agua y heptano y luego se filtró sobre algodón para remover la suspensión de color negro resultante. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con heptano. Las capas orgánicas combinadas se

secaron (Na_2SO_4), se filtraron y los solventes se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 67** (0,96 g, 81%) el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A68

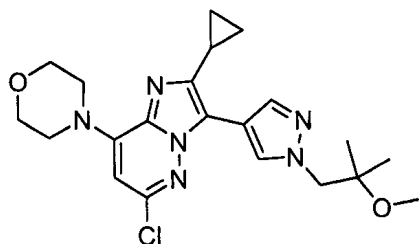
- 5 Preparación del intermediario 68: 1-(2-Metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



- Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmol), éter metílico de 2-bromoetilo (0,63 ml, 6,7 mmol) y carbonato de cesio (2,52 g, 7,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 ml) se agitó a 150°C durante 30 min. bajo irradiación de microondas. La mezcla se dividió entre agua y éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 68** (0,88 g, 68%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10
- 15

Ejemplo A69

- Preparación del intermediario 69: 6-cloro-2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

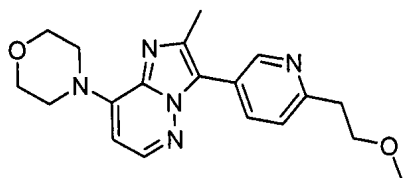


Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,068 g, 0,059 mmol) a una solución agitada del **intermediario 34** (0,30 g, 0,84 mmol) y el **intermediario 67** (0,446 g, 1,59 mmol) a una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (6 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 15 min, en un tubo sellado bajo nitrógeno y bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice: solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron y el producto en bruto se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 10/90 a 50/50). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **intermediario 69** (0,216 g, 59%). LCMS: 431 [M+H]⁺; T_r: 4,30 min (método 1). El presente compuesto es también un compuesto final (compuesto 150).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



Se agregó acetato de paladio (II) (0,066 g, 0,294 mmol) a una solución agitada del **intermediario 14** (1,5 g, 5,89 mmol), **intermediario A56** (1,91 g, 8,83 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (0,211 g, 0,59 mmol) y fosfato de potasio (3,75 g, 17,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y luego a 120°C durante 24 h. en un tubo sellado bajo

nitrógeno. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución de hidróxido de potasio al 1%. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo*. El producto en bruto se trituró a partir de éter de diisopropilo para proporcionar el **compuesto 1** (1,74 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,13 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,83 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 3,88 – 4,04 (m, 8 H), 6,10 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=8,1, 2,1$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,80 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

Para el compuesto 1, se obtuvieron la sal de clorhidrato ($\cdot\text{HCl}$) (pf = $164,8^\circ\text{C}$ con descomposición); la sal maleato ($\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) (pf = $113,8^\circ\text{C}$) y el monohidrato ($\cdot\text{H}_2\text{O}$) (DSC: deshidratación a aproximadamente 88°C seguido de fusión a $131,9^\circ\text{C}$), siguiendo los procedimientos descriptos a continuación.

Para la formación de la sal de clorhidrato (compuesto 1a):

A una solución agitada del compuesto 1 (0,5 g, 1,41 mmol) en 2-butanona (7,50 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (1 N, 1,27 ml, 1,27 mmol). La mezcla se concentró *in vacuo* hasta secarse a 50°C , luego se agregó 2-butanona (7,50 ml). Se observó la formación de un sólido de color blanco y la suspensión se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y se secó durante la noche a 50°C para proporcionar la sal de clorhidrato (0,397 g, 72%) en forma de un sólido de color blanco.

Para la formación de la sal de maleato (compuesto 1b):

A una mezcla del compuesto (1,00 g, 2,83 mmol) y ácido (Z)-2-butendioico (344,85 mg, 2,97 mmol), se agregó 1-metoxi-2-propanol (15,00 ml) y la mezcla se calentó hasta 40°C luego se enfrió hasta 0°C y se agitó durante la noche a

0°C. Se observó precipitación, con formación de sólidos muy finos, proporcionando a la mezcla de reacción una apariencia casi lechosa. Una pequeña cantidad de estos sólidos se separaron y se utilizaron posteriormente como material de siembra (véase a continuación). La mezcla se calentó hasta
5 50°C. El solvente se evaporó parcialmente hasta un volumen de 10 ml y la mezcla de reacción se sembró con los sólidos originales a 45°C. Se continuó la agitación a 45°C durante 4 horas, luego a 40°C durante 2 horas y se continuó a 20°C durante la noche. El sólido resultante se filtró, se lavó una vez con una cantidad muy pequeña de éter monometílico de propilenglicol (PGME) y una vez con éter
10 metil ter-butilico (MTBE) y se secó durante la noche a 45°C, para proporcionar la sal maleato (850 mg, 64%) en forma de un sólido de color blanco a levemente amarillo.

Para la formación del hidrato (compuesto 1c), se utilizaron dos procedimientos diferentes:

15 a) se agregó agua (2 ml) al compuesto sólido (20 mg) y se dejó hasta formar una suspensión a 70°C durante 30 minutos. El calor se suspendió y la mezcla se solución se dejó continuar hasta formar una suspensión a temperatura ambiente durante 3 días.

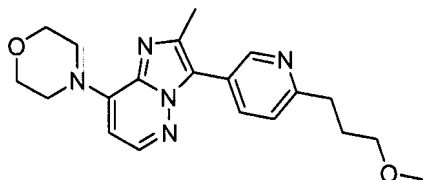
b) se agregó agua (4 ml) al compuesto sólido (200 mg) y se dejó hasta formar una
20 suspensión a temperatura ambiente durante 5 días.

El producto luego se filtró y se secó para proporcionar el hidrato en forma de un sólido.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a B1.

25 Ejemplo B2

Preparación del compuesto 2: 3-[6-(3-metoxipropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

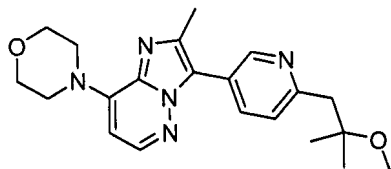


A partir del **intermediario 14** y el **intermediario 59**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 40/60) y la precipitación del metanol proporcionó el **compuesto 2** en forma de un sólido de color blanco (55%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,99 – 2,17 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,93 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,48 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,90 – 4,01 (m, 8 H), 6,10 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,78 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 3: 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-

10 8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

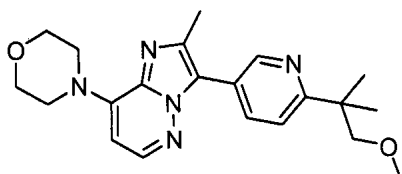


A partir del **intermediario 14** y el **intermediario 58**. La cromatografía en columna flash (sílice; metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) proporcionó el **compuesto 3** en forma de un sólido de color blanco (56%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 2,96 (s, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,80 (br t, $J=4,9$ Hz, 4 H), 3,97 (dd, $J=4,9$, 4,4 Hz, 4 H), 6,37 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,99 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,74 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 4: 3-[6-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-3-piridinil]-2-

20 metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

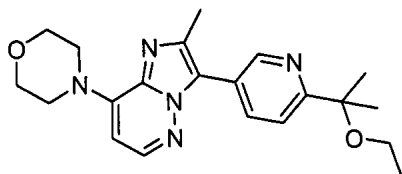


A partir del **intermediario 14** y el **intermediario 54**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 100/0) proporcionó el **compuesto 4** en forma de un sólido de color blanco (74%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,41 (s, 6 H), 2,55 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 3,85 – 4,05 (m, 8 H), 6,10 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J=8,3$, 0,7 Hz, 1 H), 7,99 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,01 (dd, $J=8,3$, 2,3 Hz, 1 H), 8,84 (dd, $J=2,1$, 0,7 Hz, 1 H).

Ejemplo B5

Preparación del compuesto 5: 3-[6-(1-etoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-

10 (4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

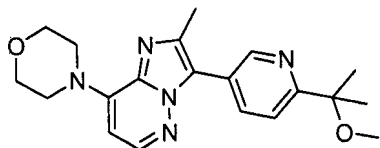


A partir del **intermediario 14** y el **intermediario 48**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0) y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 5** en forma de un sólido de color blanco (92%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,16 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 1,53 (s, 6 H), 2,46 (s, 3 H), 3,32 (q, $J=6,9$ Hz, 2 H), 3,80 (br. t, $J=4,9$ Hz, 4 H), 3,98 (dd, $J=4,9$, 4,3 Hz, 4 H), 6,38 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 8,05 – 8,17 (m, 2 H), 8,79 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 6: 3-[6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-

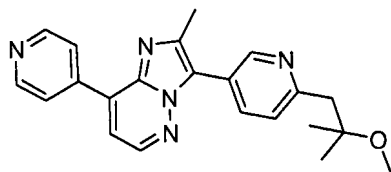
20 (4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 14** y el **intermediario 49**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0) y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 6** en forma de un sólido de color blanco (92%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,53 (s, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 3,80 (br. t, $J=4,9$ Hz, 4 H), 3,98 (dd, $J=4,9$, 4,3 Hz, 4 H), 6,39 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,05 – 8,16 (m, 2 H), 8,81 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo B7

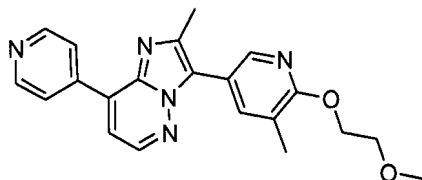
Preparación del compuesto 7: 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 20** y el **intermediario 58**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98), HPLC de fase reversa (solución 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo 80/20 a 0/100) y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 7** en forma de un sólido de color blanco (54%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,18 (s, 6 H), 2,57 (s, 3 H), 2,99 (s, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 7,46 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,07 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 8,65 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,78 – 8,86 (m, 3 H).

Ejemplo B8

Preparación del compuesto 8: 3-[6-(2-metoxietoxi)-5-metil-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



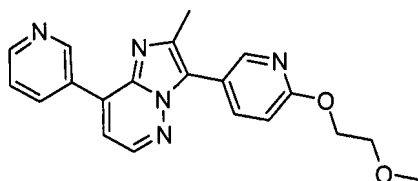
A partir del **intermediario 20** y el **intermediario 45**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 8** en forma de un sólido de color amarillo (79%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

5 2,25 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,73 (br. t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 4,50 (br. t, $J=4,9$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,88 – 7,93 (m, 1 H), 8,30 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 8,63 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,82 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H).

Ejemplo B9

Preparación del compuesto 9: 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(3-

10 piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



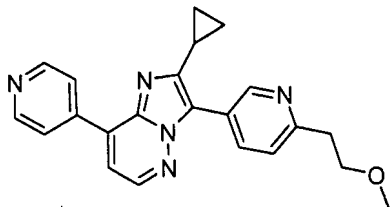
A partir del **intermediario 19** y el **intermediario 47**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98), HPLC de fase reversa (solución 0,1% de formiato de amonio/hidróxido de amonio buffer pH 9 y acetonitrilo 20/80 a 0/100) y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 9** en forma de un sólido de color amarillo pálido (73%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

15 2,54 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,71 (br. t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 4,47 (br. t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,08 (dd, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1 H), 8,49 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,72 (dt, $J=8,0$, 1,9 Hz, 1 H),

20 8,74 (dd, $J=4,8$, 1,6 Hz, 1 H), 9,47 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H).

Ejemplo B10

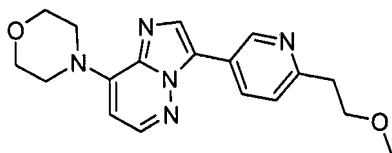
Preparación del compuesto 10: 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 18** y el **intermediario 56**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 30/70 a 100/0) y la precipitación del éter de diisopropilo proporcionó el **compuesto 10** en forma de un sólido de color amarillo pálido (31%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,02 – 1,09 (m, 2 H), 1,19 – 1,28 (m, 2 H), 2,14 – 2,26 (m, 1 H), 3,17 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,86 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,14 – 8,19 (m, J=6,0 Hz, 2 H), 8,37 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 9,03 (d, J=2,1 Hz, 1 H).

Ejemplo B11

Preparación del compuesto 11: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

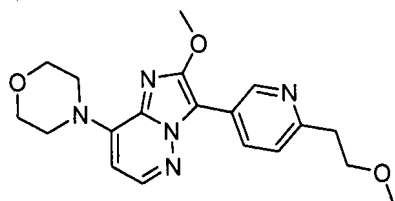


A partir del **intermediario 17** y el **intermediario 56**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97) y la filtración a través del cartucho Isolute SCX-2 seguido de elución con una solución 7 M de amoníaco en metanol proporcionó el **compuesto 11** en forma de un sólido de color blanco (83%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,01 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,72 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,79 (br. t, J=4,9 Hz, 4 H), 4,00 (dd, J=4,9, 4,3 Hz, 4 H), 6,42 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,4 Hz, 1 H),

8,06 (s, 1 H), 8,24 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,38 (dd, $J=8,1, 2,3$ Hz, 1 H), 9,14 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo B12

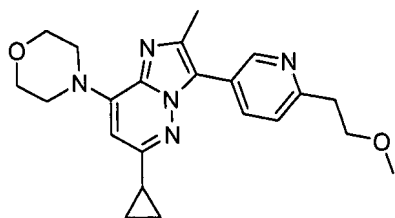
Preparación del compuesto 12: 2-metoxi-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 15** y el **intermediario 56**. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97) y la precipitación del éter diisopropílico proporcionó el **compuesto 12** en forma de un sólido de color blanco (83%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,98 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,71 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,80 (dd, $J=5,1, 4,4$ Hz, 4 H), 3,92 (dd, $J=5,1, 4,4$ Hz, 4 H), 4,06 (s, 3 H), 6,48 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,21 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,35 (dd, $J=8,3, 2,3$ Hz, 1 H), 9,15 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 13: 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

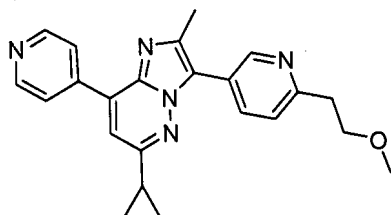


A partir del **intermediario 23** y el **intermediario 56**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0) proporcionó el **compuesto 13** en forma de un sólido de color blanco (85%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,93 – 0,96 (m, 4 H), 1,88 – 1,97 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 3,13 (t,

$J=6,7$ Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,84 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 3,87 – 3,92 (m, 4 H), 3,92 – 3,98 (m, 4 H), 5,98 (s, 1 H), 7,33 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,85 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H).

Ejemplo B14

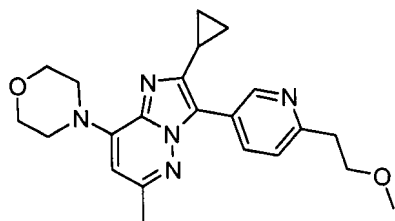
- 5 Preparación del compuesto 14: 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



- A partir del **intermediario 24** y el **intermediario 56**. La cromatografía en columna flash (sílice; metanol y acetato de etilo en heptano 0/30/70 a 2/98/0) y la precipitación del éter diisopropílico proporcionó el **compuesto 14** en forma de un sólido de color amarillo pálido (85%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,03 – 1,15 (m, 4 H), 2,08 – 2,18 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 3,16 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,87 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,39 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H), 8,81 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H), 8,91 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

- 15 Ejemplo B15

Preparación del compuesto 15: 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

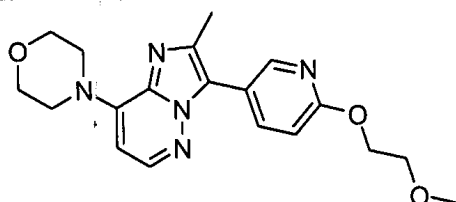


- A partir del **intermediario 25** y el **intermediario 56**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 50/50) proporcionó el **compuesto 15** en forma de un sólido de color blanco (47%). ^1H RMN (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 0,91 – 0,98 (m, 2 H), 1,03 – 1,13 (m, 2 H), 2,05 – 2,15 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 3,13 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,84 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 3,90 (br. s., 8 H), 5,96 (s, 1 H), 7,35 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,13 (dd, *J*=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 9,02 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).

5 Ejemplo B16

Preparación del compuesto 16: 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

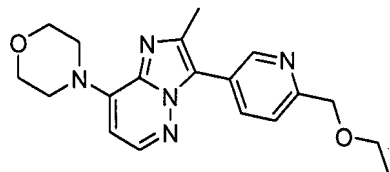


Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,034 g, 0,009 mmol) a una solución agitada del **intermediario 26** (0,2 g, 0,58 mmol) y el **intermediario 63** (0,243 g, 0,87 mmol), en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (3 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. en un tubo sellado bajo nitrógeno y luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se filtró sobre algodón, y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **compuesto 16** (0,151 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,51 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,78 (t, *J*=4,6 Hz, 2 H), 3,86 – 4,06 (m, 8 H), 4,55 (dd, *J*=4,9, 4,4 Hz, 2 H), 6,08 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **B16**.

Ejemplo B17

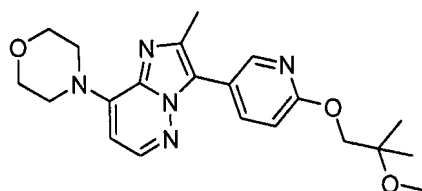
Preparación del compuesto 17: 3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 26** y el **intermediario 64**. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) proporcionó el **compuesto 17** en forma de un sólido de color blanco (75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,60 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,79 (dd, J=5,1, 4,4 Hz, 4 H), 3,98 (br. t, J=4,6 Hz, 4 H), 4,60 (s, 2 H), 6,37 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J=8,1, 2,1 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=2,1 Hz, 1 H).

Ejemplo B18

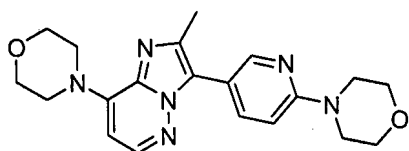
Preparación del compuesto 18: 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 26** y el **intermediario 62**. Condiciones: 140°C, 20 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 50/50) proporcionó el **compuesto 18** en forma de un sólido de color blanco (82%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,90 – 4,01 (m, 8 H), 4,30 (s, 2 H), 6,08 (d, 1 H), 6,98 (dd, J=8,6, 0,5 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo B19

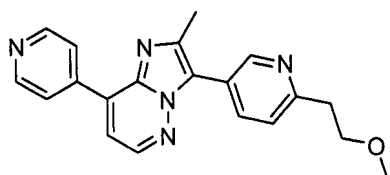
Preparación del compuesto 19: 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 26** y la 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-
5 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]morfolina disponible en el comercio. La
cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptanos 0/100 a
40/60) y la cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo y diclorometano
en heptano de 0/0/100 a 20/80/0) proporcionó el **compuesto 19** en forma de un
sólido de color blanco (69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,51 (s, 3 H), 3,58
10 (dd, J=5,1, 4,6 Hz, 4 H), 3,85 (dd, J=5,1, 4,6 Hz, 4 H), 3,95 (br. s., 8 H), 6,06 (d,
J=5,8 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,97 (d,
J=5,5 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo B20

Preparación del compuesto 20: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-
15 piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

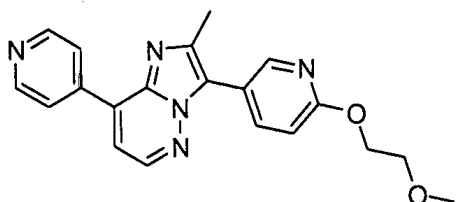


A partir del **intermediario 33** y el **intermediario 61**. Condiciones: 150°C, 5
min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice;
solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) y la
precipitación del éter diisopropílico proporcionó el **compuesto 20** en forma de un
20 sólido de color blanco (45%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 3,16
(t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,86 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=4,9 Hz, 1 H),

7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J=8,1$, 2,3 Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 8,40 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,83 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 8,88 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo B21

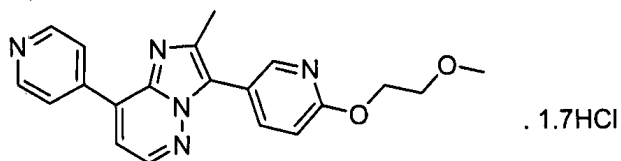
Preparación del compuesto 21: 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 33** y el **intermediario 63**. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0) y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 21** en forma de un sólido de color blanco (44%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,72 (br t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 4,48 (br t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J=8,7$, 2,3 Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J=4,6$, 1,7 Hz, 2 H), 8,49 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J=4,6$, 1,7 Hz, 2 H).

Ejemplo B21a

Preparación del compuesto 21a: Sal clorhidrato de 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

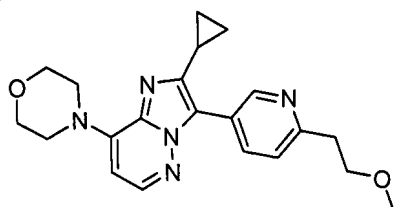


Se agregó ácido clorhídrico (38,16 ml, solución 2M en éter dietílico) a una solución del **compuesto 21** (19,7 g, 54,51 mmol) en una mezcla de éter dietílico (220 ml) y diclorometano (600 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y luego se concentró *in vacuo*. Luego se agregó éter dietílico, y se filtró el sólido, se lavó con éter dietílico y se secó durante la noche *in vacuo*, para proporcionar el **compuesto 21a** (20,94 g, 91%) en forma de un sólido de color

naranja. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,67 – 3,76 (m, 2 H), 4,42 – 4,51 (m, 2 H), 7,07 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1 H), 8,50 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,77 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,88 – 8,98 (m, 2 H), 9,09 – 9,17 (m, 2 H).

5 Ejemplo B22

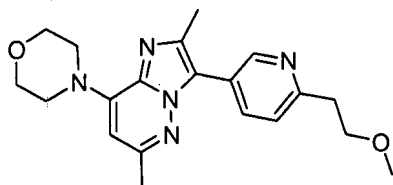
Preparación del compuesto 22: 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 27** y el **intermediario 61**. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 7/93) y HPLC de fase reversa (solución 0,1% de formiato de amonio/hidróxido de amonio buffer pH 9 y acetonitrilo 80/20 a 0/100) proporcionó el **compuesto 22** en forma de un sólido de color blanco (14%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,92 – 1,01 (m, 2 H), 1,06 – 1,13 (m, 2 H), 2,05 – 2,16 (m, 1 H), 3,13 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,83 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 3,88 – 4,05 (m, 8 H), 6,06 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,10 (dd, $J=8,0$, 2,2 Hz, 1 H), 8,96 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo B23

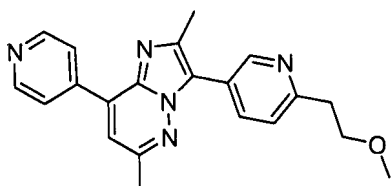
Preparación del compuesto 23: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 28** y el **intermediario 61**. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y HPLC de fase reversa (solución 0,1% de formiato de amonio/hidróxido de amonio buffer pH 9 y acetonitrilo 80/20 a 0/100) proporcionó el **compuesto 23** en forma de un sólido de color blanco (14%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,13 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,84 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,88 – 3,97 (m, 8 H), 5,99 (s, 1 H), 7,34 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,86 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo B24

Preparación del compuesto 24: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

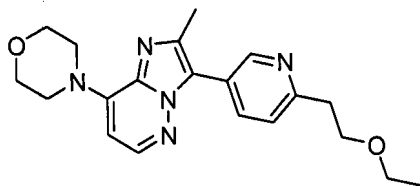


A partir del **intermediario 30** y el **intermediario 61**. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 5/95) y la precipitación del éter diisopropílico proporcionó el **compuesto 24** en forma de un sólido de color amarillo (29%). ¹H RMN (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,16 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,87 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,40 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J*=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 8,81 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 8,93 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo B25

5 Preparación del compuesto 25: 3-[6-(2-etoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



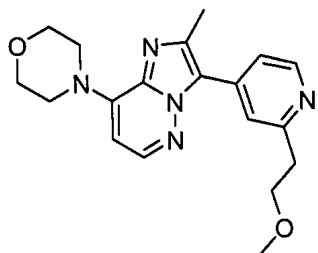
Se agregó en porciones una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (0,2 g, 5 mmol) a una solución agitada del **intermediario 38** (0,2 g, 0,62 mmol) en etanol (8 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16h. en un tubo sellado y luego se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 1/99). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **compuesto 25** (0,042 g, 18%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,02 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,46 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 3,72 – 3,84 (m, 6 H), 3,97 (dd, *J*=4,9, 4,3 Hz, 4 H), 6,37 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 8,74 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H).

El siguiente compuesto se preparó a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo a **B25**.

Ejemplo B26

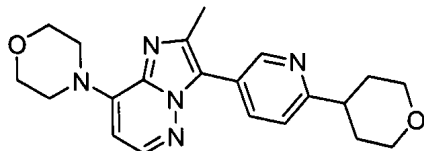
Preparación del compuesto 26: 3-[2-(2-metoxietil)-4-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 40** y metóxido de sodio. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 100/0) proporcionó el **compuesto 26** en forma de un sólido de color blanco (69%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 3,15 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,83 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,88 – 4,03 (m, 8 H), 6,13 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=5,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,60 (br. s., 1 H), 8,03 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=5,2 Hz, 1 H).

Ejemplo B27

10 Preparación del compuesto 27: 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina

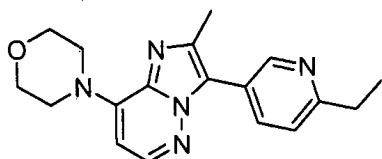


Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,069 g) a una suspensión del **intermediario 41** (0,245 g, 0,65 mmol) y formiato de amonio (0,122 g, 1,95 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 4 h. y luego 10% más de paladio sobre carbón (0,69 g) y formiato de amonio (0,122 g, 1,95 mmol) se agregaron. La mezcla se agitó a 90°C durante 16h.adicionales y luego se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70 a 100/0). Las fracciones deseadas se

recolectaron y se evaporaron para proporcionar el **compuesto 27** (0,21 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,83 – 2,06 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 2,94 – 3,10 (m, 1 H), 3,51 – 3,65 (m, 2 H), 3,87 – 4,03 (m, 8 H), 4,07 – 4,19 (m, 2 H), 6,10 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J=8,2, 2,2$ Hz, 1 H), 8,80 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).

Ejemplo B28

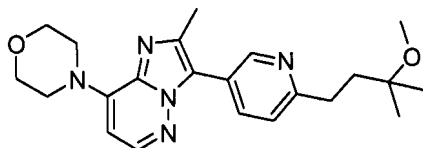
Preparación del compuesto 28: 3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,405 g) a una suspensión del **intermediario 38** (2,45 g, 7,62 mmol) en una mezcla de metanol (90 ml) y acetato de etilo (90 ml). La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a temperatura ambiente durante 16 h. y luego se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo*. El producto en bruto se precipitó de éter dietílico para proporcionar el **compuesto 28** (0,675 g, 27%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,28 (t, $J=7,7$ Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,82 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,79 (br t, $J=4,9$ Hz, 4 H), 3,97 (dd, $J=4,9, 4,3$ Hz, 4 H), 6,36 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,99 (dd, $J=8,1, 2,3$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo B29

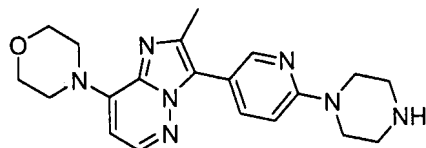
Preparación del compuesto 29: 3-[6-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



Se agregó 1,2-dibromoetano (0,016 ml, 0,19 mmol) a una suspensión agitada de zinc (0,337 g, 5,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (8 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 30 min. bajo nitrógeno y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó clorotrimetilsilano (0,006 ml, 0,048 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó gota a gota una solución del **intermediario 43** (0,7 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. El exceso de zinc se dejó asentar durante 1 h y el líquido sobrenadante se transfirió mediante una *cánula* a un segundo matraz cargado con el **intermediario 35** (0,21 g, 0,64 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,015 g, 0,013 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 16 h. bajo nitrógeno, y luego se agregó una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; metanol en diclorometano 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron para proporcionar el **compuesto 29** (0,071 g, 28%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (s, 6 H), 1,86 – 2,07 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,79 – 2,99 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,80 – 4,11 (m, 8 H), 6,09 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,96 (dd, *J*=8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 8,78 (br. s., 1 H).

Ejemplo B30

Preparación del compuesto 30: 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina

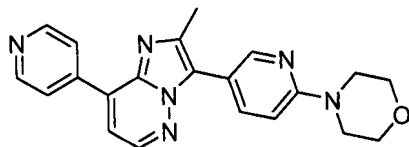


Se agregó piperazina (4,68 g, 54,4 mmol) a una solución agitada del **intermediario 35** (2,7 g, 6,80 mmol) en acetonitrilo (24 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 1 d. en un tubo sellado y luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* y el producto en bruto se precipitó de éter diisopropílico para proporcionar el **compuesto 30** (1,64 g, 39%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 3,01 (br, t, *J*=5,1 Hz, 4 H), 3,59 (dd, *J*=5,3, 4,9 Hz, 4 H), 3,83 – 4,07 (m, 8 H), 6,06 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J*=8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).

El siguiente compuesto se preparó a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo al que se utilizó en **B30**.

Ejemplo B31

Preparación del compuesto 31: 2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

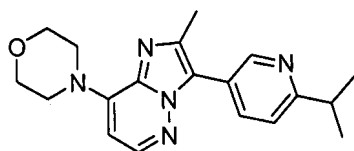


A partir del **intermediario 37** y morfolina. La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 31** en forma de un sólido de color naranja (80%). P. f. > 300°C (descomposición). ¹H RMN (500 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2,53 (s, 3 H), 3,55 (dd, $J=5,2$, 4,6 Hz, 4 H), 3,74 (br. t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 7,02 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,91 (dd, $J=8,8$, 2,5 Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H), 8,45 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,81 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H).

5 Ejemplo B32

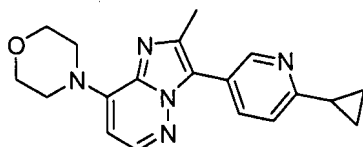
Preparación del compuesto 32: 2-metil-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



Se agregó una solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (0,758, 1,52) a una solución agitada del **intermediario 35** (0,25 g, 0,76 mmol) y [1,3-bis(difenilfosfino)propan]dicloroníquel (II) (0,021 g, 0,038 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 1 h. y luego se agitó durante 2h adicionales. Una solución al 10% de cloruro de amonio se agregó y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98). Las fracciones menos puras de evaporaron *in vacuo* y el residuo se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna flash (sílice, acetato de etilo en heptano 20/80 a 60/40). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **compuesto 32** (0,116 g, 45%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H), 2,54 (s, 3 H), 3,13 (spt, $J=6,9$ Hz, 1 H), 3,85 – 4,07 (m, 8 H), 6,09 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=8,1$, 2,1 Hz, 1 H), 7,99 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,79 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).

Ejemplo B33

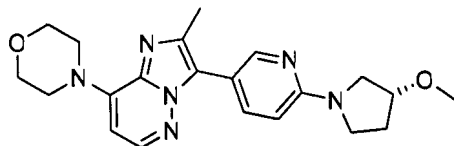
Preparación del compuesto 33: 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



Se agregó acetato de paladio (II) (0,031 g, 0,14 mmol) a una solución
 5 agitada del **intermediario 35** (0,3 g, 0,91 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,117 g, 1,37 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,244 g, 0,594 mmol) y fosfato de potasio (0,11 g, 0,27 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 d. en un tubo sellado bajo nitrógeno y luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄),
 10 se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 100/0). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* y el producto en bruto se trituró con éter diisopropílico para proporcionar el **compuesto 33** (0,091 g, 30%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN
 15 (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 – 1,06 (m, 2 H), 1,06 – 1,12 (m, 2 H), 2,06 – 2,13 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 3,90 – 4,00 (m, 8 H), 6,08 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=7,5 Hz, 4 H), 7,89 (dd, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo B34

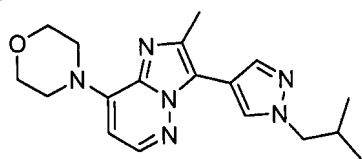
20 Preparación del compuesto 34: 3-[6-[(3*R*)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



Una mezcla del **intermediario 35** (0,2 g, 0,61 mmol), (R)-(+)-3-pirrolidinol (0,21 g, 2,43 mmol) y diisopropiletilamina (0,158 ml, 0,91 mmol) se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se
 5 filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se agregaron *ter*-butóxido de sodio (0,34 g, 3,03 mmol), 18-corona-6 (0,024 g, 0,091 mmol) y yodometano (0,378 ml, 6,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h., luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄),
 10 se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **compuesto 34** (0,091 g, 30%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,08 – 2,24 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,59 (dd, J=8,5, 5,9 Hz, 2 H), 3,64 – 3,71 (m, 2 H), 3,90 – 3,98 (m, 8 H), 4,08 – 4,14 (m, 1 H), 6,04 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 6,51 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo B35

Preparación del compuesto 35: 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina



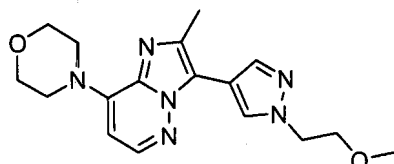
Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,017 g, 0,015 mmol) a una solución agitada del **intermediario 26** (0,2 g, 0,58 mmol) y 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,18 g, 0,73 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (8 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (2
 25 ml). La mezcla se agitó a 140°C durante 20 min. en un tubo sellado bajo

nitrógeno, bajo irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 hasta 40/60). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **compuesto 35** (0,14 mg, 71%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 2,30 (spt, J=6,7 Hz, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 3,89 – 3,97 (m, 8 H), 4,01 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 6,06 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los precursores indicados de acuerdo con un protocolo análogo al aquel de **B35**.

Ejemplo B36

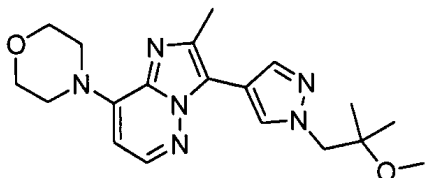
Preparación del compuesto 36: 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 32** y el **intermediario 68**). La cromatografía en columna flash (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) y la precipitación del éter diisopropílico proporcionó el **compuesto 36** en forma de un sólido de color blanco (57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,82 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 3,94 (br. s, 8 H), 4,39 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 6,06 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,05 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

Ejemplo B37

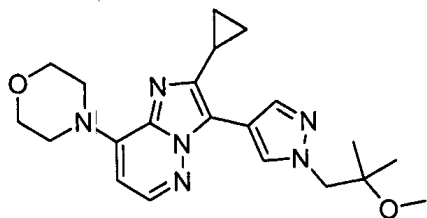
Preparación del compuesto 37: 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina



A partir del **intermediario 26** y el **intermediario 67**. La cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo y diclorometano en heptano 0/100/0 a 0/0/100 a 80/0/20), filtración a través del cartucho Isolute SCX-2 y la precipitación del éter dietílico proporcionó el **compuesto 37** en forma de un sólido de color blanco (29%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 (s, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,78 (br t, *J*=4,9 Hz, 4 H), 3,96 (br t, *J*=4,9 Hz, 4 H), 4,23 (s, 2 H), 6,31 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,16 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

Ejemplo B38

Preparación del compuesto 38: 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina

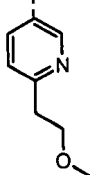
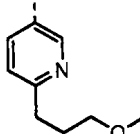
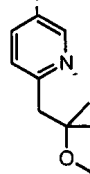


Se agregó 10% de paladio sobre carbón activado (0,284 g) a una mezcla del **intermediario 69** (0,125 g, 0,29 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,58 mmol) en una mezcla de metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml). La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a temperatura ambiente durante 24 h. y luego se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70 a 100/0). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el **compuesto 38** (0,116 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 – 0,95 (m, 2 H), 0,95 – 1,02 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H), 2,15 – 2,23 (m,

1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,71 – 3,83 (m, 4 H), 3,85 – 3,98 (m, 4 H), 4,23 (s, 2 H), 6,30 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,15 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H).

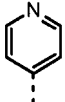
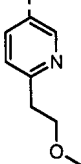
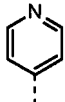
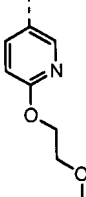
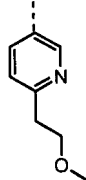
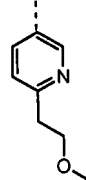
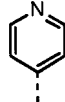
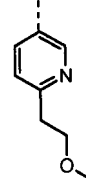
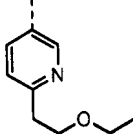
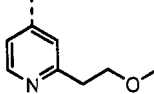
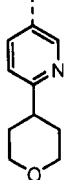
Los compuestos adicionales se prepararon a partir de los intermediarios correspondientes de acuerdo con los procedimientos similares a aquellos descriptos para la síntesis de los Ejemplos correspondientes descriptos previamente. Los intermediarios correspondientes se prepararon mediante procedimientos similares a aquellos descriptos previamente en la Parte Experimental o en la Sección de Síntesis. El compuesto **45** se aisló como la sal de ácido clorhídrico correspondiente (.HCl). La asignación de la configuración en los compuestos **34**, **113** y **131** deriva del reactivo utilizado en la síntesis de los compuestos.

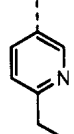
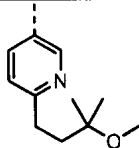
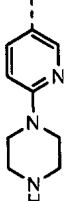
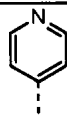
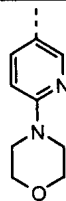
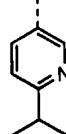
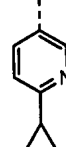
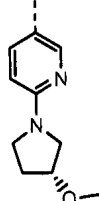
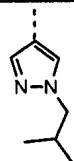
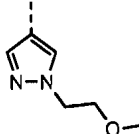
Tabla 1. Compuestos y puntos de fusión de los mismos de acuerdo con la fórmula (I) preparados de acuerdo con los métodos anteriores. (Desc. significa descomposición)

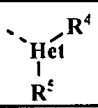
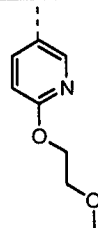
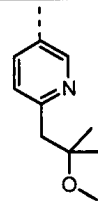
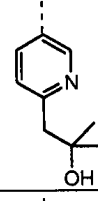
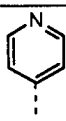
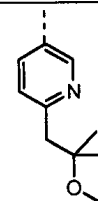
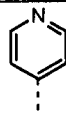
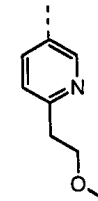
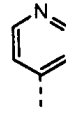
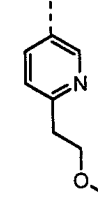
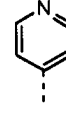
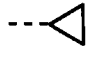
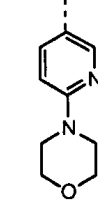
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
1	B1		---CH ₃	---H		131,5
2	B2		---CH ₃	---H		165
3	B3		---CH ₃	---H		101,8

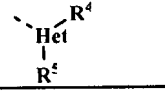
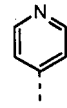
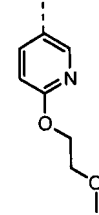
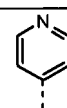
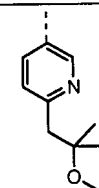
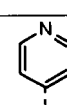
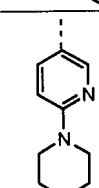
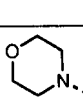
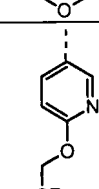
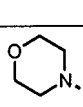
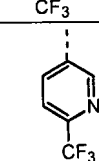
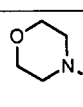
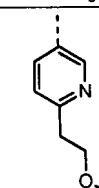
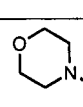
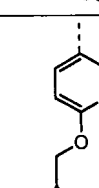
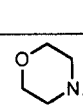
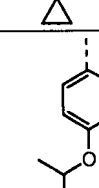
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³	$\text{---Het}^{\text{R}^4}$ ---R^5	P. f. (°C)
4	B4		---CH ₃	---H		> 300 Desc.
5	B5		---CH ₃	---H		135,3
6	B6		---CH ₃	---H		132,5
7	B7		---CH ₃	---H		126,1
8	B8		---CH ₃	---H		159
9	B9		---CH ₃	---H		n.d.
10	B10			---H		241,6
11	B11		---H	---H		137,8

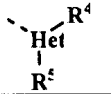
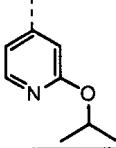
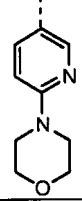
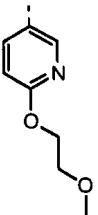
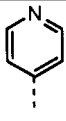
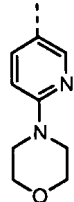
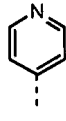
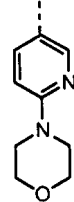
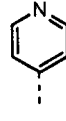
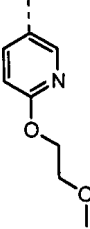
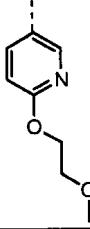
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³	$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagup \\ \text{---HeI} \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$	P. f. (°C)
12	B12		---OCH ₃	---H		190,7
13	B13		---CH ₃			137,2
14	B14		---CH ₃			> 300 Desc.
15	B15			---CH ₃		122,5
16	B16		---CH ₃	---H		n.d.
17	B17		---CH ₃	---H		>300 Desc.
18	B18		---CH ₃	---H		> 300 Desc.
19	B19		---CH ₃	---H		n.d.

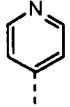
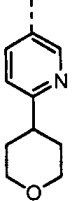
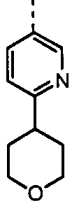
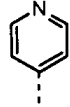
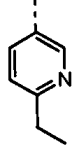
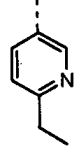
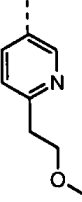
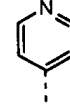
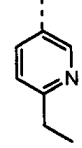
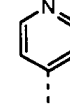
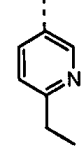
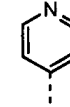
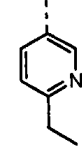
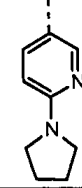
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
20	B20		---CH ₃	---H		149,7
21	B21		---CH ₃	---H		168,7
22	B22			---H		111,4
23	B23		---CH ₃	---CH ₃		115,4
24	B24		---CH ₃	---CH ₃		> 300 Desc.
25	B25		---CH ₃	---H		n.d.
26	B26		---CH ₃	---H		n.d.
27	B27		---CH ₃	---H		274,4

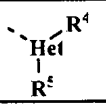
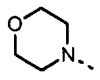
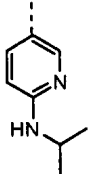
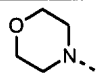
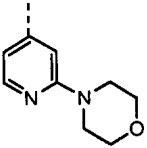
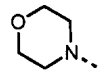
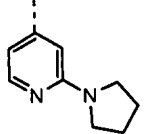
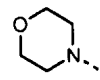
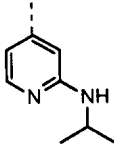
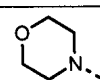
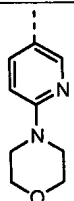
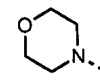
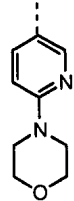
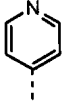
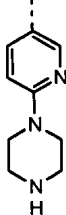
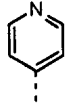
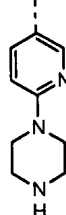
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³	R⁴ Het R⁵	P. f. (°C)
28	B28		---CH ₃	---H		130,2
29	B29		---CH ₃	---H		> 300 Desc.
30	B30		---CH ₃	---H		n.d.
31	B31		---CH ₃	---H		>300 Desc.
32	B35		---CH ₃	---H		129,3
33	B33		---CH ₃	---H		142,5
34	B34		---CH ₃	---H		162
35	B35		---CH ₃	---H		n.d.
36	B36		---CH ₃	---H		113,7

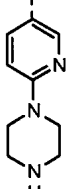
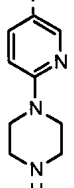
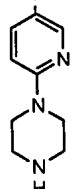
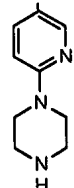
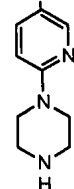
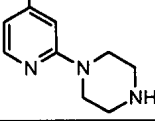
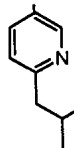
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
52	B1		---H	---H		n.d.
53	B1			---CH ₃		200,9
54	B1			---H		n.d.
55	B1			---CH ₃		> 300 Desc.
56	B1			---CH ₃		> 300 Desc.
57	B1		---H	---H		142,1
58	B1		---CH ₃			198,1

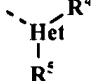
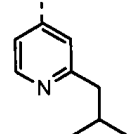
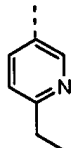
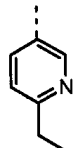
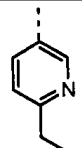
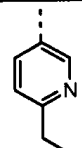
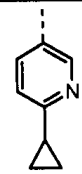
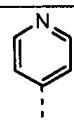
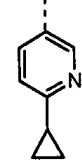
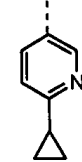
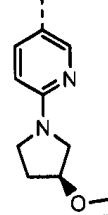
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
59	B1		---CH ₃			119,3
60	B1		---H	---H		152,1
61	B1		---H	---H		167,7
62	B16		---CH ₃	---H		> 300 Desc.
63	B16		---CH ₃	---H		n.d.
64	B16		---CH ₃	---CF ₃		132,2
65	B16		---CH ₃	---H		n.d.
66	B16		---CH ₃	---H		n.d.

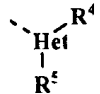
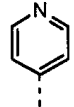
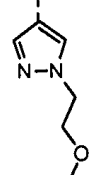
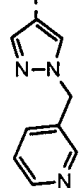
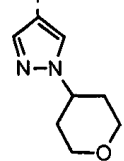
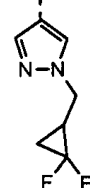
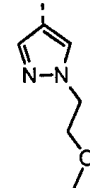
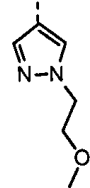
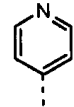
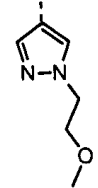
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
67	B16		---CH ₃	---H		n.d.
68	B16		---CH ₃	---CH ₃		200,5
69	B16		---CH ₃	---CH ₃		239,4
70	B16		---CH ₃	---CH ₃		n.d.
71	B16			---CH ₃		> 300 Desc.
72	B16			---CH ₃		123,1
73	B16			---H		n.d.

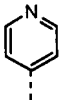
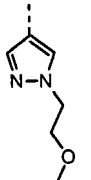
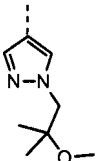
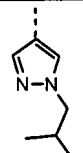
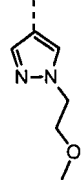
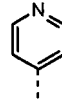
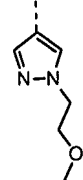
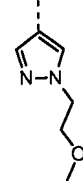
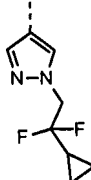
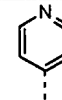
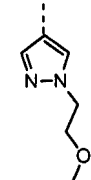
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³	$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagup \\ \text{Hel} \\ \diagdown \\ \text{R}^5 \end{array}$	P. f. (°C)
81	B28		---CH ₃			n.d.
82	B28		---H	---H		n.d.
83	B29		---CH ₃	---H		153,7
84	B29			---CH ₃		147,2
85	B30			---CF ₃		n.d.
86	B30		---CH ₃			> 300 Desc.
87	B30			---H		140,3
88	B30		---CH ₃	---CH ₃		> 300 Desc.
89	B31		---CH ₃	---H		174,3

Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
90	B31		---CH ₃	---H		> 300 Desc.
91	B31		---CH ₃	---H		200,8
92	B31		---CH ₃	---H		n.d.
93	B31		---CH ₃	---H		201,2
94	B31		---CH ₃			191,3
95	B31			---H		n.d.
96	B31		---CH ₃	---CH ₃		220,2
97	B31		---CH ₃	---H		> 300 Desc.

Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
98	B31			---H		n.d.
99	B31		---CH ₃			> 300 Desc.
100	B31			---CH ₃		200,1
101	B31			---CH ₃		223,2
102	B31			---H		212,1
103	B31		---CH ₃	---H		n.d.
104	B33		---CH ₃	---H		116,1

Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
105	B33		---CH ₃	---H		127,0
106	B33		--- 	---H		118,0
107	B33		---CH ₃	--- 		137,4
108	B33		---CH ₃	---CH ₃		164,4
109	B33		---H	---H		n.d.
110	B34		---CH ₃	---CH ₃		154,6
111	B34		---CH ₃	---H		179,6
112	B34		---H	---H		n.d.
113	B35		---CH ₃	---H		n.d.

Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
114	B36		---CH ₃	---H		n.d.
115	B36		---CH ₃	---H		n.d.
116	B36		---CH ₃	---H		n.d.
117	B36		---CH ₃	---H		n.d.
118	B36		---CH ₃	---H		n.d.
119	B36			---H		n.d.
120	B36			---H		150,1
121	B36			---H		129,8

Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³	R⁴ Het R⁵	P. f. (°C)
122	B36		---CF ₃	---H		n.d.
123	B36		---CH ₃	---H		n.d.
124	B36		---CH ₃	---H		132,6
125	B36		---CH ₃			138,0
126	B36		---CH ₃			130,6
127	B36		---CH ₂ CH ₃	---H		120,8
128	B36		---CH ₃	---H		n.d.
129	B36		---CH ₃	---CF ₃		165,2

Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³	$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagup \\ \text{Hel} \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$	P. f. (°C)
130	B36		---CH ₃	---CF ₃		173,7
131	B36		---CH ₃	---H		n.d.
132	B36		---CH ₂ CH ₃	---H		174,4
133	B36		---CH ₃	---CH ₃		140,3
134	B36		---CH ₃	---CH ₃		138,5
135	B36		---CH ₃	---H		n.d.
136	B39		---CH ₃	---H		n.d.
137	B39		---CH ₃	---H		n.d.

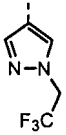
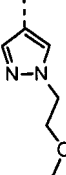
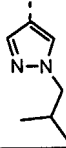
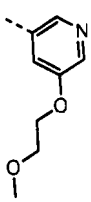
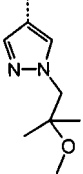
Co. No.	Ej. No.	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
146	A69		---CH ₃	---Cl		n.d.
147	A69		---CH ₃	---Cl		> 300 Desc.
148	B36			---H		191,2
149	B1		---CH ₃	---H		167,7
150	A69			---Cl		n.d.

Tabla 2 : Datos físico-químicos para algunos compuestos (nd = no determinado).

5 Los datos LCMS: [M+H]⁺ significa la masa protonada de la base libre del compuesto, T_r significa tiempo de retención (en minutos), método se refiere al método utilizado para LCMS.

Co. No.	P. M.	[M+H] ⁺	T _r	Método
4	381	382	3,08	5
5	381	382	3,07	5
6	367	368	2,64	5
7	373	374	2,31	5
8	376	375	2,68	5
9	361	362	2,20	5
10	371	372	2,61	5
11	339	340	1,98	5
12	369	370	2,65	5
13	393	394	2,87	5
14	385	386	2,63	5
15	393	394	3,14	5
16	369	370	2,40	5
17	353	354	2,32	5
18	397	398	2,99	5
19	380	381	2,29	5
20	345	346	1,86	5
21	361	362	2,21	5
21a	361	362	2,20	5
22	379	380	2,83	5
23	367	368	3,30	1
24	359	360	2,17	5
25	367	368	2,41	5
26	353	354	2,0	5
27	379	380	2,28	5

Co. No.	P. M.	[M+H] ⁺	T _r	Método
28	323	324	2,44	5
29	395	396	2,78	5
30	379	380	1,25	5
31	372	373	2,15	5
32	337	338	3,43	2
33	335	336	1,99	5
34	394	395	3,00	5
35	340	341	3,39	1
36	342	343	3,02	1
37	370	371	2,31	5
38	396	397	3,03	5
39	309	310	1,98	5
40	413	414	3,06	5
41	409	410	3,26	5
42	409	410	2,72	5
43	421	422	3,31	5
44	387	388	3,03	5
45	407	408	3,33	5
46	398	399	2,92	5
47	395	396	2,81	5
48	387	388	2,61	5
49	375	376	2,55	5
50	399	400	3,08	5
51	367	368	2,44	5
52	355	356	2,32	5

Co. No.	P. M.	[M+H] ⁺	T _r	Método
53	421	422	3,61	5
54	393	394	2,74	5
55	413	414	3,36	5
56	385	386	2,89	5
57	331	332	1,76	5
58	412	413	2,92	5
59	401	402	3,03	5
60	359	360	2,19	5
61	358	359	3,31	1
62	393	394	4,07	1
63	380	381	2,29	5
64	421	422	3,16	5
65	365	366	3,38	5
66	353	354	3,35	5
67	353	354	3,35	5
68	394	395	2,58	5
69	383	384	2,71	5
70	386	387	2,45	5
71	412	413	3,21	5
72	401	402	2,40	5
73	395	396	3,26	5
74	409	410	3,55	5
75	420	421	3,41	5
76	381	382	2,74	5
77	392	393	1,34	5

Co. No.	P. M.	[M+H] ⁺	T _r	Método
78	419	420	3,08	5
79	419	420	3,36	5
80	411	412	3,11	5
81	411	412	2,78	5
82	365	366	2,18	5
83	315	316	2,23	5
84	363	364	3,61	5
85	447	448	3,88	5
86	355	356	3,07	5
87	341	342	3,03	5
88	329	330	2,56	5
89	364	365	2,84	5
90	352	353	2,56	5
91	380	381	2,28	5
92	364	365	2,72	5
93	352	353	2,51	5
94	420	421	3,16	5
95	405	406	4,34	1
96	385	386	1,26	5
97	371	372	1,08	5
98	405	406	1,86	5
99	411	412	1,68	5
100	419	420	2,07	5
101	411	412	1,89	5
102	397	398	1,68	5

Co. No.	P. M.	[M+H] ⁺	T _r	Método
103	379	380	1,33	5
104	351	352	3,20	5
105	351	352	3,07	5
106	349	350	3,28	5
107	363	364	3,33	5
108	337	338	2,78	5
109	309	310	2,35	5
110	349	350	3,10	5
111	327	328	2,54	5
112	321	322	2,61	5
113	394	395	2,42	5
114	334	335	2,03	4
115	375	376	2,57	1
116	284	285	1,98	1
117	368	369	2,68	1
118	374	375	3,12	2
119	368	369	2,48	5
120	370	371	2,70	5
121	362	363	2,45	5
122	388	389	2,31	5
123	362	363	2,87	2
124	332	333	2,56	5
125	382	383	2,58	5
126	374	375	2,39	5
127	356	357	2,18	5

Co. No.	P. M.	[M+H] ⁺	T _r	Método
128	388	389	2,75	5
129	402	403	2,59	5
130	410	411	2,94	5
131	356	357	2,81	1
132	348	349	2,69	2
133	356	357	2,75	2
134	348	349	2,64	2
135	358	359	2,84	2
136	326	327	2,91	4
137	366	367	2,69	4
138	392	393	3,11	5
139	396	397	2,63	5
140	358	359	2,30	5
141	384	385	3,08	1
142	360	361	2,95	2
143	388	389	2,84	5
144	366	367	2,16	5
145	407	408	2,88	5
146	400	401	2,7	4
147	368	369	2,67	4
148	358	359	4,11	5
149	361	362	2,11	5

D. Ejemplos Farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de PDE10, en particular, de PDE10A. El comportamiento de los inhibidores de PDE10 de acuerdo con la Fórmula (I) *in vitro* y la utilización del modelo *in vivo* de estereotipia inducido por apomorfina se muestra en la Tabla 3. La selectividad *in vitro* hacia PDE10A, la ocupación, y los resultados utilizando la hiperlocomoción inducida por PCP, los modelos de respuesta de evitación condicional, la hiperlocomoción inducida por SCH-23390 en ratones y la prueba de reconocimiento del objetivo en ratas de los compuestos seleccionados se muestran en las tablas 4 a 7.

Ensayo *in vitro* de PDE10A

La PDE10A recombinante de rata (rPDE10A2) se expresó en las células Sf9 que utilizan un constructo de baculovirus de rPDE10A recombinante. Las células se cosecharon luego de 48 h de infección y la proteína de rPDE10A se purificó mediante la cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sefara 6FF. Los compuestos analizados se disolvieron y diluyeron en 100% de DMSO hasta una concentración de 100 veces de la concentración final en el ensayo. Las diluciones de los compuestos (0,4 µl) se agregaron en placas de 384 pocillos a 20 µl de buffer de incubación (50 mM de Tris pH 7,8, 8,3 mM de MgCl₂, 1,7 mM de EGTA). 10 µl de enzima rPDE10A en buffer de incubación se agregó y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de 60 nM de AMPc y 0,008 µCi de ³H-AMPc. La reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Luego de la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de solución de parada que consta de 17,8 mg/ml de perlas PDE SPA (ensayo de proximidad por centelleo). Luego de la sedimentación de las perlas durante 30 minutos se midió la radiactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores

blancos se omitió la enzima de la reacción y se reemplazó mediante buffer de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración del 1% de DMSO en lugar del compuesto. Se aplicó el mismo principio de ensayo para la medición de la afinidad del compuesto para los otros miembros de la familia PDE con modificaciones apropiadas en el buffer de incubación, concentración de sustrato, tiempo de incubación y solución de parada. Una visión general de los diferentes protocolos se presenta en la tabla A. Una mejor curva del ajuste se adapta por una suma mínima del método de cuadrados al gráfico de % de valor de control sustraído con el valor blanco versus la concentración del compuesto y la mitad del valor de la concentración inhibitoria máxima (IC₅₀) se deriva de esta curva.

Tabla A: Condiciones de ensayo para la Medición de la actividad de la Fosfodiesterasa por SPA

Enzima	Buffer de Incubación	Concentración Final de Sustrato	Sustrato ³ H μCi/pocillo	Solución de Parada	Tiempo de Incubación (min)
hPDE1B1	B*	1 μM AMPc	0,016	1*	30
hPDE2A	A*	10 μM GMPc	0,01	2*	40
hPDE3A	A*	0,1 μM AMPc	0,024	2*	60
hPDE4D3	A*	1 μM AMPc	0,008	1*	60
hPDE5A3	A*	1 μM GMPc	0,01	2*	60
hPDE6AB	A*	0,1 μM GMPc	0,01	2*	120
hPDE7A1	A*	60 nM AMPc	0,008	1*	60
hPDE8A1	A*	0,3 μM AMPc	0,01	1*	60
hPDE9A	C*	60 nM GMPc	0,008	2*	60
rPDE10A2	A*	60 nM AMPc	0,008	1*	60
hPDE11A4	A*	0,3 μM GMPc	0,01	1*	30

- A* 50 mM de Tris pH7,8; 1,7 mM de EGTA, 8,3 mM MgCl₂
- B* 50 mM de Tris pH7,8; 8,3 mM de MgCl₂
- C* 50 mM de Tris pH7,8; 5 mM de MnCl₂
- 1* 17,8 mg/ml de cuentas PDE
- 2* 17,8 mg/ml de cuentas PDE + 200 mM de ZnCl₂

Los compuestos de la invención son en general selectivos para PDE10 en comparación con otros PDEs y existen algunos que también poseen afinidad por PDE1B1, 4D3 y 5A3. La Tabla 4 proporciona los datos de algunos compuestos de acuerdo con la invención.

Estereotipia inducida por la Apomorfina en Ratas (APO)

La estereotipia inducida por la apomorfina (1,0 mg/kg, i.v.) (olfateo compulsivo, lamido, masticado) se registró cada 5 min durante la primera hora luego de la inyección de apomorfina, luego de 1 hora de intervalo pre-tratamiento con el compuesto de ensayo. El sistema de calificación fue: (3) pronunciado, (2) moderado, (1) leve, y (0) ausente. Los criterios de inhibición inducida por drogas de la estereotipia: menos de 6 calificaciones de 3 (0,16% de falsos positivos), menos de 6 calificaciones de ≥ 2 (0,0% false positives), o menos de 7 calificaciones de ≥ 1 (0,81% de falsos positivos).

15 Ocupación de PDE10

Los experimentos de dosis simple o respuesta a la dosis se llevaron a cabo para medir la ocupación de PDE10 1 hora después de la administración subcutánea (s.c.) u oral (p.o.). Las ratas Wistar macho (200 g) se trataron mediante la administración s.c. o p.o. de diversos inhibidores de PDE10. El radio ligando de PDE10 [^3H]-MP-10 (10 $\mu\text{Ci}/\text{animal}$) se inyectó por vía intravenosa (i.v.) 30 minutos antes de sacrificarlos. Los cerebros se removieron inmediatamente del cráneo y se congelaron rápidamente. Veinte secciones de cerebro de espesor en μm se cortaron utilizando un micrótopo criostático, descongelados se montaron en el portaobjetos del microscopio y se cargaron en un reproductor de imágenes β para cuantificar la ocupación de PDE10 en el cuerpo estriado.

Hiperlocomoción inducida por PCP en ratas

Aparato

La actividad motora [actividad horizontal (locomoción) y actividad vertical (erguirse)] se registró en ratas machos Wiga (peso corporal: 175–275 g; se albergaron durante la noche en grupos de 7 ratas) utilizando monitores de actividad basados en microprocesadores (MED Associates; longitud x ancho x alto: 43,2 x 43,2 x 41,5 cm) durante un período de 30 min. La resolución del sistema se fijó a 100 msec. La distancia total se definió como la distancia recorrida, medida mediante los cambios en la cantidad o ubicación de los haces xy interrumpidos (localizada en dos arreglos de 32 haces de luz infrarrojos (1,25 cm apartadamente) perpendicular entre sí en un plano horizontal 2,0 cm por encima del piso). La actividad vertical se definió como la cantidad de períodos de cortes continuos reportados por un arreglo infrarrojo de 32 haces de luz en un plano horizontal 13 cm por encima del piso. La intensidad de la luz dentro de los metros de actividad (medido en el centro al nivel del piso) se encuentra en el rango entre 110 y 130 LUX.

15 Hiperlocomoción inducida por PCP en Ratas

Las ratas Wiga macho (200 a 260 g) se pretrataron con el compuesto de ensayo o solvente (10 ml/kg, s.c.) y se colocaron en cajas individuales. Luego de un intervalo predefinido (60 min.), las ratas se expusieron a PCP (1,25 mg/kg, i.v.) y la actividad motora se midió durante un período de 30 min partiendo inmediatamente después de la exposición a PCP. Los siguientes criterios *todos o ninguno* se adoptaron durante los efectos inducidos por drogas: (1) inhibición (< 11000 cuentas; 2,9% falsos positivos en 102 ratas control), (2) bloqueo (< 500 cuentas; 0,0% falsos positivos). Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 5 a continuación.

25 **Ensayo de respuesta de evitación Condicionada (CAR)**

Aparato

El aparato consistió en una caja interna rodeada por una caja externa. La caja interna estaba compuesta de cuatro paredes de material transparente, sintético (longitud x ancho x altura: 30 x 30 x 30 cm), la parte superior abierta, y un piso de la rejilla hecho de 15 pares de barras de hierro (2 mm de diámetro; 6 mm distancia entre las barras). Las barras irregulares y uniformes se conectaron con una fuente de corriente alternativa (1,0 mA; Coulbourn Instruments Solid State Shocker/Distributor), que se pudo interrumpir mediante un interruptor. La caja externa estaba compuesta del mismo material (longitud x ancho x altura: 40 x 40 x 36 cm), también con la parte superior abierta, con una distancia de 5 cm entre la caja interna y la externa en todos los lados. Para disminuir la cantidad de estímulo ambiental, se realizaron tres paredes de la caja externa no transparentes. La pared delantera se dejó transparente para permitir la inspección necesaria del animal durante el ensayo. El borde superior de la caja externa e interna sirvió como un objetivo para las ratas en el cual saltar con las patas delanteras y traseras, respectivamente.

Condicionamiento de Evitación y Selección de Animales

Desde su llegada al laboratorio el día del experimento, las ratas Wiga Wistar (230 ± 30 g) se alojaron en cajas individuales provistas de material de lecho. Las ratas recibieron 5 sesiones de entrenamiento a intervalos de tiempo de 15-min durante un período de 1-h en el cual, las ratas se condicionaron para evitar un shock eléctrico: la rata se colocó sobre el piso de rejilla no electrificado y la rejilla se electrificó 10 s más tarde durante no más de 30 s, si la rata no saltaba de la caja. Sólo las ratas que mostraron respuestas de evitación correctas en las 3 últimas sesiones de entrenamiento se incluyeron para experimentos adicionales, y recibieron el compuesto de ensayo o el solvente inmediatamente después de la última sesión de entrenamiento.

Sesiones Experimentales

Las ratas se ensayaron 3 veces, es decir a 60, 90 y 120 min después de la inyección del compuesto de ensayo o el solvente. Se registró la latencia para la evitación. La respuesta de evitación mediana obtenida durante las tres sesiones experimentales para cada rata se utilizó para cálculos adicionales. Una latencia de evitación mediana > 8 s se seleccionó como un criterio *todo o ninguno* para la inhibición inducida por fármacos de evitación (ocurriendo en sólo el 1,5 % de las ratas de control pretratadas con solvente; n = 66). Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 5 a continuación.

Hiperlocomoción inducida por SCH-23390 en Ratones

La hiperlocomoción inducida por SCH-23390 (0,08 mg/kg, i.v.) se evaluó durante un período de tiempo de 30-min partiendo inmediatamente después de la exposición con SCH-23390 en los ratones macho NMRI pretratados 0,5 h antes con el compuesto de ensayo o el solvente. La actividad promedio en los ratones control tratados con solvente fue 1540 ± 559 cuentas (promedio ± SD; n = 103). El criterio para la reversión inducida por fármacos de la hiperlocomoción inducida por SCH-23390: distancia total: > 2500 cuentas (2,9% falsos positivos en controles).

Ensayo de Reconocimiento de Objetos

Métodos

Animales

Se utilizaron 60 ratas hembras hooded-Lister (Charles River, UK) como sujetos para estos estudios y pesaron 248g ± 20 g. Las ratas se dejaron al menos un período de 7 días de aclimatización a la unidad animal previo al comienzo de la experimentación. Las ratas se alojaron en grupo de 5 bajo las condiciones de laboratorio estándares bajo un ciclo de luz:oscuridad de 12 h, luces a las 0700 h. Todas las pruebas se llevaron a cabo en la fase de luz. Se proporcionaron comida y agua libremente. Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con *the*

Animals Scientific Procedures Act, U.K. 1986 y se aprobaron por el jurado de revisión ético de la Universidad de Bradford.

Tratamiento

40 mg del compuesto de ensayo se disolvió en 5 ml de 40% de solución de
5 hidroxipropilo β -ciclodextrina (HPBC). La solución se sonicó hasta la disolución completa. Se agregaron 2 ml de agua estéril y el pH se midió y ajustó con solución de NaOH (0,1N) hasta obtener pH ~4. Finalmente, se agregó agua estéril hasta un volumen final de 10 ml. Esta solución de stock luego se diluyó en 20% de HPBC hasta obtener las concentraciones finales.

10 Se disolvieron 100 mg de PQ10 en una solución 40% de HPBC y 8 mg de ácido tartárico. La solución se sonicó hasta que se disolvió completamente. Se agregaron 5 ml de agua estéril y el pH se midió y ajustó con solución de NaOH (0,1N) hasta obtener pH ~4. Finalmente, se agregó agua estéril hasta un volumen final de 10 ml.

15 Se administró el compuesto de ensayo en dosis de 0,3 y 1,0 mg/kg mediante la vía oral 30 min previo al ensayo.

PQ10 se administró a una dosis de 1,0 mg/kg mediante la vía oral 30 min previo al ensayo.

Memoria de reconocimiento del objeto

20 Ciertos ensayos pre clínicos permitieron la observación de los déficits cognitivos relativamente sutiles en la rata que se asemejan a los síntomas cognitivos en los sujetos con esquizofrenia. Los déficits cognitivos observados se ven en comportamientos tales como memoria episódica, que se pueden medir mediante tareas de reconocimiento tales como el paradigma del reconocimiento
25 del nuevo objeto (NOR). Una tarea de memoria de reconocimiento permite la comparación entre el estímulo presentado y la información previamente almacenada. Ennaceur, A Delacour, J (1988) A new one-trial test for

neurobiological studies of memory in rats Behav Brain Res 31: 47–59 describe el ensayo NOR en ratas, el cual se basa en la exploración diferencial de los objetos conocidos y nuevos. El ensayo NOR es un paradigma no reconocido, etilógicamente relevante basado en el comportamiento espontáneo exploratorio

5 de las ratas que miden la memoria episódica. Cada sección consiste de dos ensayos. En el primer ensayo, las ratas se exponen a dos objetivos idénticos en un campo abierto. Durante el segundo ensayo, las ratas se exponen a dos objetos diferentes, un objeto conocido del primer ensayo y un nuevo objeto. El reconocimiento del objeto en las ratas se puede medir como la diferencia en el

10 tiempo consumido en la exploración del objeto conocido y el nuevo. Las ratas han demostrado pasar más tiempo explorando el nuevo objeto. Se halló que las ratas son capaces de discriminar entre el objeto conocido y el nuevo objeto cuando el intervalo entre ensayos es entre 3 minutos y 1–3 horas, pero no cuando es superior a 24 horas, a pesar que este efecto puede ser dependiente del sexo en la

15 rata. La duración de cada ensayo también es importante como una preferencia para el nuevo objeto solamente perdura durante los primeros 1 ó 2 minutos, luego de dicho tiempo la preferencia disminuye tal como ambos objetos se tornan conocidos y se exploran igualmente.

Procedimiento

20 Asignación de grupos de Tratamiento

Las ratas se asignaron al azar a los 8 grupos de tratamiento

Habitación

Las ratas se habituaron a la caja de ensayo vacía y al ambiente de habitación de ensayo comportamental durante 1 h el día 1. Previo al ensayo

25 comportamental el día 2 las ratas se habituaron durante 3 min más.

Ensayo Comportamental

Luego de los 3 min del período de habituación, se les proporcionó a las ratas dos ensayos de 3 min (T1 y T2) los cuales se separaron por 1 min de intervalo entre los ensayos en el ambiente familiar (*home cage*) durante el cual se cargaron los objetos.

5 T1=Ensayo 1, el ensayo de adquisición

En este ensayo, los animales se dejaron explorar dos objetos idénticos (A1 y A2) durante 3 min.

T2=Ensayo 2, el ensayo de retención

10 En este ensayo, los animales exploraron un objeto conocido (A) de T1 y un nuevo objeto (B) durante 3 min. El objeto conocido presentado durante T2 fue un duplicado del objeto presentado en T1 a fin de evitar cualquier huella olfatoria.

Exploración del objeto

15 El objeto de exploración se definió mediante el lamido, olfateo o tocando el objeto con las patas delanteras mientras lo olfateaban, pero no reclinándose en contra, dando vuelta alrededor, colocándose o sentándose sobre el objeto por parte de los animales. El tiempo o los tiempos de exploración de cada objeto (A1, A2, A y B) en cada ensayo se registraron utilizando dos cronómetros y luego se calcularon los factores.

20 Tiempo de exploración total de ambos objetos en el ensayo(s) de adquisición.

Tiempo de exploración total de ambos objetos en el ensayo(s) de retención.

Habituación de la actividad exploratoria. La actividad locomotora (LMA) incluyó el tiempo de exploración, como medida por los números de líneas cruzadas, para ambos ensayos.

25 Índice de discriminación (DI), el cual se calculó tal como se muestra a continuación:

Tiempo consumido explorando el objeto nuevo – Tiempo consumido explorando el objeto conocido

Tiempo total consumido en la exploración de los objetos

5

El comportamiento en todos los ensayos se registró en video para la calificación en ciego (*blind scoring*) posterior.

Criterios de exclusión

Si un animal no pudo explorar uno o ambos de los objetos en el ensayo de adquisición, ese animal no se incluyó en el análisis final, es decir si el tiempo de exploración fue 0 segundos en cualquier objeto en la adquisición ese animal fue excluido.

Análisis estadístico

Todos los datos se expresaron como promedio $\pm$ SEM, (n = 3 a 10 por grupo) y se analizaron mediante ANOVA de dos vías (los factores son: fármaco y tiempo de exploración de los dos objetos) o ANOVA de una vía (LMA y DI) con análisis adicionales mediante una prueba t de Student post-hoc (tiempo consumido explorando los objetos en los ensayos de adquisición y retención) o prueba t de Dunnett (LMA y DI). Cuando se utilizó la prueba t de Student para analizar el tiempo consumido explorando los objetos, el significado se basó sobre la diferencia en el tiempo consumido explorando el objeto nuevo o conocido, no con respecto al vehículo. Para el índice de discriminación se utilizaron las pruebas t de Dunnett para comparar los valores contra el grupo tratado con vehículo/PCP, y contra el grupo Veh/Veh, tal como sea apropiado. Los resultados demostraron que PCP sub-crónica (2 mg/kg ip dos veces al día durante 7 días seguido de un período libre de fármacos) produjo un déficit cognitivo selectivo en la fase de retención de la tarea NOR en ratas hembras.

Los efectos del tratamiento agudo con el compuesto 1 (0,3–1,0 mg/kg) o el comparador PQ10, fueron selectivos para la fase de retención de la tarea NOR.

Tabla 3. Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención.

pIC₅₀ corresponde al -log IC₅₀ expresado en mol/L.

ED₅₀ es la dosis a la cual el 50% de los animales estudiados muestran el efecto.

- 5
- n.t. significa no probado.
- n.d. significa que el compuesto se halló no activo a 2,5 ó a 10 mg/kg (el ultimo se indica como (a)), tomado como valor umbral, y no se probó adicionalmente.
- * significa que el compuesto no es soluble y se probó oralmente como una suspensión.
- 10
- ≤ significa que el compuesto se halló activo en el 60% de los animales en el nivel de dosis indicado; ≥ significa que en el 30% de los animales el compuesto se halló activo en el nivel de dosis indicado.

Co. No.	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
141	8,00	n.d.*
10	7,94	1,2
50	7,84	0,8
142	7,84	5
46	7,76	n.d.
143	7,76	1,2
135	7,74	3,1*
5	7,72	n.d.
54	7,68	1,2
87	7,66	n.d.
124	7,65	1,2
6	7,63	n.d.
93	7,60	n.d.
105	7,60	n.d.
148	7,60	5
7	7,59	0,3

Co. No.	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
137	7,59	n.d.
3	7,58	0,8
20	7,56	n.d.
123	7,56	n.d.
38	7,54	n.d.
122	7,52	n.d.
26	7,51	n.d.
27	7,5	n.d.
25	7,47	n.d.*
131	7,46	3,1
115	7,45	n.d.*(a)
35	7,42	5
55	7,42	n.d.
138	7,40	n.d.*(a)
4	7,39	n.d.
29	7,36	≥ 2,5

Co. No.	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
80	7,35	n.d.
102	7,35	n.d.
44	7,34	n.d.
91	7,33	1,2
2	7,33	n.d.
37	7,30	1,5
45	7,30	n.d.
76	7,30	n.d.
118	7,30	≤ 10*
126	7,30	n.d.
128	7,30	n.d.(a)
56	7,29	n.d.
83	7,29	n.d.
114	7,28	n.d.
146	7,28	n.t.
104	7,27	n.d.
17	7,26	n.d.*
95	7,26	n.d.*
22	7,25	0,5
36	7,25	5
1	7,24	1,3
92	7,24	n.d.
145	7,23	n.d.
31	7,22	n.d.
119	7,21	n.d.*(a)
106	7,18	n.d.
90	7,17	n.d.
147	7,17	5
139	7,16	n.d.*
39	7,15	n.d.
132	7,15	n.d.(a)
32	7,11	5
33	7,11	≥ 2,5*

Co. No.	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
24	7,10	n.d.
28	7,08	1,2
71	7,08	≥ 2,5*
125	7,08	≥ 2,5
67	7,06	n.d.(a)
47	7,04	n.d.
42	7,03	n.d.
133	7,02	3,1
73	7,01	n.d.
111	7,01	n.d.
117	7,01	n.t.
21	6,99	1,5
51	6,98	n.d.
134	6,98	5
19	6,97	5
98	6,96	n.d.
9	6,95	n.d.
23	6,95	n.d.
127	6,95	2,0
48	6,94	≥ 2,5
88	6,94	n.d.
34	6,93	n.d.
40	6,93	n.d.
14	6,92	n.d.
16	6,92	3,1
30	6,91	7,1
72	6,91	≥ 2,5*
78	6,91	n.d.
70	6,90	n.d.
77	6,89	n.d.
89	6,88	n.d.*
116	6,88	n.d.*(a)
63	6,87	n.d.(a)

Co. No.	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
97	6,85	n.d.
82	6,84	n.d.
149	6,82	n.d.
21a	6,82	n.t.
108	6,81	n.d.
68	6,80	≥ 2,5*
113	6,80	n.d.
8	6,79	n.d.
65	6,79	n.d.(a)
18	6,77	5
140	6,76	n.d.(a)
66	6,75	n.d.(a)
101	6,75	n.d.
58	6,73	n.d.
96	6,73	n.d.
43	6,72	n.d.
60	6,72	n.d.
11	6,71	n.d.
13	6,71	n.d.
81	6,71	n.d.
49	6,68	n.d.
53	6,67	n.d.
130	6,66	n.d.*(a)
12	6,65	n.d.
59	6,63	n.d.
121	6,63	n.d.(a)
109	6,60	n.d.

Co. No.	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
62	6,59	n.d.*
103	6,59	n.d.
79	6,58	n.d.
86	6,58	n.d.
107	6,57	n.d.
15	6,52	n.d.*
99	6,52	n.d.
69	6,49	n.d.
144	6,49	n.t.
110	6,48	n.t.
61	6,47	1,2
84	6,43	n.t.
94	6,42	n.t.
41	6,39	n.d.
57	6,37	n.t.
112	6,37	n.t.
75	6,35	n.t.
52	6,33	n.d.
64	6,32	n.d.*
136	6,28	n.t.
74	6,23	n.t.
85	6,18	n.t.
120	6,16	n.d.(a)
100	6,14	n.t.
129	5,58	n.t.
150	n.t.	n.t.

Tabla 4. Selectividad *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención (expresada como pIC₅₀).

Co. No.	PDE 10A2	PDE 11A4	PDE 1B1	PDE 2A	PDE 3A	PDE 4D3	PDE 5A3	PDE 6AB	PDE 7A	PDE 8A1	PDE 9A
10	7,94	5,85	n.t.	5,18	<5	5,9	5,89	n.t.	<5	n.t.	<5
50	7,84	n.t.	n.t.	5,16	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
142	7,84	5,74	n.t.	5,26	5,29	5,55	5,94	n.t.	5,3	n.t.	<5
143	7,76	5,71	n.t.	5,4	5,84	5,29	6,19	n.t.	5,23	n.t.	<5
135	7,74	5,23	n.t.	<5	5,13	<5	5,59	n.t.	<5	n.t.	<5
54	7,68	n.t.	n.t.	<5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
124	7,65	5,27	n.t.	5,06	5,16	5,13	5,71	n.t.	5,27	n.t.	<5
148	7,6	5,72	n.t.	5,36	5,5	5,59	5,91	n.t.	5,54	n.t.	<5
7	7,59	n.t.	n.t.	<5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
3	7,58	<5	n.t.	<5	<5	<5	5,1	n.t.	<5	n.t.	<5
131	7,46	<5	n.t.	<5	<5	<5	5,07	n.t.	<5	n.t.	<5
35	7,42	<5	n.t.	<5	5,13	<5	<5	n.t.	<5	n.t.	<5
29	7,36	<5	n.t.	5,92	<5	<5	5,35	n.t.	<5	n.t.	<5
91	7,33	<5	n.t.	<5	<5	<5	5,07	n.t.	<5	n.t.	<5
37	7,3	4,4	n.t.	4,27	4,96	4,51	5,22	n.t.	4,34	n.t.	<4
118	7,3	<5	n.t.	<5	<5	<5	5	n.t.	<5	n.t.	<5
146	7,28	<5	n.t.	<5	<5	<5	5,72	n.t.	5,07	n.t.	<5
1	7,24	4,13	5,28	4,4	4,01	4,51	4,77	4,07	4,16	4,11	<4
22	7,25	5,17	n.t.	5,23	<4,3	5,56	5,46	n.t.	4,55	n.t.	<4,3
36	7,25	<5	n.t.	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
147	7,17	5,42	n.t.	<5	<5	5,42	5,93	n.t.	5,45	n.t.	<5
32	7,11	<5	n.t.	<5	<5	<5	<5	n.t.	<5	n.t.	<5
33	7,11	<5	n.t.	<5	<5	<5	<5	n.t.	<5	n.t.	<5
28	7,08	4,52	n.t.	4,57	4,52	4,88	4,86	n.t.	4,59	n.t.	<4
71	7,08	n.t.	n.t.	5,64	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
125	7,08	5,35	n.t.	5,07	<5	5,68	5,9	n.t.	<5	n.t.	<5
133	7,02	<5	n.t.	<5	<5	<5	5,62	n.t.	<5	n.t.	<5
117	7,01	5	n.t.	<5	<5	<5	<5	n.t.	<5	n.t.	<5
21	6,99	<4,3	n.t.	4,32	<4,3	4,55	4,72	n.t.	<4,3	n.t.	<4,3
30	6,91	<5	n.t.	<5	<5	<5	<5	n.t.	<5	n.t.	<5

[illegible]

Tabla 5. Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención en la prueba de ocupación.

Oc. significa ocupación; ED₅₀ significa dosis efectiva; SD significa dosis única; DR significa respuesta a la dosis; sc significa administración subcutánea; po significa

5 per os, administración oral; * los datos entre corchetes significa el % de ocupación en la dosis más alta probada.

Co. No.	Oc. <i>in vivo</i> PDE10	ED ₅₀ sc (mg/kg)	ED ₅₀ po (mg/kg)	SD sc % de ocupación a 10 mg/kg	SD po % de ocupación a 10 mg/kg
1	DR sc y po	0,48	1,4	76%	n.t.
3	DR sc	2,0	n.t.	n.t.	n.t.
7	DR sc	1,6	n.t.	n.t.	n.t.
16	SD sc	n.t.	n.t.	52%	n.t.
18	SD sc	n.t.	n.t.	46%	n.t.
19	SD sc	n.t.	n.t.	57%	n.t.
21	DR sc y po	2,6	14	61%	n.t.
22	DR sc	0,94	n.t.	n.t.	n.t.
28	DR sc	1,1	n.t.	n.t.	n.t.
30	DR sc	>10 (6%)*	n.t.	n.t.	n.t.
35	SD sc	n.t.	n.t.	67%	n.t.
37	DR sc	2,2	n.t.	67%	n.t.
48	DR po	n.t.	4,3		n.t.
62	SD po	n.t.	n.t.		38%
65	SD sc	n.t.	n.t.	17%	n.t.
66	SD sc	n.t.	n.t.	29%	n.t.
67	SD sc	n.t.	n.t.	1%	n.t.
114	SD sc	n.t.	n.t.	72%	n.t.
118	SD po	n.t.	n.t.		4%
121	SD sc	n.t.	n.t.	0%	n.t.
124	DR sc	3,0	n.t.	n.t.	n.t.
125	DR sc	>10 (42%)*	n.t.	n.t.	n.t.
127	SD sc	n.t.	n.t.	4%	n.t.
128	SD sc	n.t.	n.t.	40%	n.t.
130	SD po	n.t.	n.t.	n.t.	6%
131	SD sc	n.t.	n.t.	59%	n.t.

Co. No.	Oc. <i>in vivo</i> PDE10	ED ₅₀ sc (mg/kg)	ED ₅₀ po (mg/kg)	SD sc % de ocupación a 10 mg/kg	SD po % de ocupación a 10 mg/kg
132	SD sc	n.t.	n.t.	44%	n.t.
137	SD po	n.t.	n.t.	n.t.	12%
138	SD po	n.t.	n.t.	n.t.	11%
140	SD po	n.t.	n.t.	n.t.	0%
142	SD sc	n.t.	n.t.	78%	n.t.
147	SD sc	n.t.	n.t.	22%	n.t.
148	SD sc	n.t.	n.t.	66%	n.t.
21a	DR sc y po	2,6	14	61%	n.t.

Tabla 6. Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención en las pruebas PCP, CAR y SCH-23390.

Co. No.	PCP ED ₅₀ (mg/kg)	CAR ED ₅₀ (mg/kg)	SCH-23390 ED ₅₀ (mg/kg)
1	2,0	4,7	7,1
21	6,1	5,4	5

5 **Tabla 7.** Efectos del compuesto 1 en la memoria de corto plazo.

Día 1: La capacidad del tratamiento agudo con el compuesto 1 (0,3–1,0 mg/kg, p.o) o PQ10 (1 mg/kg, p.o) para el efecto reverse de PCP sub-crónico (2 mg/kg, i.p dos veces al día durante siete días) en el o en los tiempos de exploración durante el ensayo de retención (T2) de un objeto conocido y un objeto nuevo en el

10 ensayo de retención de 3 min en ratas hembras.

	Vehículo + 20% HPBCD	PCP + 20% HPBCD	PCP + co. no. 1 (0,3 mg/kg)	PCP + co. no. 1 (1,0 mg/kg)	PCP + PQ10 (1 mg/kg)
T2(A) (segundos)	7,5 (± 1,4395)	17,5 (± 2,1042)	11,8 (± 2,6709)	10,7 (± 1,8622)	7,9 (± 1,6017)
T2(B) (segundos)	19,9 (± 3,6346)**	17,4 (± 2,2716)	17,6 (±2,7899)*	22,3 (±3,2251)**	19,9 (± 3,247)**
DI	0,3748	-0,005	0,3014	0,3335	0,4193

	Vehículo + 20% HPBCD	PCP + 20% HPBCD	PCP + co. no. 1 (0,3 mg/kg)	PCP + co. no. 1 (1,0 mg/kg)	PCP + PQ10 (1 mg/kg)
	(± 0,1695)	(± 0,0357)	(± 0,1405)	(± 0,0804)	(± 0,0772)
LMA (N° de líneas cruzadas)	62,8 (± 4,567518)	69,5 (± 5,647517)	56,5 (± 6,107503)	56,4 (± 7,212951)	65,5 (± 5,518152)

Los datos se expresan como el promedio ± s.e.m (n=3–10 por grupo) y se analizaron mediante ANOVA y prueba t de Student post–hoc. *P<0,05–**P<0,01; diferencia significativa entre el tiempo consumido mediante la exploración del objeto conocido (A) y el nuevo (B). La diferencia en el tiempo de exploración del objeto conocido y el nuevo se analiza mediante la prueba t de Student.

E. Ejemplos de composición proféticos

“Ingrediente activo” tal como se utiliza a través de los presentes ejemplos se refiere a un compuesto final de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estéreoquímicamente isoméricas del mismo.

Los ejemplos típicos de las recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

- 15

Ingrediente activo

5 a 50 mg
- Di–fosfato de calcio

20 mg
- Lactosa

30 mg
- Talco

10 mg
- Estearato de magnesio

5 mg
- 20

Fécula de papa

ad 200 mg

En este ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención,

en particular mediante la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

Una suspensión acuosa se prepara para la administración oral de modo
5 que cada 1 mililitro contiene 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua *ad* 1 ml.

3. Inyectable

Una composición parenteral se prepara mediante agitación 1,5% en peso
10 del ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Ungüento

	Ingrediente activo	5 a 1000 mg
	Alcohol de esterarilo	3 g
15	Lanolina	5 g
	Vaselina	15 g
	Agua	<i>ad</i> 100 g

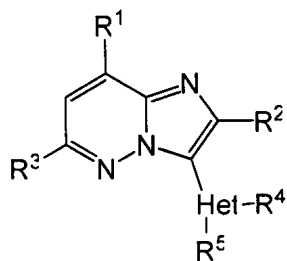
En este ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar con la misma
20 cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular, mediante la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Variaciones razonables no deben ser consideradas como un apartamiento
del alcance de la invención. Será obvio para los expertos en el arte que la
25 invención así descrita se puede variar de muchas maneras.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

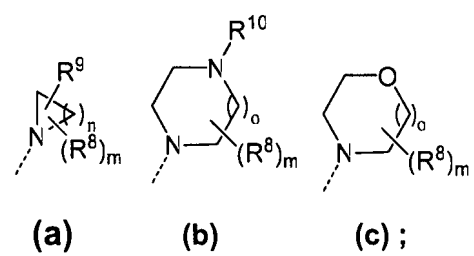
- 5 1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

ó una forma estereoisomérica del mismo, en donde

- 10 R¹ es piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetilo o alquiloxi C₁₋₄; tetrahidropiranylo; o NR⁶R⁷;
 R² es hidrógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetilo, cicloalquiloC₃₋₈, o alquiloxiC₁₋₄;
 R³ es hidrógeno, cloro, alquiloC₁₋₄, trifluormetilo, o cicloalquiloC₃₋₈;
 Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que
 15 consta de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo;
 R⁴ es hidrógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetiloalquiloC₀₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, difluorciclopropilmetilo, ciclopropildifluoretilo, cicloalquiloC₃₋₈,
 alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₅, alquiloxiC₁₋₄, trifluormetiloalquiloxiC₀₋₄,
 20 cicloalquiloC₃₋₈alquiloxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈alquiloC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₆alquiloxiC₁₋₄, tetrahidropiranylo, piridinilmetilo, NR^{6a}R^{7a}alquiloC₁₋₄ o NR^{6a}R^{7a};
 R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;
 R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o en conjunto con N puede ser un radical de la Fórmula (a), (b) o (c)



en donde
 cada R^8 , si se encuentra presente, independientemente entre sí es alquiloC₁₋₄;

- 5 R^9 es hidrógeno o alquiloxiC₁₋₄;
 R^{10} es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;
 m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 n es 2, 3, 4, 5 ó 6;
 o es 1 ó 2;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde
 R^1 se selecciona de piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁₋₄, trifluormetilo o alquiloxiC₁₋₄; tetrahidropiranilo; y NR^6R^7 ; en donde R^6 y
- 15 R^7 tomados en conjunto con el nitrógeno puede ser un radical de la Fórmula (a), (b) o (c) tal como se define en la reivindicación 1;
- R^2 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, metoxi y trifluormetilo ;
- R^3 se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo, trifluormetilo y ciclopropilo; y
- 20 Het se selecciona del grupo que consta de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R^1 se selecciona de piridinilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetilo o alquilo xiC_{1-4} ; morfolinilo; y NR^6R^7 ; en donde R^6 y R^7 tomados en conjunto con el nitrógeno puede ser un radical de la Fórmula (a) o (c) en donde n es 3 y o es 1;

5 Het se selecciona de piridinilo y pirazolilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , trifluormetilalquilo C_{0-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , difluorciclopropilmetilo, ciclopropildifluoretilo, cicloalquilo C_{3-8} , alquilo xiC_{1-4} alquilo C_{1-5} , alquilo xiC_{1-4} , trifluormetilalquilo xiC_{0-4} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo xiC_{1-4} , alquilo xiC_{1-6} alquilo xiC_{1-4} , tetrahidropiranilo, piridinilmetilo, $NR^{6a}R^{7a}$ alquilo C_{1-4} o $NR^{6a}R^{7a}$;

10 en donde R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o tomados en conjunto con el nitrógeno puede ser un radical de la Fórmula (a), (b) o (c), en donde n es 3, R^9 es hidrógeno o alquilo xiC_{1-4} , m es 0, ó es 1 y R^{10} es hidrógeno;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R^1 se selecciona de morfolinilo y piridinilo;

R^2 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, y ciclopropilo;

20 R^3 se selecciona de hidrógeno, metilo, y ciclopropilo;

Het es piridinilo o pirazolilo;

R^4 se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo; 2,2,2-trifluoretilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2,2-difluor-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperazin-1-ilo; y (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo;

y R⁵ es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

5 R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; y

Het se selecciona de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y 1*H*-pirazol-4-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

10 R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo; y

Het es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

15 R¹ es morfolin-4-ilo;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno;

Het es piridin-3-ilo;

R⁴ es 2-metoxietilo; y

20 R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

8. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, se selecciona del grupo que consta de

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1),

Clorhidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1a),

Maleato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1b),

Monohidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1c),

3-[6-(3-metoxipropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 2),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 3),

3-[6-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 4),

3-[6-(1-etoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 5),

3-[6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 6),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 7),

3-[6-(2-metoxietoxi)-5-metil-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 8),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(3-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 9),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 10),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 11),

2-metoxi-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 12),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 13),

6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 14),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 15),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 16),

3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 17),

3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 18),

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 19),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 20),

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 21),

Clorhidrato de 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 21a),

2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 22),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 23),

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 24),

- 3-[6-(2-etoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 25),
- 3-[2-(2-metoxietil)-4-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 26),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 27),
- 3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 28),
- 3-[6-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 29),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 30),
- 2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 31),
- 2-metil-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 32),
- 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 33),
- 3-[6-[(3*R*)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 34),
- 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 35),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 36),
- 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 37),

2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 38),
Clorhidrato de 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 45a),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 45),
3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 48),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 50),
5-[2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]- α,α -dimetil-2-piridinaetanol (compuesto 54),
3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 61),
2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 68),
2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 71),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 72),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 91),
3-{1-[(2,2-difluorciclopropil)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 118),
2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 124),

6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 125),
 2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 127),
 3-[1-[(2*S*)-2-metoxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 131),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 133),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 134),
 2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoretíl)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 135),
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 142),
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 143),
 6-cloro-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 147), y
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina (compuesto 148),

y las formas estereoisoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar como un medicamento.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para utilizar en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo que consta de trastornos psicóticos; psicosis inducida por fármacos; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; trastornos del humor; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; trastornos de adicción a las drogas; trastornos metabólicos y dolor.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno psicótico se selecciona del grupo que consta de esquizofrenia, trastorno delirante; trastorno esquizoafectivo; trastorno esquizofreniforme; y trastorno psicótico inducido por sustancias.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un agente farmacéutico adicional para utilizar en el tratamiento o la prevención de una afección tal como se cita en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12.
14. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 9, que se caracteriza en que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla de modo íntimo con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
15. Un producto que comprende
- (a) un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y
- (b) un agente farmacéutico adicional,

como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección tal como se cita en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12.

PRD 2685p

**DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE PDE10**

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a derivados novedosos de imidazo[1,2-b]piridazina que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos en los cuales la enzima PDE10 se encuentra involucrada. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, al uso de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos.

15

Sector:

Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos orgánicos heterocíclicos con sistemas orto-condensados para el tratamiento de desordenes del metabolismo y el sistema nervioso.

20

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-04-12 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 09174711.3 (32) Fecha 30-10-09 (33) País EP (51) Int Cl: C07D 487/04 (71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV (72) Inventor(es): PASTOR-FERNANDEZ, Joaquin; BARTOLOME-NEBRED, José,Manuel; MACDONALD, Gregor, James; CONDE- CEIDE, Susana; DELGADO - GONZÁLES, Óscar; VANHOOF, Greta Constantia Peter; VAN GOOL, Michiel Luc Maria; MARTIN- MARTIN, Maria, Luz; ALONSO - DE DIEGO, Sergio - Alvar; SWINNEY, Kelly Ann; LEYS, Carina; y WEERTS Johan Erwin Edmond. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-05-12 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27-10-10 No. de solicitud: PCT/EP2010/066264 (87) Publicación internacional Fecha: 05-05-11 No. publicación: WO 2011/051342 A8	
(54) Titulo: " DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PDE10 "	

Resumen.-Reivindicación(es):

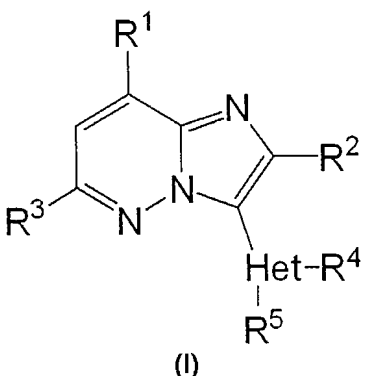
Resumen:

La presente invención se refiere a derivados novedosos de imidazo[1,2-b]piridazina que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos en los cuales la enzima PDE10 se encuentra involucrada. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, al uso de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos.

Sector:

Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos orgánicos heterociclicos con sistemas orto-condensados para el tratamiento de desordenes del metabolismo y el sistema nervioso.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 24-04-12		
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV			
(72) Inventor(es): PASTOR-FERNANDEZ, Joaquin; BARTOLOME-NEBRED, José,Manuel; MACDONALD, Gregor, James; CONDE-CEIDE, Susana; DELGADO – GONZÁLES, Óscar; VANHOOF, Greta Constantia Peter; VAN GOOL, Michiel Luc Maria; MARTIN-MARTIN, Maria, Luz; ALONSO – DE DIEGO, Sergio – Alvar; SWINNEY, Kelly Ann; LEYS, Carina; y WEERTS Johan Erwin Edmond.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED, RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i> 09174711.3	(32) <i>Fecha</i> 30-10-09	(33) <i>País</i> EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-05-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27-10-10 No. de solicitud: PCT/EP2010/066264		Fecha: 05-05-11 No. publicación: WO 2011/051342 A8	
(54) Título: "DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PDE10 "			

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-04-12			
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV			
(72)Inventor(es): PASTOR-FERNANDEZ, Joaquin; BARTOLOME-NEBRED, José,Manuel; MACDONALD, Gregor, James; CONDE-CEIDE, Susana; DELGADO - GONZÁLES, Óscar; VANHOOF, Greta Constantia Peter; VAN GOOL, Michiel Luc Maria; MARTIN- MARTIN, Maria, Luz; ALONSO - DE DIEGO, Sergio - Alvar; SWINNEY, Kelly Ann; LEYS, Carina; y WEERTS Johan Erwin Edmond.		 (I)	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 09174711.3 30-10-09 EP		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-30-12			
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27-10-10 No. de solicitud: PCT/EP2010/066264		(87) Publicación internacional: Fecha: 05-05-11 No. Publicación : WO 2011/051342 A8	
(54) Título: "DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PDE10 "			
(57) Resumen.-Reivindicación (es):			
Resumen: La presente invención se refiere a derivados novedosos de imidazo[1,2-b]piridazina que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos en los cuales la enzima PDE10 se encuentra involucrada. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, al uso de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos.			
Sector: Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos orgánicos heterocíclicos con sistemas orto-condensados para el tratamiento de desórdenes del metabolismo y el sistema nervioso.			

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 May 2011 (05.05.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/051342 A8

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/066264

(22) International Filing Date:
27 October 2010 (27.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09174711.3 30 October 2009 (30.10.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

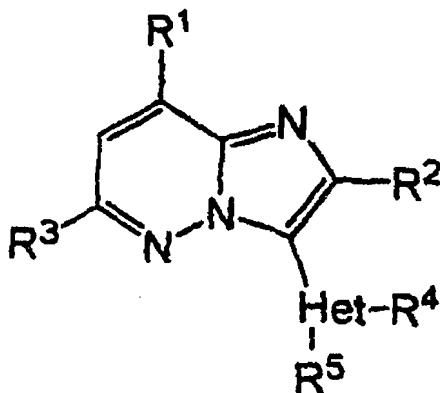
(75) Inventors/Applicants (for US only): PASTOR-FERNÁNDEZ, Joaquín [ES/ES]; C/Hierbabuena 37, Urbanización La, Hacienda, Cobisa, E-45111 Toledo (ES). BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, José, Manuel [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo (ES). MACDONALD, Gregor, James [GB/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg

30, B-2340 Beerse (BE). CONDE-CEIDE, Susana [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo (ES). DELGADO-GONZÁLEZ, Óscar [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo (ES). VANHOOF, Greta, Constantia, Peter [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN GOOL, Michiel, Luc, Maria [BE/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo (ES). MARTÍN-MARTÍN, María, Luz [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo (ES). ALONSO-DE DIEGO, Sergio-Alvar [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo (ES). SWINNEY, Kelly, Ann [US/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). LEYS, Carina [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). WEERTS, Johan, Erwin, Edmond [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA NV; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

[Continued on next page]

(54) Title: IMIDAZO[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PDE10 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel imidazo[1,2-b]pyridazine derivatives which are inhibitors of the phosphodiesterase 10 enzyme (PDE10) and which are useful for the treatment or prevention of neurological, psychiatric and metabolic disorders in which the PDE10 enzyme is involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising such compounds, to processes to prepare such compounds and compositions, to the use of such compounds or pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of neurological, psychiatric and metabolic disorders and diseases.

WO 2011/051342 A8

- (81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):* AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**

 - *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
 - *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
 - *of inventorship (Rule 4.17(iv))*
- Published:**

 - *with international search report (Art. 21(3))*
- (48) **Date of publication of this corrected version:** 7 July 2011
- (15) **Information about Correction:** see Notice of 7 July 2011
- (84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):* ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD2983fPCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/066264	International filing date (day/month/year) 27/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/10/2009
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

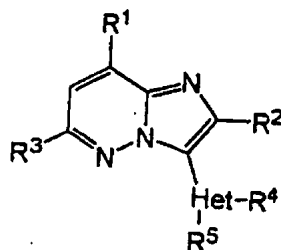
International application No.
PCT/EP2010/066264

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

ABSTRACT

IMIDAZO[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PDE10 INHIBITORS

The present invention relates to novel imidazo[1,2-b]pyridazine derivatives which are inhibitors of the phosphodiesterase 10 enzyme (PDE10) and which are useful for the treatment or prevention of neurological, psychiatric and metabolic disorders in which the PDE10 enzyme is involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising such compounds, to processes to prepare such compounds and compositions, to the use of such compounds or pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of neurological, psychiatric and metabolic disorders and diseases.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/066264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P3/00 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/087710 A1 (UPJOHN CO [US]; FU JIAN-MIN [CA]) 14 October 2004 (2004-10-14) pages 3 (lines 29-37) and 4 (lines 1-23); claims 1, 2, 4, 11-13	1-15
Y	WO 2006/102194 A1 (LILLY CO ELI [US]; BARBOSA HEATHER JANELLE [US]; COLLINS ELIZABETH AAR) 28 September 2006 (2006-09-28) claims 1, 7-10; examples 1-3, 5-6, 50-52, 98-99, 171, 224, 244	1-15
A	EP 0 728 759 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 28 August 1996 (1996-08-28) claims 1, 13	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2010

Date of mailing of the international search report

08/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sáez Díaz, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/066264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004087710 A1	14-10-2004	BR PI0408843 A	04-04-2006
		CA 2520900 A1	14-10-2004
		EP 1613630 A1	11-01-2006
		JP 2006522095 T	28-09-2006
		MX PA05010620 A	23-11-2005
		US 2004204414 A1	14-10-2004
WO 2006102194 A1	28-09-2006	AT 424402 T	15-03-2009
		AU 2006227300 A1	28-09-2006
		CA 2600478 A1	28-09-2006
		CN 101142217 A	12-03-2008
		DK 1869049 T3	18-05-2009
		EA 200702044 A1	28-02-2008
		EP 1869049 A1	26-12-2007
		ES 2321446 T3	05-06-2009
		JP 2008533201 T	21-08-2008
		KR 20070120963 A	26-12-2007
		PT 1869049 E	26-05-2009
		SI 1869049 T1	31-08-2009
		US 2008113978 A1	15-05-2008
		ZA 200706715 A	29-10-2008
EP 0728759 A1	28-08-1996	JP 8269060 A	15-10-1996
		US 6001830 A	14-12-1999
		US 5869486 A	09-02-1999

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2010/066264

International filing date (day/month/year)
27.10.2010

Priority date (day/month/year)
30.10.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P3/00 A61P25/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA NV

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Sáez Díaz, R Telephone No. +49 89 2399-4887 
---	---	---

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/066264

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:
see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/066264

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item II

Priority

- 1 The validity of the priority claim has been acknowledged.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 2 The present application relates to imidazo [1,2-b] pyridazine derivatives as phosphodiesterase 10 enzyme (PDE10) inhibitors in the treatment of neurological, psychiatric and metabolic disorders.

- 3 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1 WO 2004/087710 A1

D2 WO 2006/102194 A1

D3 EP 0 728 759 A1

- 4 No prior art document discloses imidazo [1,2-b] pyridazine derivatives of the present formula (I). The structurally closest compounds can be found in documents D1 and D2 (D1: claim 2; D2: example 1).

The compound described in claim 2 of D1 differs from the ones presently claimed in the bicyclic moiety (pyrrolo[1,2-b]pyridazine instead of imidazo[1,2-b]pyridazine).

Example 1 of D2 shows the same bicyclic ring as the one presently claimed but a different substitution pattern (1-ethylpropyl instead of present R¹ at 8-position).

Document D3 sets forth structurally unrelated bicyclic derivatives (claim 1).

Therefore, compound claims 1-8 as well as the further claims 9-15 drawn to subject-matter related to said compounds, are novel and meet the requirements of Article 33(2) PCT.

- 5 Document D1 is considered to be the closest prior art to the subject-matter of claims 1-15 as it discloses bicyclic derivatives of formula (I) in the treatment of neurological and psychiatric disorders (D1: claims 1, 2, 4, 11-13 and on pages 3 (lines 29-37) and 4 (lines 1-23)). The difference between the example compounds of D1 and the presently claimed compounds resides in the nature of the bicyclic ring. The problem to be solved by the present invention may

therefore be regarded as the provision of alternative bicyclic derivatives for use in the treatment of neurological and psychiatric disorders. Starting from D1, and in the light of D2, which describes imidazo [1,2- b] pyridazine derivatives for use in the treatment of neurological and psychiatric disorders (claims 1, 7-10 and examples 1-3, 5-6, 50-52, 98-99, 171, 224,244), it would be obvious for the person skilled in the art wanting to solve the above-mentioned problem to replace the bicyclic ring of the compounds of D1 by the imidazo[1,2-b]pyridazine moiety of D2 to arrive at the structural design of the presently claimed compounds.

It is acknowledged that D1 and D2 refer to the modulation of a different receptor than the present application (CRF1 instead of PDE10) but are directed to compounds having the same pharmacological profile as the presently claimed compounds and the skilled person would expect the compounds of D1 and D2 to also (at least partly) act via the PDE10 pathway, unless proven otherwise.

The discovery, that a substance modulates the activity of PDE10, even if representing an important piece of scientific knowledge, is not sufficient to render the provision of said substance inventive unless an improved or differing pharmacological activity is caused by this modulation to make a technical contribution to the art.

Therefore, the subject-matter of claims 1-15 cannot be considered as involving an inventive step and does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 6 The vague and imprecise statement in the description on page 154 "reasonable variations are not to be regarded as a departure from the scope of the invention" implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity when used to interpret them (Article 6 PCT) .

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

7. 6 228

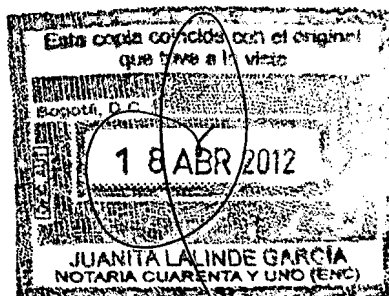
TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-469 de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado



Certificación Notarial (Corporación)

Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
- Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Coppens Jozef
3. actuando en calidad de Notario
4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

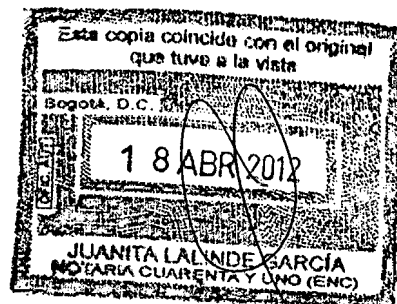
5. en Bruselas
6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267560
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

SYLVIA E. VAN UDEN PÉREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1996

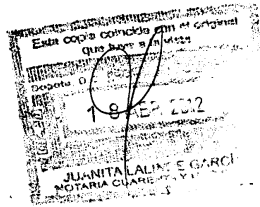


MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

268641
Sylvia Ven
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT -4 A 11:16
JCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



229
230

Traducción oficial Nr 0464/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

JUZGADO DE COMERCIO

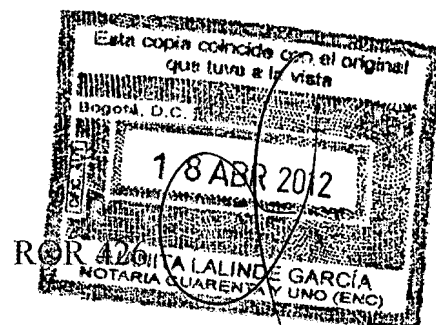
Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros

Nr rep. 2004.00307



El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development” dentro del marco de su departamento de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta , la importación y la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1995

230
231

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos



SYLVIA E. VAN UYEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

731
232

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers



SYLVIA E. VAN UEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1998

232
233

Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma
de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267340

9. sello

10. firma

[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

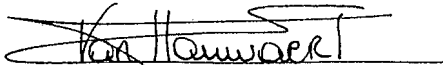
Bogotá, 2 octubre 2004

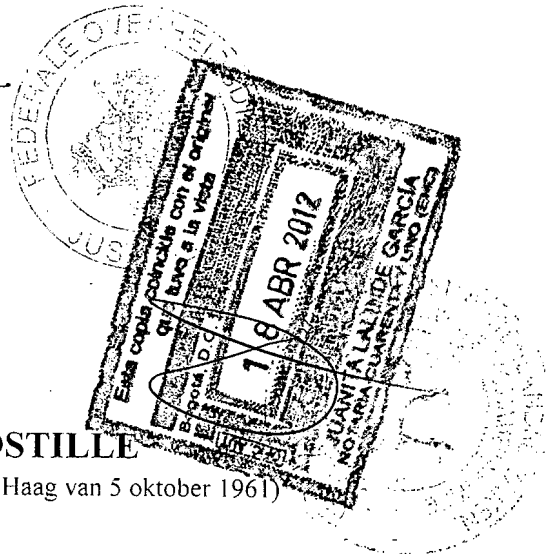


Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. Soixers.....
Brussel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,


Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

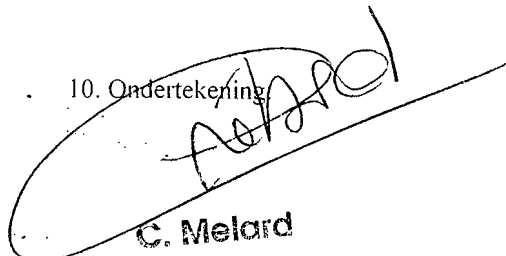
(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805040831267340
9. Zegel/Stempel
10. Ondertekening




C. Melard

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL
AKTEN VAN ONDERNEMINGEN
NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT
GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro

Rep.nr.2004.00307

ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante producten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratorariumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octrooien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zevenenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Rest Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap op vandaag rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

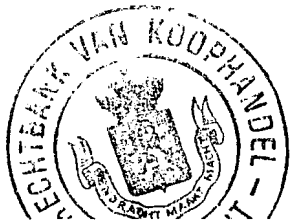
Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004



de griffier,

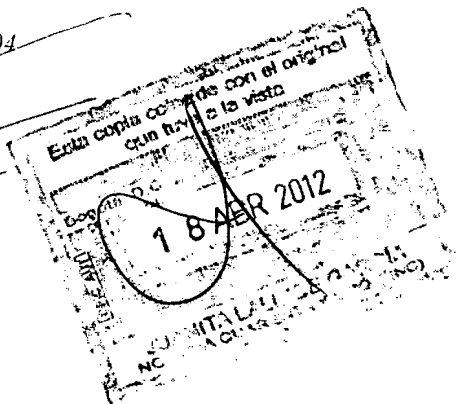
J. Meyvis

Wij, G. Somers, Rechter ~~and~~ Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.



Turnhout, 24 augustus 2004

de vwd. Voorzitter



234
235

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Beerse

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de JANSSEN

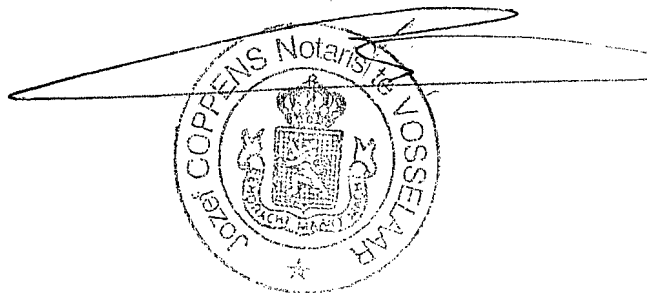
PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Beerse, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Bélgica, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa, son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris verblijvende te B-2350 Vosselaar, België voor echtverklaring van de handtekening van Luc Quaghebeur Vosselaar, de 24/12/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire, résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour certification de la signature de Luc Quaghebeur Vosselaar, le 24/12/2004



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

Beerse

On this day of , 200 , personally came

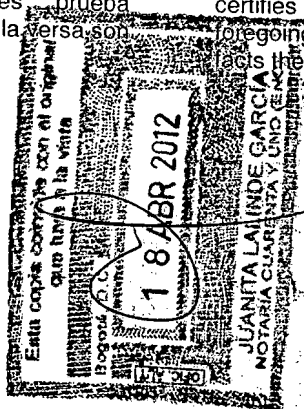
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Beerse, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Belgium, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of

, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

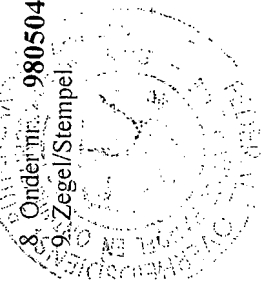
5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handelen- Ontwikkelingssamenwerking

8. Onderm. 9805040831267560

9. Zegel/Stempel.

10. Ondertekening:

G. Meijard



Los abajo firmados, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

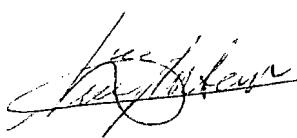
con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



JUANITA

The undersigned, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

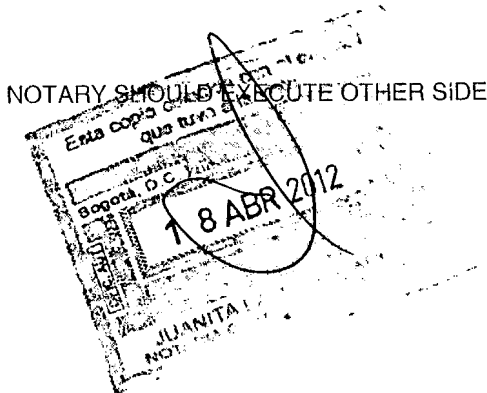
domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this



235
236

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0029747
		Bogotá D.C., Marzo 26 de 2012 - 16:48:00

RECIBIDO DE : LLORED A & CIA. S.A.	NI 830.022.145
------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157699404	26/03/2012	23.342.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCI ON	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-067311- -00000-0000
Fecha: 2012-04-24 15:51:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236
Act. 411 PRESENTACION ~~Folios: 236~~



No. 12-067311- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:51:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- | | |
|-----------------------------------|---|
| ☐ | Indicación que se solicita una patente. |
| ☐ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| ☐ | Descripción de la invención |
| ☐ | Dibujos de ser estos pertinentes |
| ☐ | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa ☐ | Incompleta ☐ |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- | | |
|-------------------------------------|---|
| ☒ | Indicación que se solicita una PCT |
| ☒ | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| ☐ | Dibujos de ser estos pertinentes |
| ☒ | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) |
| Completa ☐ | Incompleta ☐ |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- | | |
|-----------------------------------|---|
| ☐ | Indicación que se solicita Diseño industrial |
| ☐ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| ☐ | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| ☐ | Comprobante de pago de las tasas establecidas |
| Completa ☐ | Incompleta ☐ |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- | | |
|-----------------------------------|---|
| ☐ | Indicación que se solicita un esquema de trazado |
| ☐ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| ☐ | Representación gráfica de un esquema de trazado |
| ☐ | Comprobante de pago de las tasas establecidas |
| Completa ☐ | Incompleta ☐ |