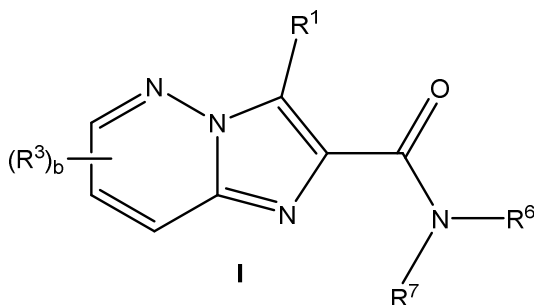


REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de Fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de porciones de $-(CH_2)_m-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ -(4 a 10 miembros)heterocicloalquilo, $-(CH_2)_m-(C_6-C_{10})$ arilo y $-(CH_2)_m$ -(5 a 14 miembros)-heteroarilo y, en donde sea químicamente permisible, el (C_3-C_8) -cicloalquilo, (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo, (C_6-C_{10}) arilo y (5 a 14 miembros)heteroarilo son opcionalmente sustituidas con uno a cinco R^2 ;

cuando están presentes, cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitro, (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido, (C_2-C_6) alquenilo opcionalmente sustituido, (C_2-C_6) alquinilo opcionalmente sustituido, (C_1-C_6) alquiltio opcionalmente sustituido, (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente sustituido, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$, $-C(=O)-OR^4$, y (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cuando están presentes, cada R^3 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitro, (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido, (C_2-C_6) alquenilo opcionalmente sustituido, (C_2-C_6) alquinilo
 5 opcionalmente sustituido, (C_1-C_6) alquiltio opcionalmente sustituido, (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente sustituido, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$;

R^4 y R^5 cada uno se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo opcionalmente
 10 sustituido;

R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -(4 a 10 miembros)-heterocicloalquilo, $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10})$ arilo y $-(CH_2)_n$ -(5 a 10 miembros)-
 15 heteroarilo, y en donde sea químicamente permisible, el (C_3-C_8) -cicloalquilo, (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo, (C_6-C_{10}) arilo y (5 a 10 miembros)heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cinco R^8 ; o

R^6 y R^7 tomados juntos con el nitrógeno al que se fijan forman
 20 un (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo, y en donde sea químicamente permisible, el (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno a cinco R^9 ;

cuando están presentes, cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitro, (C_1-C_6) alquilo opcionalmente
 25

sustituido, (C₂-C₆)alquenilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alquinilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)alquiltio opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido, -N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)(C(=O)R⁵), -C(=O)N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-O-N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-R⁴ y -

5 C(=O)-OR⁴;

cuando están presentes, cada R⁹ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, (C₂-C₆)alquenilo opcionalmente sustituido, (C₂-

10 C₆)alquinilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)alquiltio opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido, -N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)(C(=O)R⁵), -C(=O)N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-O-N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-R⁴ y -C(=O)-OR⁴;

b está representado por un entero seleccionado a partir de 0,

15 1, 2 o 3;

m está representado por un entero seleccionado a partir de 0, 1 o 2; y

n está representado por un entero seleccionado a partir de 0, 1, 2, 3 o 4.

20 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0 y R¹ es un (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R², en donde el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido se selecciona a partir del grupo que consiste de

25 azetidino, dihidrofurano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno,

tetrahidrofuranilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, octahidrobenzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, 5 pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidrooxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, benzoxazinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinililo, isocromilo, 10 dihidro-1*H*-isoindolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0 y R^1 es un (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^2 , en 15 donde el (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido es fenilo o naftilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el (C_6-C_{10}) arilo opcionalmente sustituido es fenilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una 20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0 y R^1 es (5 a 14 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^2 , en donde el (5 a 14 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona a partir del grupo que consiste de triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 25 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo,

pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiofuranilo, benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, furanopiridinilo, purinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, tienopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, oxocromenilo y 1,4-benzoxazinilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el heteroarilo es un (5 a 10 miembros)heteroarilo con nitrógeno seleccionado a partir del grupo que consiste de triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo o quinoxalinilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el heteroarilo se selecciona a partir de:

- i) un (5 miembros)heteroarilo con nitrógeno; o
- ii) un (6 miembros)heteroarilo con nitrógeno.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido y (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente sustituido.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 se selecciona a partir de:

- i) un halógeno seleccionado a partir de flúor o cloro;
- 5 ii) un (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de metilo, etilo o propilo, y el metilo, etilo o propilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor; o
- iii) un (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente sustituido seleccionado a partir de metoxi, etoxi o propoxi y el metoxi, etoxi o propoxi son
10 opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor.

10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo
15 opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10})$ arilo y $-(CH_2)_n$ -(5 a 6 miembros)-heteroarilo, y en donde sea químicamente permisible, el (C_3-C_8) -cicloalquilo, (C_6-C_{10}) arilo y (5 a 10 miembros)heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres R^8 ; o

20 R^6 y R^7 tomados juntos con el nitrógeno al que se fijan forman un (4 a 6 miembros)heterocicloalquilo, en donde sea químicamente permisible, el (4 a 6 miembros)heterocicloalquilo es opcionalmente con uno a tres R^9 ;

cuando está presente, cada R^8 independientemente se
25 selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano,

hidroxi, $-\text{SF}_5$, nitro, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo opcionalmente sustituido, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenilo opcionalmente sustituido, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinilo opcionalmente sustituido, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquiltio opcionalmente sustituido, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi opcionalmente sustituido, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(\text{O})\text{R}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-R}^4$ y $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^4$; y

cuando está presente, cada R^9 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-\text{SF}_5$, nitro, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo opcionalmente sustituido, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenilo opcionalmente sustituido, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquinilo opcionalmente sustituido, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquiltio opcionalmente sustituido, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi opcionalmente sustituido, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(\text{O})\text{R}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-R}^4$ y $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^4$.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es un $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo opcionalmente sustituido seleccionado a partir del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *ter*-butilo, pentilo y hexilo, y el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *ter*-butilo, pentilo y hexilo es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es $-(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)cicloalquilo}$ seleccionado a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, ciclooctilo o biciclo[1.1.1]pentilo, en donde el cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁸.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10})$ arilo, en donde el cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁸.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es $-(CH_2)_n-(5 \text{ a } 6 \text{ miembros})$ heteroarilo seleccionado a partir de triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazonilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, en donde el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁸.

15 15.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R⁸ independientemente se selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido y (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ y R⁷ tomados juntos con el nitrógeno al que se fijan forman un (4 a 6 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R⁹, en donde el heterocicloalquilo se selecciona a partir de

azetidinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidro-
pirimidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o
pirrolidinilo.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el
heterocicloalquilo es azetidinilo.

18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 16-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, en donde cada R^9 independientemente se selecciona a partir
10 del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, (C_1-C_6) alquilo
opcionalmente sustituido y (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente
sustituido.

19.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, en donde b es un entero seleccionado a partir de 0, 1 o 2 y,
cuando está presente, cada R^3 se selecciona independientemente a
partir del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitro,
 (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido y (C_1-C_6) alcoxi
opcionalmente sustituido.

20 20.- Azetidin-1-il[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-
metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

21.- 3-(6-Cianopiridin-3-il)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]-
piridazina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de
la misma.

22.- N-Ciclopropil-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)imidazo-[1,2-b]piridazina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

23.- 3-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25.- Un método de tratar un paciente que sufre de una enfermedad o condición mediada por la isoforma PDE4B, que comprende administrar a dicho paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde dicha enfermedad o condición se selecciona a partir de esquizofrenia, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, embolia, asma, enfermedad vascular cerebral y conjuntivitis alérgica.