COMPUESTOS DE IMIDAZOPIRIDAZINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridazina de fórmula I, los cuales son inhibidores de isozimas PDE4, en especial con una afinidad de unión para la isoforma PDE4B, y al uso de dichos compuestos en métodos para tratar enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), metabólicos, autoinmunes e inflamatorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las fosfodiesterasas (PDEs, por sus siglas en inglés) son una clase de enzimas intracelulares que cortan el enlace de fosfodiéster en segundas moléculas mensajeras monofosfato 3',5'-cíclico de adenosina (cAMP, por sus siglas en inglés) y monofosfato 3',5'-cíclico de guanosina (cGMP, por sus siglas en inglés). Los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP sirven como mensajeros secundarios en varios caminos celulares.

cAMP funciona como un segundo mensajero que regula muchos procesos intracelulares dentro del cuerpo. Un ejemplo está en las neuronas del sistema nervioso central, en donde la activación de quinasas dependientes de cAMP y la fosforilación posterior de proteínas están involucradas en regulación aguda de transmisión

sináptica así como diferenciación y supervivencia neuronal. La complejidad de señalización de nucleótido cíclico está indicada por la diversidad molecular de las enzimas involucradas en la síntesis y degradación de cAMP. Existen al menos diez familias de adenililo ciclasas, y once familias de fosfodiesterasas. Además, diferentes tipos de neuronas son conocidos por expresar múltiples isoenzimas de cada una de estas clases, y hay buena evidencia de compartimentación y especificidad de función para diferentes isoenzimas dentro de una neurona dada.

Un mecanismo principal para regular señalización de nucleótido cíclico es vía catabolismo de nucleótido cíclico catalizado por fosfodiesterasa. Las once familias conocidas de PDEs son codificadas por 21 genes diferentes: cada gen típicamente produce múltiples variantes de empalme que además contribuyen a la diversidad de isoenzima. Las familias de PDE se distinguen funcionalmente con base en especificidad de sustrato de nucleótido cíclico, mecanismo(s) de regulación, y sensibilidad a inhibidores. Además, los PDEs son expresados de manera diferencial a lo largo del organismo, incluyendo en el sistema nervioso central. Como un resultado de estas distintas actividades enzimáticas y localización, diferentes isoenzimas de PDEs pueden servir distintas funciones fisiológicas. Además, compuestos que pueden inhibir selectivamente distintas isoenzimas de PDE pueden ofrecer efectos terapéuticos particulares, menos efectos laterales, o ambos (Deninno, M., Future

Directions in Phosphodiesterase Drug Discovery, *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 6794-6800).

La presente invención se refiere a compuestos que tienen una afinidad de unión para la cuarta familia de PDEs (es decir, PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D), y, en particular, una afinidad de unión para la isoforma PDE4B.

Las isoenzimas PDE4 llevan a cabo degradación hidrolítica selectiva de alta afinidad del segundo mensajero monofosfato 3',5'-cíclico de adenosina (cAMP). Se han mostrado efectos farmacológicos benéficos que resultan de esa inhibición en una variedad de modelos de enfermedad. En años recientes se ha descubierto un número de inhibidores PDE4. Por ejemplo, Roflumilast (Dailresp®), fabricado por Forest Pharmaceuticals, Inc., es aprobado para enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (COPD, por sus siglas en inglés) por disminuir el número de recrudecimientos o prevenir exacerbaciones de síntomas de COPD. Apremilast (Otezla®) ha sido aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de adultos con artritis psoriática activa.

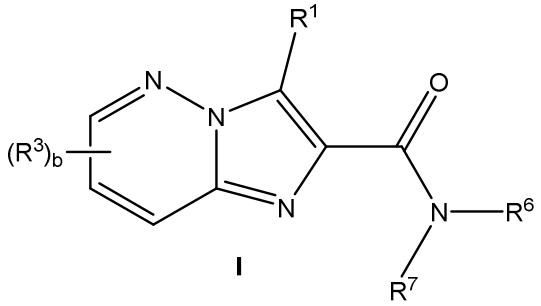
Aunque se ha mostrado actividad farmacológica benéfica de inhibidores de PDE4, un efecto lateral común de estos tratamientos ha sido la inducción de síntomas gastrointestinales tales como náusea, emesis y diarrea, los cuales en la actualidad se cree están asociados con inhibición de la isoforma PDE4D. Se han hecho intentos por desarrollar compuestos con una afinidad para la

isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D (Ver: Donnell, A. F. Y otros, Identification of piridazino[4,5-*b*]indolizines as selective PDE4B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20*, 2163-7; y Naganuma, K. y otros, Discovery of selective PDE4B inhibitors. *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 3174-6). Sin embargo, se sigue necesitando desarrollar inhibidores de PDE4 selectivos, en especial aquellos que tienen una afinidad para la isoforma PDE4B. En particular, compuestos con afinidad de unión mejorada para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D son anticipados como útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (CNS). El descubrimiento de compuestos seleccionados de la presente invención trata esta necesidad continua, y provee terapias adicionales para el tratamiento de varias enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (CNS), así como enfermedades o trastornos metabólicos, autoinmunes e inflamatorios.

El tratamiento con los inhibidores de PDE4 de la presente invención también puede conducir a una disminución en efectos laterales gastrointestinales (por ejemplo, náusea, emesis y diarrea) que se cree están asociados con la inhibición de la isoforma PDE4D (Robichaud, A. y otros, Deletion of Phosphodiesterase 4D in Mice Shortens α2-Adrenoreceptor-Mediated Anesthesia, A Behavioral Correlate of Emesis. *Journal of Clinical Investigation* **2002**, *110*, 1045-1052).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, 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, hidroxi, -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, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ 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 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)-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 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, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C=(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$;

cuando están presentes, cada R^9 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C=(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$;

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

Los compuestos de la invención incluyen ejemplos 1 – 104 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos c se describe en la presente.

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de la isoforma PDE4B.

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar o prevenir enfermedades y/o trastornos del sistema nervioso central (CNS), dolor, trauma, enfermedades o trastornos cardiológicos, trombóticos, metabólicos, autoinmunes e inflamatorios, y trastornos asociados con función de actividad endotelial mejorada/barrera endotelial impedida.

La presente invención también está dirigida al uso de los compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una condición dispuesta a modulación de la familia de genes PDE4 (es decir, enzimas PDE4B).

La presente invención también está dirigida a formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen una mezcla de un compuesto(s) de la presente invención y por lo menos un excipiente formulado en una forma de dosificación farmacéutica. Ejemplos de dichas formas de dosificación incluyen tabletas, cápsulas, supositorios, geles, cremas, ungüentos, lociones, soluciones/suspensiones para inyección (por ejemplo, depósito), aerosoles para inhalación y soluciones/suspensiones para ingestión oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los encabezados dentro de este documento están siendo utilizados sólo para acelerar su revisión por el lector. No deben ser

considerados como limitantes de la invención o reivindicaciones en ninguna manera.

Definiciones y ejemplificaciones

Como se usa a lo largo de esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos más adelante, a menos que específicamente se indique lo contrario. El plural y singular deben ser tratados como intercambiables, diferentes de la indicación de número.

Como se usa en la presente, el término “numerado n” en donde en es un entero que típicamente describe el número de átomos que forman anillo en una porción en donde el número de átomos que forman anillo es n. Por ejemplo, piridina es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y tiazol es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5 miembros.

En varios lugares en la presente especificación, se describen sustitutos de compuestos de la invención en grupos o en rangos. Específicamente se pretende que la invención incluya cada y toda subcombinación individual de los miembros de dichos grupos y rangos. Por ejemplo, el término “(C_1-C_6)alquilo” específicamente pretende incluir alquilo (metilo) de C_1, alquilo (etilo) de C_2, alquilo de C_3, alquilo de C_4, alquilo de C_5 y alquilo de C_6. Para otro ejemplo, el término “un grupo (5 a 10 miembros)heterocicloalquilo” específicamente pretende incluir cualquier grupo heterocicloalquilo de 5, 6, 7, 8, 9 y 10 miembros.

El término "(C_1-C_6)alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, pero sin limitación a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

El término "(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido", como se usa en la presente, se refiere a (C_1-C_6)alquilo como se definió antes, en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, nitro, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-N(R^4)C(=O)-OR^5$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$ y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, una porción de (C_1-C_6)alquilo se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno para formar un "halo(C_1-C_6)alquilo". Ejemplos representativos de un halo(C_1-C_6)alquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "(C_2-C_6)alquenilo" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y teniendo por lo menos un enlace doble de carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena recta o cadena ramificada teniendo por lo menos un enlace doble de carbono-carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Cuyo los

compuestos de la invención contienen un grupo (C_2-C_6)alquenilo, el compuesto puede existir como la forma pura E (entgegen), la forma pura Z (zusammen) o cualquier mezcla de los mismos.

El término "(C_2-C_6)alquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un (C_2-C_6)alquenilo como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, -SF_5, nitro, -N(R^4)(R^5), -N(R^4)(C=(O)R^5), -N(R^4)C(=O)-OR^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, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido.

El término "(C_2-C_6)alquinilo" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene dos a seis átomos de carbono y por lo menos un enlace triple de carbono-carbono, incluyendo cadenas rectas y cadenas ramificadas que tienen al menos un enlace triple de carbono-carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "(C_2-C_6)alquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un (C_2-C_6)alquinilo como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, -SF_5, nitro, -N(R^4)(R^5), -N(R^4)(C=(O)R^5), -N(R^4)C(=O)-OR^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, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido.

El término "(C_1-C_6)alcoxi" como se usa en la presente, se refiere a un grupo (C_1-C_6)alquilo, como se definió antes, fijado a la porción molecular origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de un (C_1-C_6)alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *ter*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "(C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido" como se usa en la presente, se refiere a un grupo (C_1-C_6)alcoxi, como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, nitro, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-N(R^4)C(=O)-OR^5$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un (C_1-C_6)alcoxi se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno para formar un "halo(C_1-C_6)alcoxi". Ejemplos representativos de un halo(C_1-C_6)alcoxi incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "(C_1-C_6)alquiltio", como se usa en la presente, se refiere a un grupo (C_1-C_6)alquilo, como se definió antes, fijado a la porción molecular origen a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de un (C_1-C_6)alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio y similares.

El término “(C_1-C_6)alquiltio opcionalmente sustituido”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo (C_1-C_6)alquiltio, como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, -SF_5, nitro, -N(R^4)(R^5), -N(R^4)(C=(O)R^5), -N(R^4)C(=O)-OR^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, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido.

Como se usa en la presente, el término “(C_3-C_8)cicloalquilo” se refiere a un sustituto carbocíclico obtenido al eliminar hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada en donde la estructura cíclica tiene 3 a 8 carbonos. Un “(C_3-C_8)cicloalquilo” se refiere a un sustituto carbocíclico obtenido al eliminar hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un “cicloalquilo” puede ser un anillo monocíclico, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En la definición de cicloalquilo también se incluyen cicloalquilos tales como, pero sin limitación a, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Alternativamente, un cicloalquilo puede contener más de un anillo tal como un “(C_4-C_8)bicicloalquilo”. El término “(C_4-C_8)bicicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono. El bicicloalquilo se puede fusionar, tal como biciclo[1.1.0]butanilo, biciclo[2.1.0]pentanilo,

biciclo[2.2.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo y biciclo[3.3.0]octanilo. El término “bicicloalquilo” también incluye sistemas de bicicloalquilo en puente tales como, pero sin limitación a, biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[1.1.1]pentanilo.

El término “(C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un (C_3-C_8)cicloalquilo, como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, nitro, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-N(R^4)C(=O)-OR^5$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido.

Un “heterocicloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un cicloalquilo como se definió antes, en donde por lo menos uno de los átomos de carbono de anillo es reemplazado con un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre. El término “(4 a 6 miembros)heterocicloalquilo” significa el sustituto de heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 6 átomos de anillo, por lo menos uno de los cuales es heteroátomo. El término “(4 a 8 miembros)heterocicloalquilo” significa el sustituto de heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 8 átomos de anillo, por lo menos uno de los cuales es un heteroátomo. Un “(4 a 10 miembros)heterocicloalquilo” significa el sustituto de heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 10 átomos de anillo. Un “(6 miembros)heterocicloalquilo” significa el sustituto de

heterocicloalquilo contiene un total de 6 átomos de anillo, por lo menos uno de los cuales es un heteroátomo. Un "(5 miembros)heterocicloalquilo" significa el sustituto de heterocicloalquilo contiene un total de 5 átomos de anillo por lo menos uno de los cuales es un heteroátomo. Un heterocicloalquilo puede ser un anillo con hasta 10 miembros totales. Alternativamente, un heterocicloalquilo como se definió antes puede comprender 2 o 3 anillos fusionados juntos, en donde por lo menos un dicho anillo contiene un heteroátomo como un átomo de anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). El sustituto de heterocicloalquilo se puede fijar al núcleo de imidazopiridazina de los compuestos de la presente invención vía un átomo de nitrógeno teniendo la valencia apropiada, o vía cualquier átomo de carbono. El sustituto de heterocicloalquilo también se puede fijar al nitrógeno de la porción de amida en el núcleo de imidazopiridazina. La porción de heterocicloalquilo puede ser opcionalmente sustituida con uno o más sustitutos en un átomo de nitrógeno que tiene la valencia apropiada, o en cualquier átomo de carbono disponible.

En la definición de "heterocicloalquilo" también se incluyen heterocicloalquilos que se fusionan a un anillo de fenilo o naftilo o a un anillo de heteroarilo tal como, pero sin limitación a, un anillo de piridinilo o un anillo de pirimidinilo.

Ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotio-fenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo,

tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, octahidrobenzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidrooxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, benzoxazinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinililo, isocromilo, dihidro-1*H*-isoindolilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabiciclo-[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo y similares. Más ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxopiperidin-1-il), y similares.

El término “heterocicloalquilo opcionalmente sustituido” [por ejemplo, (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido] se refiere a un heterocicloalquilo, como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno, en donde sea químicamente permisible, son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano,

hidroxi, $-SF_5$, nitro, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C=(O)R^5)$, $-N(R^4)C(=O)-OR^5$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido.

Un "(C6-C10)arilo" se refiere a un grupo monocíclico de todo carbón o aromático policíclico de anillo fusionado que tiene un sistema de pi-electrón conjugado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo.

El término "(C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un (C_6-C_{10})arilo, como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, nitro, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C=(O)R^5)$, $-N(R^4)C(=O)-OR^5$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos o heterocíclicos aromáticos policíclicos de anillo fusionado con uno o más miembros de anillo de heteroátomo (átomos que forman anillo) cada uno independientemente seleccionado a partir de oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N) en al menos un anillo. Un anillo de "(5 a 14 miembros)heteroarilo" se refiere a un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 14 átomos de anillo en donde por lo menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos

de anillo restantes siendo independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un anillo de “(5 a 10 miembros)heteroarilo” se refiere a un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de anillo en donde por lo menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos de anillo restantes siendo independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre. Un anillo de “(5 a 10 miembros)heteroarilo con nitrógeno” se refiere a un anillo de heteroarilo teniendo de 5 a 10 átomos de anillo en donde por lo menos uno de los átomos de anillo es nitrógeno, con los átomos de anillo restantes siendo independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de carbón y nitrógeno. Un “(5 a 6 miembros)-heteroarilo” se refiere a un anillo de heteroarilo teniendo de 5 a 6 átomos de anillo en donde por lo menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos de anillo restantes siendo independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un “(5 a 6 miembros)heteroarilo con nitrógeno” se refiere a un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos de anillo en donde todos los heteroátomos en el anillo son nitrógeno. Un “(6 miembros)-heteroarilo con nitrógeno” se refiere a un anillo de heteroarilo teniendo 6 átomos de anillo en donde todos los heteroátomos en el anillo son nitrógeno. Un “(5 miembros)heteroarilo con nitrógeno” se refiere a un anillo de heteroarilo teniendo 5 átomos de anillo en

donde todos los heteroátomos en el anillo son nitrógeno. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos fusionados. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, sustitutos de anillo de 6 miembros tales como piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo; heteroarilos de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo y pirazolilo; sustitutos de anillo fusionado de 6/5 miembros tales como indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiofuranilo, benzotio-furanilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, furano-piridinilo, purinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, tienopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridinilo (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilo), y antranililo; y sustitutos de anillo fusionado de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, oxocromanilo y 1,4-benzoxazinilo.

Cabe señalar que el heteroarilo se puede fusionar opcionalmente a un grupo cicloalquilo, o a un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente.

El sustituto de heteroarilo se puede fijar al núcleo de imidazopiridazina de los compuestos de la presente invención vía un átomo de nitrógeno que tiene la valencia apropiada, o vía cualquier átomo de carbono de anillo o al nitrógeno de la porción de amida en el núcleo de imidazopiridazina. La porción de heteroarilo se puede

sustituir opcionalmente con uno o más sustitutos en un átomo de nitrógeno teniendo la valencia apropiada, o en cualquier átomo de carbono disponible.

Los términos “(5 a 14 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido”, “(5 a 6 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido” y “(5 a 6 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido” se refieren a un (5 a 14 miembros)heteroarilo, un (5 a 6 miembros)heteroarilo y un (5 a 6 miembros)heteroarilo con nitrógeno, como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados, en donde sea químicamente permisible, por un sustituto seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, nitro, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-N(R^4)C(=O)-OR^5$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$, y (C_3-C_8)cicloalquilo, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido. El sustituto se puede fijar a la porción de heteroarilo en cualquier átomo de carbono disponible o a un heteroátomo en donde el heteroátomo es nitrógeno teniendo la valencia apropiada.

“halo” o “halógeno”, como se usa en la presente, se refiere a un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo.

“hidroxi” o “hidroxilo”, como se usa en la presente, significa un grupo –OH.

“ciano”, como se usa en la presente, significa un grupo –CN, que también puede ser ilustrado: $\S\!\!-\!\!C\equiv N$.

“nitro”, como se usa en la presente, significa un grupo $-NO_2$.

“oxo”, como se usa en la presente, significa un porción =O. Cuyo un oxo se sustituye en un átomo de carbono, juntos forman una porción de carbonilo [-C(=O)-]. Cuyo un oxo se sustituye en un átomo de azufre, juntos forman una porción de sulfóxido [-S(=O)-]; cuyo dos grupos oxo son sustituidos en un átomo de azufre, juntos forman una porción de sulfonilo [-S(=O)$_2$-].

“Opcionalmente sustituido”, como se usa en la presente, significa que la sustitución es opcional y por tanto incluye ambos átomos y porciones no sustituidas y sustituidas. Un átomo o porción “sustituida” indica que cualquier hidrógeno en el átomo o porción designada se puede reemplazar con una selección a partir del grupo sustituto indicado (hasta e incluyendo que cada átomo de hidrógeno en el átomo o porción designada se reemplaza con una selección del grupo sustituto indicado), siempre y cuyo la valencia normal del átomo o porción designada no se exceda, y que la sustitución resulta en un compuesto estable. por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, -CH_3) es opcionalmente sustituido, entonces hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono se puede reemplazar con grupos sustitutos.

Como se usa en la presente, a menos que se especifique, el punto de fijación de un sustituto puede ser de cualquier posición adecuada del sustituto. Por ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-il), o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

Cuyo un enlace a un sustituto se muestra que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituto se puede enlazar a cualquiera de los átomos que forman el anillo en ese anillo que son sustituibles (es decir, enlazado a uno o más átomos de hidrógeno). Por ejemplo, como se muestra en la fórmula I anterior, R^3 se puede enlazar a cualquier átomo que forma anillo del anillo de piridazina que es sustituible.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a esa cantidad del compuesto siendo administrado que aliviará a cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno siendo tratado.

"Paciente" se refiere a animales de sangre caliente tales como, por ejemplo, cerdos, vacas, pollos, caballos, conejillos de india, ratones, ratas, gerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y humanos.

"Tratando" o "tratar", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, significa retroceder, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o condición a la cual dicho término aplica, o uno o más síntomas de dicho trastorno o condición. El término "tratamiento", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere al hecho de tratar como "tratando" se define inmediatamente antes. El término "tratando" también incluye tratamiento con adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

"Farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con

los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero siendo tratado con la misma.

"Isoforma" significa cualquiera de las varias formas diferentes de la misma proteína.

"Isozima" o "isoenzima" significa un variante muy relacionado de una enzima que difiere en secuencia de aminoácido pero cataliza la misma reacción química.

"Isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico" como se define más adelante.

"Estereoisómero" se refiere a compuestos que poseen uno o más centros quirales, que pueden existir en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diaestereoméricas, enantioméricas y epiméricas tales como racematos y mezclas de los mismos.

"Isómero geométrico" se refiere a compuestos que pueden existir en formas cis, trans, anti, *entgegen* (E), y *zusammen* (Z) así como mezclas de los mismos.

Esta especificación usa los términos "sustituto", "radical" y "grupo" de manera intercambiable.

Si los sustitutos son descritos como siendo "independientemente seleccionados" a partir de un grupo, cada instancia de un sustituto se selecciona independientemente de cualquier otro. Por lo tanto, cada sustituto puede ser idéntico a o diferente del otro sustituto(s).

Como se usa en la presente, el término “Fórmula I” se puede referir en lo sucesivo como un “compuesto(s) de la invención”. Dichos términos también son definidos para incluir todas las formas del compuesto de la invención incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvadas o solvadas. Cuyo el solvente o agua se une apretadamente, el complejo tendrá una estoiquiometría bien definida independiente de humedad. Sin embargo, cuyo el solvente o agua se une débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente será dependiente de condiciones de humedad y secado. En dichos casos, la no estoiquiometría será la norma.

Los compuestos de la invención pueden existir como clatratos u otros complejos. Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped en donde el fármaco y huésped están presentes en cantidades estoiquiométricas y no estoiquiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, los cuales pueden estar en cantidades estoiquiométricas y no estoiquiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, ver J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Halebilian (Agosto 1975).

Algunos de los compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos. Los enlaces de carbono-carbono de los compuestos de la invención se pueden ilustrar en la presente usando una línea sólida (———), una cuña sólida (◥), o una cuña punteada (·····). El uso de una línea sólida ilustra enlaces a átomos de carbono asimétricos debe indicar que todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) están incluidos en ese átomo de carbono. El uso de una cuña sólida o punteada para ilustrar enlaces a átomos de carbono debe indicar que el estereoisómero mostrado está presente. Cuando están presentes en compuestos racémicos, se usan cuñas sólidas y punteadas para definir estereoquímica relativa, en vez de estereoquímica absoluta. Compuestos racémicos que poseen dicha estereoquímica relativa indicada son marcados con (+/-). A menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros, los cuales incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diaestereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, atropisómeros, y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diaestereoméricos). Los compuestos de la invención pueden exhibir más de un tipo de isomerismo. También se incluyen sales ácidas de adición o básicas de adición en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuyo cualquier racemato se cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) referido antes en donde una forma homogénea de cristal se produce conteniendo ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares cada una comprendiendo un solo enantiómero.

Los compuestos de esta invención se pueden usar en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica mejorada en temperaturas y humedades que difieren, o una solubilidad deseada en agua o aceite. En algunas instancias, una sal de un compuesto también se puede usar como un auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

En donde se pretende administrar una sal a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, usarse en un contexto in vitro), la sal de preferencia es farmacéuticamente aceptable. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal preparada al combinar un compuesto de la presente invención con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, en general es considerado adecuado para consumo de mamífero. Las sales farmacéuticamente aceptables en particular son útiles como productos de los métodos de la presente invención debido a su solubilidad acuosa mayor relativa al compuesto origen.

Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención cuyo es posible incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como, pero sin limitación a, ácidos clorhídricos, bromhídricos, fluorhídricos, bóricos, fluorobóricos, fosfóricos, meta-fosfóricos, nítricos, carbónicos, sulfónicos y sulfúricos, y ácidos orgánicos tales como ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluormetano-sulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. En general los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexil-aminoetanosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glico-heptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-

naftaleno-sulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Además, en donde los compuestos de la invención portan una porción ácida, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas alcalinas, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra modalidad, se forman sales básicas de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Se pueden hacer sales orgánicas de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Se pueden cuaternizar grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes tales como haluros de alquilo menor (C1-C6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En una modalidad, también se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, así existiendo como dos, o más, formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de la invención y mezclas de los mismos. Se pueden obtener enantiómeros individuales por separación quiral o usando el enantiómero relevante en la síntesis.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas son consideras equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir, polimorfos, o pueden existir como sólidos amorfos. Todas dichas formas están abarcadas por las reivindicaciones.

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran también los tan llamados “profármacos” del compuesto de la invención. De esta manera, ciertos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, al ser administrados a o en el cuerpo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por corte hidrolítico. Dichos derivados son referidos como “pro-fármacos”. Más información sobre el uso de

profármacos se puede encontrar en “Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Asociation). Los profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, se pueden producir al reemplazar funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención con ciertas porciones conocidas a aquellos expertos en la técnica como “pro-porciones” como se describe, por ejemplo, en “Design of Prodrugs” por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Esta invención también abarca compuestos de la invención que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica también apreciará que compuestos de la invención también se pueden preparar con ciertos grupos protectores que son útiles para purificación o almacenamiento y se pueden eliminar antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en “Protective Groups in Organic Chemistry”, editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) y “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3a edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

La presente invención también incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables isotópicamente etiquetados, que son idénticos a aquellos citados en la presente, en donde uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H, ^{3}H; carbón, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C; cloro, tal como ^{36}Cl; flúor, tal como ^{19}F; yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I; nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N; oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O; fósforo, tal como ^{32}P; y azufre, tal como ^{35}S. Ciertos compuestos de la presente invención, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejido de sustrato (por ejemplo, ensayos). Los isótopos radioactivos tritio, es decir, 3H, y carbón-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios listos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, 2H, puede dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media in vivo aumentada o requerimientos reducidos de dosificación y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{15}F, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, pueden ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar ocupación de receptor de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención en general se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas a aquellos expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los esquemas acompañantes y/o en los ejemplos y preparaciones que usan un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado en vez del

reactivo no marcado previamente empleado. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de conformidad con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O, acetona-d_6, o DMSO-d_6. Los compuestos de la invención, que incluyen compuestos ejemplificados en los ejemplos 1 – 104 descritos más adelante, incluyen versiones isotópicamente etiquetadas de estos compuestos, tales como, pero sin limitación a, los isótopos deuterio y tritio y todos los demás isótopos discutidos antes.

Compuestos

Los compuestos de Fórmula I, como se describió antes, contienen un núcleo de imidazo[1,2-*b*]piridazina en donde el núcleo se sustituye en la posición 3 por una porción R^1 que es opcionalmente sustituida con uno a tres R^2; opcionalmente en las posiciones 5, 6 y/o 7 por una porción R^3; y el nitrógeno de la porción de amida fijada a la posición 2 del núcleo de imidazo[1,2-*b*]piridazina se sustituye con R^6 y R^7.

En una modalidad, en Fórmula I como se describió antes, m es 0 y R^1 es un (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^2.

En ciertas modalidades, cuyo R^1 es un (4 a 10 miembros)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, el heterocicloalquilo se selecciona a partir del grupo que consiste de azetidinilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo,

tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, octaohidrobenzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidrooxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, dihidrooxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, benzoxazinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolilo, isocromanilo, dihidro-1*H*-isoindolilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^1 es un (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, el heterocicloalquilo se selecciona a partir de dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo o dihidrobenzodioxinilo.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, R^1 es un $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^2.

En ciertas modalidades, cuyo R^1 es un $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido, el arilo se selecciona a partir de fenilo o naftilo.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^1 es un $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido, el arilo es fenilo.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, R^1 es un (5 a 14 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^2.

En ciertas otras modalidades, R^1 es un (5 a 10 miembros)-heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^1 es un (5 a 10 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir del grupo que consiste de triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiofuranilo, benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, furanopiridinilo, purinilo, imidazo-piridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, tienopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolo-piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, oxocromenilo y 1,4-benzoxazinilo.

En ciertas otras modalidades, R^1 es un (5 a 10 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuyo R^1 es un (5 a 10 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, purinilo, imidazo-piridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, quinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo o quinoxalinilo.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^1 es un (5 a 10 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo o quinoxalinilo.

En ciertas otras modalidades, R^1 es un (6 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuyo R^1 es un (6 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^1 es un (6 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de pirimidinilo o piridinilo.

En ciertas otras modalidades, R^1 es un (5 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuyo R^1 es un (5 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de triazolilo, imidazolilo o pirazolilo.

En cualquiera de las modalidades anteriores, en donde sea químicamente posible, cuyo R^1 se sustituye con uno a tres R^2, cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido y $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, cuyo R^2 es un halógeno, el halógeno se selecciona a partir de flúor y cloro.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^2 es un $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona a partir de metilo, etilo o propilo, y el metilo, etilo y propilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alquilo opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo y similares.

Todavía en otra modalidad, cuyo R^2 es un $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, el alcoxi se selecciona a partir de metoxi, etoxi o propoxi y el metoxi, etoxi y propoxi son opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alcoxi opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi y similares.

Cabe señalar que cualquiera de los subgéneros antes mencionados de R^1 se puede combinar con cualquiera de las modalidades para R^3, R^6 y R^7 como se describió antes y en lo sucesivo. Por ejemplo, en una modalidad, cuyo R^1 es un $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido y el arilo es fenilo, b puede ser 0 (R^3 está ausente); y uno de R^6 y R^7 puede ser hidrógeno y el otro un $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como ciclopropilo.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, n es un entero seleccionado a partir de 0, 1 o 2; y R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_8)\text{-}$

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

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 selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$; y

cuando está presente, cada R^9 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$.

En ciertas modalidades, en Fórmula I como se describió antes, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un $(C_1\text{-}C_6)$-alquilo opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona a partir del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *ter*-butilo, pentilo y hexilo, en donde el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *ter*-butilo, pentilo y hexilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.

En ciertas otras modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona a partir de metilo, etilo o propilo y el metilo, etilo y propilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, el $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido se selecciona a partir de fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o trifluoroetilo.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, n es un entero seleccionado a partir de 0, 1 o 2; y uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es $-(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, en donde el cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R^8.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un $(C_3\text{-}C_8)$-cicloalquilo opcionalmente sustituido, el cicloalquilo se selecciona a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo o biciclo[1.1.1]pentilo.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un $(C_3\text{-}C_8)$-cicloalquilo opcionalmente sustituido, el cicloalquilo se selecciona a partir de ciclopropilo o biciclo[1.1.1]pentilo.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un $(C_3\text{-}C_8)$-cicloalquilo opcionalmente sustituido, el cicloalquilo es ciclopropilo.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, n se selecciona a partir de 0, 1 o 2; y uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es $-(CH_2)_n\text{-}(C_6\text{-}C_{10})$arilo, en donde el arilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R^8.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido, el $(C_6\text{-}C_{10})$arilo se selecciona a partir de fenilo o naftilo.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un $(C_6\text{-}C_{10})$-arilo opcionalmente sustituido, el $(C_6\text{-}C_{10})$arilo es fenilo.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es $-(CH_2)_n$-(5 a 6 miembros)-heteroarilo, en donde el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R^8.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es (5 a 6 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, 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 ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un (5 a 6 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido, el heteroarilo es oxazolilo.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un (5 a 6 miembros)heteroarilo opcionalmente sustituido, el heteroarilo es un (5 a 6 miembros)heteroarilo con nitrógeno.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un (5 a 6 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

En ciertas modalidades, cuyo uno de R^6 y R^7 es un (5 a 6 miembros)heteroarilo con nitrógeno opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona a partir de triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo.

En cualquiera de las modalidades precedentes, cuyo uno de R^6 y R^7 es un (C_3-C_8)cicloalquilo), (C_6-C_{10})arilo o (5 a 10 miembros)-heteroarilo sustituido con uno a tres R^8, cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, y (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, cuyo R^8 es un halógeno, el halógeno se selecciona a partir de flúor o cloro.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^8 es un (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona a partir de metilo, etilo o propilo, y el metilo, etilo y propilo son opcionalmente

sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alquilo opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo y similares.

Todavía en otra modalidad, cuyo R8 es un (C1-C6)alcoxi opcionalmente sustituido, el alcoxi se selecciona a partir de metoxi, etoxi o propoxi y el metoxi, etoxi y propoxi son opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alcoxi opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi y similares.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, R^6 y R^7 tomados juntos con el nitrógeno al cual se fijan forman un (4 a 6 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^9.

En ciertas modalidades, cuyo R^6 y R^7 tomados juntos con el nitrógeno al que se fijan forman un (4 a 6 miembros)-heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo se selecciona a partir de azetidinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidro-pirimidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o pirrolidinilo.

En ciertas modalidades, cuyo R6 y R7 tomados juntos con el nitrógeno al que se fijan forman un (4 a 6 miembros)-heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es azetidinilo.

En cualquiera de las modalidades anteriores, cuyo R^6 y R^7 tomados juntos con el nitrógeno al que se fijan forman un (4 a 6 miembros)heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R^9, cada R^9 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, y $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, cuyo R^9 es un halógeno, el halógeno se selecciona a partir de flúor y cloro.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^9 es un $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona a partir de metilo, etilo o propilo, y el metilo, etilo y propilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alquilo opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo y similares.

Todavía en otra modalidad, cuyo R^9 es un $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, el alcoxi se selecciona a partir de metoxi, etoxi o propoxi y el metoxi, etoxi y propoxi son opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alcoxi opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi y similares.

Cabe señalar que cualquiera de los subgéneros antes mencionados de R^6 y R^7 se pueden combinar juntos con cualquiera de las modalidades para R^1 y R^3 como se describió antes y en lo

sucesivo. Por ejemplo, en una modalidad, cuyo uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es un $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como ciclopropilo, R^1 puede ser un $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con el arilo es fenilo, y b puede ser 0 (R^3 está ausente).

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes, cuando está presente, cada R^3 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, $-SF_5$, nitro, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, y $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, cuyo R^3 es halógeno, el halógeno se selecciona a partir de flúor o cloro.

En ciertas otras modalidades, cuyo R^3 es un $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido y/o un $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido, el $(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi son como se describió antes en cualquiera de las modalidades anteriores.

Cabe señalar que cualquiera de los subgéneros mencionados antes de R^3 puede combinarse junto con cualquiera de las modalidades para R^1, R^6 y R^7 como se describió antes.

En otra modalidad, en Fórmula I como se describió antes en cualquiera de las modalidades anteriores, b es 0.

En otra modalidad, compuestos seleccionados de la presente invención pueden ser útiles para tratar un trastorno mediado por PDE4B, que comprende administrar a un mamífero (preferiblemente un humano) en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de la invención efectivo en inhibir actividad de PDE4B; más preferible, administrar una cantidad de un compuesto de la invención teniendo afinidad de unión mejorada para PDE4B al mismo tiempo poseyendo menos actividad inhibidora hacia PDE4D.

En ciertas otras modalidades, compuestos seleccionados de la presente invención pueden exhibir una afinidad de unión para la isoforma PDE4B.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención tienen una afinidad de unión mejorada para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D de modo que los compuestos exhiben una afinidad de unión de alrededor de 2 veces a aproximadamente 325 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben afinidad de unión de alrededor de 5 veces a aproximadamente 50 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben afinidad de unión de alrededor de 51 veces a aproximadamente 100 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben afinidad de unión de alrededor de 101 veces a aproximadamente 200 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben afinidad de unión de alrededor de 201 veces a aproximadamente 250 veces para la isoforma PDE4B sobre

la isoforma PDE4D. En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben afinidad de unión de alrededor de 251 veces a aproximadamente 300 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben afinidad de unión de alrededor de 301 veces a aproximadamente 325 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 5 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 10 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 20 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 40 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 50 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 75 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente

100 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 200 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 300 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben al menos afinidad de unión de aproximadamente 325 veces para la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. Las afinidades de unión de los compuestos de la presente invención para las isoformas PDE4B y PDE4D se muestran en la tabla 3 de la sección experimental más adelante.

En otra modalidad, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Todavía en otra modalidad, la administración de los compuestos de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo también puede conducir a una reducción en incomodidad gastrointestinal tal como emesis, diarrea y náusea, lo que en la actualidad se cree se asocia con la administración de compuestos que tienen afinidad de unión para las otras isoformas PDE4, en especial la isoforma PDE4D, resultando en un aumento en

conformidad del paciente así como otro resultado de tratamiento global.

En otra modalidad, la presente invención provee un método de tratar enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (CNS), neuroinflamatorios, metabólicos, autoinmunes e inflamatorios que comprende administrar al mamífero, en particular un humano, en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (CNS), neuroinflamatorios, autoinmunes e inflamatorios.

Farmacología

Fosfodiesterasas (PDEs) de la familia PDE4 se caracterizan por degradación hidrolítica selectiva de alta afinidad del segundo nucleótido cíclico mensajero, monofosfato 3',5'-cíclico de adenosina (cAMP). Los subtipos PDE4A, PDE4B y PDE4D son conocidos por ser ampliamente expresados en el cerebro, con distribución regional e intracelular para los subtipos PDE4A, PDE4B y PDE4D siendo distintos, mientras que el subtipo PDE4C se expresa a niveles menores a lo largo del sistema nervioso central (Ver: Siuciak, J. A. y otros, *Antipsychotic profile of rolipram: efficacy in rats y reduced*

sensitivity in mice deficient in the phophodiesterase-4B (PDE4B) enzyme, Psychopharmacology (2007) 192:415-424). La ubicación de los subtipos PDE4 los hace una diana interesante para explorar tratamientos nuevos para enfermedades y trastornos del sistema nervioso central. Por ejemplo, PDE4B ha sido identificado como un factor de susceptibilidad genético para esquizofrenia (Ver: Millar, J. K. y otros, *Disrupted in schizophrenia 1 y phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness*. J. Physiol. 584 (2007) pp. 401-405).

El inhibidor PDE4 rolipram ha sido mostrado por ser útil en tratar o revertir déficits de memoria inducida por Aβ vía la atenuación de inflamación neuronal y señalización de cAMP/CREB mediado por apoptosis; de esta manera, PDE4 es una diana potencial para tratamiento de déficits cognitivos asociados con AD. (Ver: Wang, C. y otros, *The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses Aβ-induced cognitive impairment y neuroinflammatory y apoptotic responses in rats*, International Journal of Neuropsychopharmacology (2012), 15, 749-766).

Los inhibidores PDE4 también pueden poseer efectos antidepresivos al normalizar la cascada de cAMP (Ver: Fujita M. y otros, *Downregulation of Brain Phosphodiesterase Type IV Measured with ^{11}C-(R)-Rolipram Positron Emission Tomography in Major Depressive Disorder*, Biological Psychiatry, 72, 2012, 548-554).

Además, se ha mostrado que los inhibidores PDE4 poseen actividad terapéutica con implicaciones para el tratamiento de

esclerosis múltiple (Ver: Sun, X. y otros, *Rolipram promotes remyelination possibly via MEK-ERK signal pathway in cuprizone-induced demyelination mouse*, Experimental Neurology 2012; 237: 304-311).

En vista de lo anterior, en ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención tienen un rango amplio de aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de condiciones o enfermedades del sistema nervioso central que incluyen trastornos neurológicos, neurodegenerativos y/o psiquiátricos. Los trastornos neurológicos, neurodegenerativos y/o psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, (1) trastornos de humor [afectivos]; (2) trastornos neuróticos, relacionados con estrés y dolor somatoforme incluyendo trastornos de ansiedad; (3) trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva en un mamífero, incluyendo un humano; (4) trastornos que comprenden déficits de atención, déficits de función ejecutiva (déficits de memoria de trabajo), disfunción de control de impulso, síntomas extrapiramidales, trastornos que se basan en un mal funcionamiento de ganglios basales; (5) trastornos de comportamiento y emocionales con el comienzo que ocurre de manera natural en la niñez y adolescencia; (6) trastornos de desarrollo psicológico; (7) atrofias sistémicas que afectan primariamente el sistema nervioso central; (8) trastornos extrapiramidales y de movimiento; (9) síndromes de comportamiento asociados con alteraciones psicológicas y factores físicos; (10) trastornos de personalidad y comportamiento de adulto; (11)

esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; (12) trastornos mentales y de comportamiento debido a uso de sustancia psicoactiva; (13) disfunción sexual que comprende impulso sexual excesivo; (14) retraso mental; (15) trastornos facticios, por ejemplo, manía alucinante aguda; (16) trastornos episódicos y paroxismales, epilepsia; (17) narcolepsia; y (18) demencia.

Ejemplos de trastornos de humor [afectivos] que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastorno bipolar I, hipomanía (forma maniaca y mixta), trastorno bipolar II; trastornos depresivos tales como episodio depresivo o trastorno depresivo principal recurrente, depresión crónica, depresión psicótica, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo con inicio posparto, trastornos depresivos con síntomas psicóticos; trastornos de humor persistentes [afectivos] tales como ciclotimia, distimia, eutimia; síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual.

Ejemplos de trastornos neuróticos, relacionados con estrés y de dolor somatoforme que se pueden tratar de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico con o sin agorafobia, fobia específica, fobia social, trastornos de ansiedad crónica; trastorno compulsivo obsesivo; reacción a trastornos de estrés severo y ajuste, tal como trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno de estrés agudo;

otros trastornos neuróticos tal como síndrome de despersonalización-desrealización.

La frase “deficiencia cognitiva” como se usa aquí en “trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva” se refiere a un funcionamiento subnormal o un funcionamiento subóptimo en uno o más aspectos cognitivos tales como memoria, intelecto, aprendizaje y habilidad lógica, o función de atención y ejecutiva (memoria de trabajo) en un individuo particular comparativo a los otros individuales dentro de la misma población de edad general.

Ejemplos de “trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva” que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, déficits cognitivos principalmente pero no exclusivamente relacionados con amnesia, psicosis (esquizofrenia), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia de infarto múltiple, demencia senil, demencia del cuerpo de Lewis, embolia, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, enfermedad de VIH (demencia asociadas con VIH), trauma cerebral y abuso de drogas; trastorno cognitivo leve ADHD, síndrome de Asperger, y daño a memoria asociado con la edad; deterioro cognitivo o delirio posoperativo o en asociación con terapia de cuidado intensivo.

Ejemplos de trastornos usualmente diagnosticados primero en la infancia, niñez y adolescencia que se pueden tratar de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos hipercinéticos incluyendo disturbio de actividad y

atención, déficit de atención/trastorno de hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés), trastorno de conducta hipercinética; trastorno de déficit de atención (ADD, por sus siglas en inglés); trastornos de conducta, incluyendo, pero sin limitación a, trastorno de conducta depresiva; trastornos de tic incluyendo trastorno de tic transitorio, trastorno de tic motor o vocal crónico, trastorno de tic vocal combinado y motor múltiple (síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de tic inducidos por sustancia; trastornos autistas; enfermedad de Batten, masturbación excesiva, morderse las uñas, picarse la nariz y chuparse el pulgar.

Ejemplos de trastornos de desarrollo psicológico que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a trastornos de desarrollo generalizado, incluyendo, pero sin limitación a, síndrome de Asperger y síndrome de Rett, trastornos autistas, autismo de niños y trastorno sobreactivo asociado con retraso mental y movimientos estereotipados, trastorno de desarrollo específico de función motriz, trastornos de desarrollo específico de habilidades académicas.

Ejemplos de atrofias sistémicas principalmente afectando el sistema nervioso central que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, atrofias sistémicas principalmente que afectan los ganglios basales que incluyen enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica.

Ejemplos de trastornos extrapiramidales y de movimiento con mal funcionamiento y/o degeneración de ganglios basales que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson; segundo Parkinsonismo tal como Parkinsonismo postencefálico; Parkinsonismo comprendido en otros trastornos; enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de cuerpo de Lewy; enfermedades degenerativas de los ganglios basales; otros trastornos extrapiramidales y de movimiento incluyendo temblor, temblor esencial y temblor inducido por fármaco, mioclono, corea, tics inducidos por fármaco y tics de origen orgánico, distonia aguda inducida por fármaco, disquinesia tardía inducida por fármaco, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad incluyendo temblores; deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome frágil X), disquinesia inducida por L-dopa; síndrome de las piernas inquietas y síndrome de hombre rígido.

Más ejemplos de trastornos de movimiento con mal funcionamiento y/o degeneración de ganglios basales que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, distonia incluyendo, pero sin limitación a, distonia focal, distonia focal múltiple o segmental, distonia de torsión, distonia hemisférica, generalizada y tardía (inducida por fármacos psicofarmacológicos). Distonia focal incluye distonia cervical (tortícolis), blefaroespasmo (calambre del párpado), distonia

apendicular (calambre en las extremidades, como el calambre de escritor), o distonia mandibular y distonia espasmódica (calambre de las cuerdas vocales); trastornos de movimiento inducido neuroléptico incluyendo, pero sin limitación a, síndrome maligno neuroléptico (NMS), Parkinsonismo inducido neuroléptico, inicio temprano inducido neuroléptico o disquinesia aguda, distonia aguda inducida neuroléptica, acatisia aguda inducida neuroléptica, disquinesia tardía inducida neuroléptica, temblor inducido neuroléptico.

Ejemplos de síndromes de comportamiento asociados con disturbios fisiológicos y factores físicos de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos de sueño no orgánicos, incluyendo pero sin limitación a hipersomnia no orgánica, trastorno no orgánico del ritmo del sueño-vigilia (trastorno del sueño del ritmo circadiano), insomnio, parasomnia y privación de sueño; trastornos mentales y de comportamiento asociados con el puerperio incluyendo depresión posnatal y posparto; trastornos alimenticios, incluyendo, pero sin limitación a, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de comedor compulsivo, hiperfagia, obesidad, trastornos de comedor compulsivo y pagofagia.

Ejemplos de trastornos de personalidad y comportamiento de adulto que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos de personalidad, incluyendo, pero sin limitación a, trastorno emocionalmente inestable, límite de la personalidad, obsesivo compulsivo, anancástico, dependiente y de personalidad pasiva-agresiva;

trastornos de hábitos e impulsos (trastorno del control de los impulsos) incluyendo trastorno explosivo intermitente, juego patológico, encender fuego patológico (piromanía), robo patológico (cleptomanía), tricotilomanía; síndrome de Munchausen.

Ejemplos de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia continua o episódica de tipos diferentes (por ejemplo, trastornos paranoide, hebefrénico, catatónico, no diferenciado, residual y esquizofreniforme); trastornos esquizotípicos (tales como trastorno de límite de personalidad, latente, presicótico, prodrómico, esquizofrenia pseudoneurótica pseudopsicopático y de personalidad esquizotípico); trastornos delirantes persistentes; trastornos psicóticos agudos, transitorios y persistentes; trastornos delirantes inducidos; trastornos esquizoafectivos de tipo diferente (por ejemplo, maniaco depresivo o tipo mixto); psicosis puerperal y otra psicosis y no orgánica no específica.

Ejemplos de trastornos mentales y de comportamiento debido a uso de sustancias psicoactivas que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos mentales y de comportamiento debido a uso de alcohol, opioides, cannabinoides, sedantes o hipnóticos, cocaína; trastornos mentales y de comportamiento debido a dependencia y abuso de sustancias (por ejemplo, dependencia a narcóticos, dependencia a anfetaminas y metanfetaminas, dependencia a opioides, adicción a

cocaína, dependencia a nicotina y síndrome de abstinencia de sustancias y prevención de recaída), uso de alucinógenos, tabaco (nicotina), solventes volátiles y trastornos mentales y de comportamiento debido a uso de múltiples sustancias y uso de otras sustancias psicoactivas incluyendo los siguientes síntomas de subtipo: uso dañino, síndrome de dependencia, estado de abstinencia, y estado de abstinencia con delirio.

Ejemplos de demencia que se pueden tratar de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, demencia vascular, demencia debido a enfermedad de Creutzfeld-Jacob, VIH, trauma cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia del tipo de Alzheimer.

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a métodos para el tratamiento de esquizofrenia por administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo.

En ciertas otras modalidades, la invención además está dirigida a un método para el tratamiento de disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia por administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo.

Además de los trastornos del sistema nervioso central mencionados antes, hay literatura extensa en la técnica que describe los efectos de inhibidores de PDE sobre varias respuestas autoinmunes y celulares inflamatorias, que además de aumento de

cAMP, incluyen inhibición de producción de superóxido, desgranulación, quimotaxis y liberación de factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) en eosinófilos, neutrófilos y monocitos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias. (Ver: Schett, G. y otros, *Apremilast: A novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune y Inflammatory Diseases*, Ther. Adv. Musculoskeletal Dis. 2010; 2(5):271-278). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de úlceras orales asociadas con enfermedad de Behcet. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de dolor asociado con artritis (Ver: Hess, A. y otros, *Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system*, PNAS, vol. 108, no. 9, 3731-3736 (2011) o para el tratamiento de psoriasis o artritis psoriática (Ver: Schafer, P., *Apremilast mechanism of action y application to psoriasis y psoriatic arthritis*, Biochem. Pharmacol. (2012), 15;83(12):1583-90). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de espondilitis anquilosante [ver: Patan, E. y otros, *Efficacy y safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosin spondylitis*, Ann. Rheum. Dis. (14 de septiembre de 2010)]. Otras condiciones tratables por administración de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de vía respiratoria agudas y crónicas tales como, pero sin limitación a, asma, broncoconstricción

crónica o aguda, bronquitis crónica, bronquiectasis, obstrucción de vía respiratoria pequeña, enfisema, enfermedades de vías respiratorias obstructivas o inflamatorias, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés), COPD, pneumoconiosis, rinitis alérgica de temporada o rinitis alérgica perenne o sinusitis, y daño pulmonar agudo (ALI, por sus siglas en inglés).

Todavía en otra modalidad, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar artritis reumatoide, gota y fiebre, edema y dolor asociado con inflamación, trastornos relacionados con eosinófilo, dermatitis o eczema, urticaria, conjuntivitis, uveitis, psoriasis, enfermedad del intestino inflamatorio, sepsis, choque séptico, daño hepático, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, enfermedad de pérdida ósea e infección.

Todavía en otra modalidad, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar cáncer. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer cerebral (por ejemplo, meduloblastoma) (Ver: Schmidt, A. L., *BDNF y PDE4, but not GRPR, Regulate Viability of Human Medulloblastoma Cells*, J. Mol. Neuroscience (2010) 40:303-310). Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar melanoma (Ver: Marquette, A. y otros, *ERK y PDE4 cooperate to induce RAF isoform switching in melanoma*, Nature Structural & Molecular Biology, vol. 18, no. 5, 584-91, 2011). En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención

pueden ser útiles para tratar leucemia, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (Ver: Kim, D. H. y otros, *Type 4 Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase as a Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia*, Blood Journal of The American Society of Hematology, 1 de octubre de 1998, vol. 92, no. 7 2484-2494). En otras modalidades, los compuestos pueden ser útiles para tratar tumores cerebrales u oftalmológicos.

En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar diabetes o enfermedades asociadas con diabetes (Ver: Vollert, S. y otros, *The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast y roflumilast-N-oxide in db/db mice*, Diabetologia (2012) 55:2779-2788. Wouters, E. F. M. y otros, *Effect of the Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast on Glucose Metabolism in Patients with Treatment-Naïve, Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus*, Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism 2012, 97, 1720-1725). Otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, degeneración macular diabética, neuropatía diabética, obesidad, diabetes tipo 2 (diabetes dependiente de no insulina), síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, incontinencia urinaria (por ejemplo, sobreactividad de la vejiga), edema macular diabético, nefropatía y riesgos, síntomas o trastornos de salud relacionados. Como tales, los compuestos también se pueden usar para reducir grasa corporal o peso corporal de un individuo con sobrepeso u obeso.

En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de trastornos asociados con actividad endotelial mejorada, función de barrera endotelial impedida y/o neoangiogénesis mejorado, tal como choque séptico; angioedema, edema periférico, hidrocefalia comunicante o no comunicante, edema vascular, edema cerebral; patología de natriuresis reducida; enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, rinitis, artritis y enfermedades reumatoides y enfermedades autoinmunes; fallo renal o hepático agudo, disfunción hepática; psoriasis, enfermedad del intestino irritable (IBD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Crohn, y neoplasia benigna/maligna.

En ciertas otras modalidades, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades de la espina dorsal y/o sistema nervioso periférico, incluyendo daño a espina dorsal, edema de espina dorsal, tumores de espina dorsal, malformaciones vasculares o anormalidades de la espina dorsal, siringomielia e hidromielia.

En ciertas otras modalidades, los compuestos descritos en la presente además son útiles en la prevención y tratamiento de trastornos asociados con trombosis, embolia o trastornos isquémicos que incluyen, pero no se limitan a, infarto de tejido inducido por trombosis en enfermedad de arteria coronaria, en enfermedad cerebrovascular (incluyendo arteriosclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia

cerebral) y/o en enfermedad vascular periférica; angina estable e inestable, ataques isquémicos transitorios, embolia, aterosclerosis, infarto al miocardio, infarto cerebral, daño por reperfusión (cerebral/cardiaco), daño cerebral traumático, hemorragia subdural, epidural o subaracnoide, migraña, cefalea en racimos y por tensión, insuficiencia de placenta, trombosis después de procedimientos quirúrgicos, tales como bypass, angioplastia, colocación de injerto y reemplazo de válvula del corazón.

En ciertas otras modalidades, los compuestos descritos en la presente además son útiles para tratar condiciones y trastornos de dolor. Ejemplos de dichas condiciones y trastornos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor inflamatorio, hiperalgesia, hiperalgesia inflamatoria, migraña, dolor de cáncer, dolor osteoartrítico, dolor post-quirúrgico, dolor no inflamatorio, dolor neuropático, sub-categorías de dolor neuropático incluyendo síndromes de dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía sensorial de VIH, neuropatía secundaria a infiltración de tumor, neuropatía diabética dolorosa, dolor de miembro fantasma, neuralgia postherpética, dolor postmastectomía, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor neuropático central, dolor post-embolia central, dolor por esclerosis múltiple, dolor de enfermedad de Parkinson, y dolor por daño de espina dorsal.

En ciertas otras modalidades, los compuestos descritos en la presente además son útiles para tratar heridas (o promover curación de heridas), quemaduras, cicatrización y condiciones relacionadas.

En ciertas otras modalidades, los compuestos descritos en la presente además son útiles para tratar trastornos de daño neuronal (incluyendo daño ocular, retinopatía incluyendo edema macular diabético o degeneración macular del ojo, zumbido de oídos, daño y pérdida de oído, y edema cerebral).

En ciertas otras modalidades, los compuestos descritos en la presente además son útiles para tratar rechazo de trasplante, rechazo de aloinjerto, fallo renal y hepático, y síndrome de miembro fantasma.

Formulaciones

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. La administración oral puede involucrar tragar, de modo que el compuesto entra al tracto gastrointestinal, o se puede emplear administración bucal o sublingual, por lo que el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en músculo, o en un órgano interno. Medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados

para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores libres de aguja y técnicas de infusión.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también se pueden formular de modo que la administración tópicamente a la piel o mucosa (es decir, dérmica o transdérmica) conduce a absorción sistémica del compuesto. En otra modalidad, los compuestos de la invención también se pueden formular de modo que la administración intranasal o por inhalación conduce a absorción sistémica del compuesto. En otra modalidad, los compuestos de la invención se pueden formular de modo que la administración rectal o vaginal conduce a absorción sistémica del compuesto.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición; la ruta de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. De esta manera, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de alrededor de 0.01 mg a aproximadamente 100 mg por kilograma de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las condiciones indicadas antes. En una modalidad, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en una dosis o dosis divididas) es típicamente de alrededor de 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra modalidad, la dosis diaria total del compuesto de la invención es

de alrededor de 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra modalidad, de alrededor de 0.5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg compuesto de la invención por kg peso corporal). En una modalidad, la dosificación es de 0.01 a 10 mg/kg/día. En otra modalidad, la dosificación es de 0.1 a 1.0 mg/kg/día. Las composiciones de unidad de dosificación pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para hacer la dosis diaria. En muchas instancias, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no más de 4 veces). Múltiples dosis por día típicamente se pueden usar para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, las composiciones se pueden proveer en la forma de tabletas que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamente típicamente contiene de alrededor de 0.01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra modalidad, de alrededor de 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Intravenosamente, las dosis pueden variar de alrededor de 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante.

Sujetos adecuados de conformidad con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, canino, felino, bovino, caprino, equino, ovino, porcino, roedores, lagomorfos,

primates, y similares, y abarcan mamíferos en útero. En una modalidad, los humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa de desarrollo.

En otra modalidad, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las condiciones citadas en la presente.

Para el tratamiento de las condiciones referidas antes, los compuestos de la invención se pueden administrar como compuesto por sí mismos. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su solubilidad acuosa mayor relativa al compuesto origen.

En otra modalidad, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentada con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos, y se puede formular con el compuesto como una composición de unidad-dosis, por ejemplo, una tableta, que puede contener de 0.05% a 95% en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como portadores de fármaco dirigibles. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden estar presentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada, preferiblemente en la forma de una

composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis efectiva para el tratamiento destinado. Los compuestos y composiciones activos, por ejemplo, se pueden administrar oral, rectal, parenteral o tópicamente (por ejemplo, intranasal u oftálmica).

La administración oral de una forma de dosis sólida, por ejemplo, se puede presentar en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, cápsulas, pastillas o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra modalidad, la administración oral puede estar en una forma en polvo o gránulo. En otra modalidad, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de la presente invención se combinan ordinariamente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

En otra modalidad, la administración oral puede estar en una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender

adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsores, suspensores, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. “Administración parenteral” incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersores, humectantes y/o de suspensión e incluyen formulaciones de depósito.

En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. “Administración tópica” incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como vía parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, aspersores, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuyo los compuestos de esta invención son administrados por un dispositivo transdérmico, se logrará administración usando un parche de la reserva y tipo de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles,

hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, vendajes, espumas, películas, parches de piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración – ver, por ejemplo, Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

Formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, gotas de ojos en donde el compuesto de esta invención se disuelve o suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o aural puede estar en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, ajustada de pH, estéril. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicón), obleas, lentes y sistemas de partícula y vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un ácido poliacrílico entrelazado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, o metil celulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelan, se pueden incorporar junto con un conservador, tal como cloruro de

benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden entregar por iontoforesis.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención son entregados de manera conveniente en la forma de una solución o suspensión de un contenedor de aspersor de bomba que es apretado o bombeado por el paciente o como una presentación de aspersor en aerosol de un contenedor a presión o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en la forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un aspersor en aerosol de un contenedor a presión, bomba, aspersor, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir un rocío fino), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. Mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero varias alternativas se pueden usar según sea apropiado.

También se pueden usar otros materiales portadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas de la invención por cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como procedimientos de formulación y administración efectivos. Las consideraciones anteriores en cuanto a formulaciones y procedimientos de administración efectivos son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se discute en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington´s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y otros, Eds., "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbie y otros, Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3a ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias condiciones o estados de enfermedad. El compuesto(s) de la presente invención y otro agente(s) terapéutico se pueden administrar simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o en secuencia. Un agente terapéutico ejemplar puede ser, por ejemplo, un agonista receptor de glutamato metabotrópico.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos son administrados cercanamente lo suficiente en tiempo que la presencia de uno altera los efectos

biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar simultánea, concurrente o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea se puede llevar a cabo al mezclar los compuestos antes de administración o al administrar los compuestos en el mismo punto en tiempo, pero en diferentes sitios anatómicos o usando rutas de administración diferentes.

Las frases “administración concurrente”, “co-administración”, “administración simultánea” y “administrados simultáneamente” significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibido de PDE4 de la presente invención y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar en secuencia o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una forma de una dosificación. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas comprendiendo una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente aceptable; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Varios agentes farmacéuticamente activos se pueden seleccionar para usar en conjunto con los compuestos de la presente invención, dependiendo de la enfermedad, trastorno o condición a ser tratada. Agentes farmacéuticamente activos que se pueden usar

en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

(i) inhibidores de acetilcolinaesterasa, tales como clorhidrato de donepezil (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE), demarcario, Debio 9902 (también conocido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigil, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquin, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina, edrofonio (ENLON, TENSILON), e INM-176;

(ii) amiloide-β (o fragmentos del mismo), tal como $A\beta_{1-15}$ conjugado a epítopo de unión a HLA DR de charola (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106 y V-950;

(iii) anticuerpos a amiloide-β (o fragmentos de los mismos), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenoso (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, y aquellos descritos en las publicaciones de patente internacionales Nos. WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las publicaciones de patente de E.U.A. Nos. US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las

publicaciones de patente europea Nos. EP0994728 y 1257584, y en patente de E.U.A. No. 5,750,349;

(iv) agentes reductores o inhibidores amiloides (incluyendo aquellos que reducen producción, acumulación y fibrilización de amiloide) tales como dimebon, davunetida, eprodisato, leuprolida, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatin, anapsos, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrinin, bisnorcimserina (también conocida como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) y su *R*-enantiómero tarenflurbil (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sódico (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenaco sódico (VOLTAREN), diclofenaco potásico, sulindac (CLINORIL), sulfuro de sulindac, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno sódico (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima degradadora de insulina (también conocida como insulsina), el extracto de gingko biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIACTA), compuesto W [ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico], NGX-96992, neprilisina (también conocida como endopeptidasa neutral (NEP)), scillo-inositol (también conocido como scilitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoren, inhibidores de

BACE tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; moduladores de gamma secretasa tal como ELND-007; e inhibidores RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y aquellos descritos en la patente de E.U.A. No. 7,285,293, incluyendo PTI-777;

(v) agonistas receptores alfa-adrenérgicos, tales como guanfacina (INTUNIV, TENEX), clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metildopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (también conocida como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina, xilazina, modafinil (PROVIGIL), adrafinil y armodafinil (NUVIGIL);

(vi) agentes bloqueadores receptores beta-adrenérgicos (bloqueadores beta), tales como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propanolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORGARD), tartrato de metoprolol (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), atenolol (TENORMIN), butoxamina, y SR 59230A (Sanofi);

(vii) anticolinérgicos, tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benztropina (COGENTIN), trihexilfenidilo (ARTANO), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina

(NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL);

(viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoina sódica (PHENYTEK), fosfenitoina (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex sódico (DEPAKOTE), gapabentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topirimato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato sódico (DEPACON), 1-bencil-5-bromouracil, progabida, beclamida, zonisamida (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel y primidona (MYSOLINE);

(ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (LATUDA, también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (THORAZINE), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINE),

ramelteon, clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidon (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserin (LONASEN), y ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);

(x) bloqueadores de canal de calcio tales como lomerizina, ziconotida, nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperdipina, amlodipina (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipina (PLENDIL), nicardipina (CARDENE), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su nimodipina de compuesto origen (NIMOTOP), nisoldipina (SULAR), nitrendipina, lacidipina (LACIPIL, MOTENS), lercanidipina (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamil (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) y enecadin;

(xi) inhibidores de catecol *O*-metiltransferasa (COMT, por sus siglas en inglés), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona;

(xii) estimulanes del sistema nervioso central, tales como atomoxetina, reboxetina, yohimbina, cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (también conocido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexmetilfenidato (FOCALIN), anfetamina (sola o en combinación con otros estimulantes del CNS, por ejemplo, ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina y

sulfato de dextroanfetamina)), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXYN), lisdexanfetamina (VYVANSE) y benzfetamina (DIDREX);

(xiii) corticoesteroides, tales como prednisona (STERAPPRED, DELTASONE), prednisolona (PRELONE), acetato de predisolona (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), fosfato sódico de prednisolona (ORAPRED ODT), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPO-MEDROL), y succinato sódico de metilprednisolona (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);

(xiv) agonistas receptores de dopamina, tales como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), tergurida espergolida (PERMAX), piribedil (TRIVSATAL, TRASTAL), parmipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotan;

(xv) antagonistas receptores de dopamina, tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, risperidona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE), 7-hidroxiamoxapina, droperidol (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILIUM), L-741742, L-745870, racloprida, SB-277011A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566, y metoclopramida (REGLAN);

(xvi) inhibidores de reabsorción de dopamina tales como bupropion, safinamida, nomifensina maleato (MERITAL), vanoxerina

(también conocida como GBR-12909) y su éster de decanoato DBL-583 y amineptina;

(xvii) agonistas receptores de ácido gamma-amino-butírico (GABA, por sus siglas en inglés), tales como baclofen (LIORESAL, KEMSTRO), siclofen, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE), y clometiazol;

(xviii) antagonistas de histamina 3 (H3) tales como ciproxifan, tiprolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, *trans*-*N*-etil-3-fluoro-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-ciclobutano-carboxamida (PF-3654746 y aquellos descritos en las publicaciones de patente de E.U.A. Nos. US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; publicaciones de patente internacional Nos. WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431, y WO2007/088462; y patente de E.U.A. No. 7,115,600);

(xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero 1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido de proteína básica mielina sintética), dimetilfumarato, fingolimod (también conocido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (también conocido como ABR-215062 y SAIK-MS), ABT-874 (anticuerpo anti-IL-12 humano; Abbott), rituximab

(RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX) y natalizumab (TYSABRI);

(xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrone (NOVANTRONE), micofenolato mofetil (CELLCEPT), micofenolato sódico (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURINETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucil (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATIN, MYLINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL), y 4-(benciloxi)-5-[(5-undecil-*2H*-pirrol-2-ilideno)metil]-1H-1'*H*-2,2'-bipirrol (también conocido como PNU-156804);

(xxi) interferones, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) levodopa (o su éster metílico o etílico), solo o en combinación con un inhibidor de decarboxilasa de DOPA (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α-metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o *m*-hidroxibencilhidrazina);

(xxiii) antagonistas receptores de *N*-metil-D-asparatato (NMDA, por sus siglas en inglés), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, cetamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxan, dextrometorfan, dextrorfan, traxoprodil, CP-283097, himantano, indantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos Lilly), metadona (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina,

tianeptina (STABLON), dizoclipina (también conocida como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERES0TAT), gavestinel y remacimida;

(xxiv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO, por sus siglas en inglés), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-deprenyl, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);

(xxv) agonistas receptores muscarínicos (en particular subtipo M1), tales como cevimelina, levetiracetam, cloruro de betanocol (DUVOID, URECHOLINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), bencenosulfonato de furtretonio, *p*-toluenosulfonato de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals), y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(xxvi) fármacos neuroprotectores tales como bosutinib, condoliasa, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprima, riluzol, *N*-hidroxi-1,2,4,9-tetrahidro-3*H*-carbazol-3-imina,

desmoteplasa, anatibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos Allon Therapeutics), neurostrol, perampanel, isproniclina, bis(4-β-D-glucopiranosiloxibencil)-2-β-D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilorhin B o DHB), formobactin, xaliproden (XAPRILA), lactacistin, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (también conocida como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (también conocido como SA-450 y Msc-1), factor estimulante de colonia de granulocitos (también conocido como AX-200), BAY-38-7271 (también conocido como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17-β-hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (también conocido como MC-1), microplasmina, S-18986, piclozotan, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamil-glicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), estilbazulenilo nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research), y zonampanel;

(xxvii) agonistas receptores nicotínicos, tales como epibatidina, bupropion, CP-601927, vareniclina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (también conocido como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (también

conocido como MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos Targacept), y RJR-2403;

(xxviii) inhibidores de reabsorción de norepinefrina (noradrenalina), tales como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropion (WELLBUTRIN) y radaxafina;

(xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE, por sus siglas en inglés), incluyendo pero sin limitación a, (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo, vinprocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y aquellos descritos en la patente de E.U.A. No. 6,235,742, (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA, por sus siglas en inglés), BAY 60-7550, y aquellos descritos en la patente de E.U.A. No. 6,174,884), (c) inhibidores de PDE3 (por ejemplo, anagrelida, cilostazol, mirinona, olprinona, parogrelil y pimobendan), (d) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, apremilast, ibudilastroflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofimilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPCIONALMENTE-6535), lirimifast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (también conocido como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818, o mesembrina), y (e) inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA,

REVATIO), tadalafil (CIALIS), vardenafil (LEVITRA, VIVANZA), udenafil, avanafil, dipiridamole (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, iodenafil, mirodenafil, DA-8159, y aquellos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083, y WO2007/122466), (f) inhibidores de PDE7; (g) inhibidores de PDE8; (h) inhibidores de PDE9 (por ejemplo, BAY 73-6691 (Bayer AG) y aquellos descritos en las publicaciones de patente de E.U.A. Nos. US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035, y USSN 12/118,062 (presentada el 9 de mayo de 2008)), (i) inhibidores de PDE10 tal como 2-({4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenoxi}-metil)quinolin-3(4*H*)-ona y SCH-1518291; y (j) inhibidores de PDE11;

(xxx) quinolinas, tales como quinina (incluyendo sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxicloroquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM) y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINA);

(xxxi) inhibidores de β-secretasa, tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854 (+)-fenserina tartrato (POSIPHEN), LSN-2434074 (también conocido como LY-2434074), KMI-754, SCH-745966, Ac-rER (N2-acetil-D-arginil-L-arginina), oxlistatin (también conocido como E64d), y CA074Me;

(xxxii) inhibidores y moduladores de γ-secretasa, tales como BMS-708163 (Avagacest), WO20060430064 (Merck), DSP8658

(Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-*N*-[(2*S*)-3-etil-1-hidroxipentan-2-il]bencenosulfonamida;

(xxxiii) antagonistas receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, *levo*-pindolol, BMY 7378, NAD-299- *S*-(-)-UH-301, NAN 190, lecozotan;

(xxxiv) agonistas receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina y zicronapina;

(xxxv) agonistas receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT_4), tal como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT_6), tales como A-964324, AVI-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metiotepina (también conocido como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (también conocido como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), y PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) inhibidores receptores de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipraina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN),

venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina, neuralstem y tesofensina;

(xxxviii) factores tróficos, tal como factor de crecimiento de nervios (NGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF, por sus siglas en inglés; ERSOFERMIN), neurotropin-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de glial (GDNF, por sus siglas en inglés), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm), y AIT-082 (NEOTROFIN);

(xxxix) inhibidores transportadores-1 de glicina tales como paliflutina, ORG-25935, JNJ-17305600 y ORG-26041;

(xl) moduladores receptores de glutamato del tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327, *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahidro-furan-3-il}propano-2-sulfonamida, y similares;

(xli) inhibidores de quinasa Janus (JAK, por sus siglas en inglés) tales como, pero sin limitación a, tofactinib, ruxolitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestaurtinib, pacritinib y TG101348.

La presente invención comprende además paquetes que son adecuados para usarse en realizar los métodos de tratamiento descritos antes. En una modalidad, el paquete contiene una primera

forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un contenedor para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la presente invención.

En otra modalidad, el paquete de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar por una variedad de métodos que son análogamente conocidos en la técnica. El esquema de reacción descrito más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares a aquellos expertos en la técnica, ilustran un método para preparar los compuestos. Otros, incluyendo modificaciones de los mismos, serán prontamente evidentes al experto en la técnica.

Los materiales de partida usados en la presente están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos de rutina conocidos en la técnica (tales como aquellos métodos descritos en libros de referencia estándar tales como el COMPENDUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)). Métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos más adelante.

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger productos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas interesadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales

como aquellos descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2006, que se incorporan a la presente por referencia.

Compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros o radioisótopos, se pueden preparar de conformidad con los esquemas de reacción discutidos más adelante en la presente. A menos que se indique lo contrario, los sustitutos en los Esquemas son definidos como antes. El aislamiento y purificación de los productos se logra por procedimientos estándar, que son conocidos a un experto en química.

Un experto en la técnica reconocerá que en algunos casos, los compuestos en el Esquema 1 serán generados como una mezcla de diaestereómeros y/o enantiómeros; estos se pueden separar en varias etapas del Esquema sintético usando técnicas convencionales o una combinación de dichas técnicas, tales como, pero sin limitación a, cristalización, cromatografía de fase normal, cromatografía de fase invertida y cromatografía quiral, para dar los enantiómeros individuales de la invención.

Se entenderá por un experto en la técnica que los varios símbolos, superíndices y subíndices usados en el Esquema, métodos

y ejemplos se usan para conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en donde se introducen en el Esquema, y no están destinados para corresponder necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones anexas. Los Esquemas son representativos de métodos útiles en sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben restringir el alcance de la invención en ninguna manera.

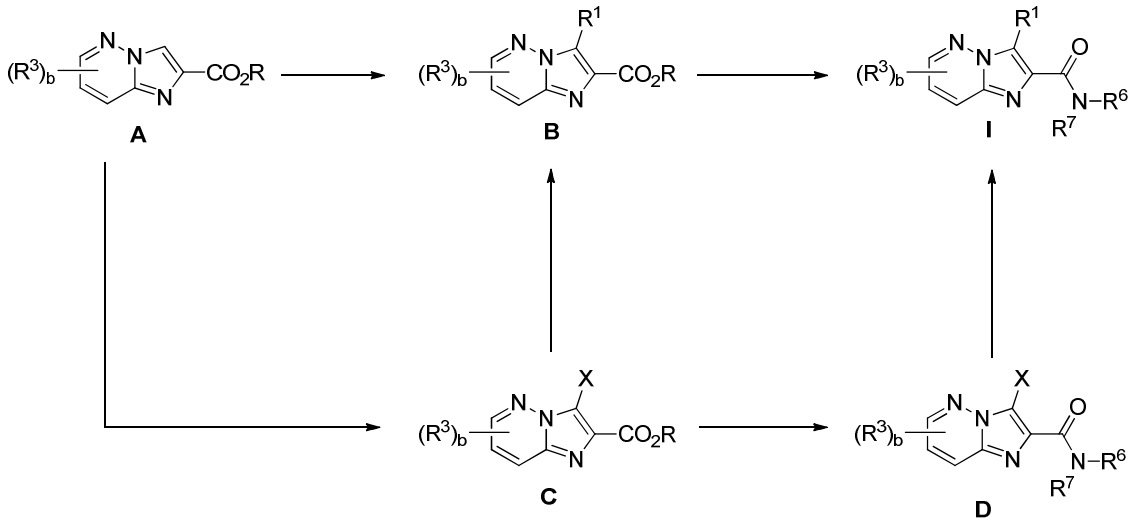
El Esquema 1 se refiere a la preparación sintética general de compuestos representados por Fórmula I. La preparación de compuestos representados por Fórmula A, en donde R = alquilo menor, han sido descritos previamente. Algunos ejemplos: *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1968**, *5(1)*, 35-39; *Il Farmaco – Ed. Sci.* **1977**, *36(6)*, 430-437; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2002**, *39*, 737-742. La instalación directa del sustituto R^1 para dar el compuesto de Fórmula B se puede lograr por reacciones de arilación de inserción de C-H/directas. Estas transformaciones se pueden llevar a cabo por tratamiento con un haluro de arilo apropiado, una fuente metálica (acetato de paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(10), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), yoduro de cobre), un ligando (trifenilfosfina, bi(adamant-1-il)(butil)fosfina, 1,10-fenantrolina) y una base (carbonato de potasio, carbonato de cesio, *ter*-butóxido de potasio) en un solvente apropiado usualmente calentado a temperaturas arriba de 50ºC (*RSC Advances* **2012**, *2(14)*, 5972-5975; *Organic Letters* **2012**, *14(7)*, 1688-1691; solicitud internacional de PCT 2011075643). Durante este paso, las porciones

$(R^3)_b$ y R^1 deben estar representadas por la misma porción según se desee en el producto final. Por ejemplo, en el compuesto del Ejemplo 1, b es 0, y R^1 es una porción de 4-clorofenilo. El intermediario de Fórmula B entonces se puede convertir a compuestos de Fórmula I a través de tratamiento del éster con la amina apropiada usando calor y un ácido de Lewis, tal como metóxido de magnesio o cloruro de calcio, en un solvente apropiado (ver *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 3879-3882). Durante este paso, las porciones R^6 y R^7 deben estar representadas por la misma porción según se desee en el producto final. Por ejemplo, en el Ejemplo 4, R^6 es ciclopropilo y R^7 es hidrógeno. Alternativamente, la conversión de éster de Fórmula B a la amida de Fórmula I se puede realizar a través de un proceso de dos pasos en donde el éster primero se hidroliza al ácido, vía tratamiento ácido o básico en agua o un co-solvente; el ácido se convierte posteriormente en la amida por tratamiento con la amina apropiada en presencia de un reactivo acoplador/deshidratante de amida tal como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, por sus siglas en inglés), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), etc., a temperaturas que varían de -20ºC a 100ºC para dar compuestos de Fórmula I. Durante cualquiera de estos pasos, la porción R^1 debe ser representada por la misma porción según se desee en el producto final. Por ejemplo, en el Ejemplo 1, R^1 debe estar representado por una porción de 4-clorofenilo.

Alternativamente, la halogenación del compuesto de Fórmula A por tratamiento con un reactivo de halógeno electrofílico tal como *N*-yodosuccinimida (NIS, por sus siglas en inglés), *N*-bromosuccinimida (NBS, por sus siglas en inglés), monocloruro de yodo (ICl), yodo (I_2), bromo (Br_2), etc., en un solvente inerte, opcionalmente catalizado con ácido, de temperatura ambiente a 100ºC, resulta en el compuesto de Fórmula C en donde X es representado por bromo o yodo. El compuesto de Fórmula C se puede convertir en un compuesto de Fórmula I en dos maneras. El primer método emplea una sustitución de la imidazopiridazina halogenada de Fórmula C vía una reacción Suzuki-Miyaura (*Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 412-443; *Accounts of Chemical Research* **2013**, *46*, 2626-2634): tratamiento con un alquilo, arilo o heteroarilo boronato apropiado en presencia de base, un catalizador de metal de transición [potencialmente acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0)], y un ligando quelatante de metal (en general a base de fosfina), en un solvente apropiado instala la porción R^1 apropiada y da Fórmula B. El compuesto de Fórmula B entonces se convierte al compuesto de Fórmula I como se describió previamente. En una segunda propuesta, el intermediario de Fórmula C se puede convertir a amida D por tratamiento del éster con la amina apropiada en presencia de calor y un ácido de Lewis, tal como metóxido de magnesio o cloruro de calcio. Alternativamente, la transformación del intermediario de Fórmula C al compuesto de Fórmula D se puede llevar a cabo en un proceso de dos pasos en donde el éster se

hidroliza a un ácido por tratamiento con agua básica o ácida en un co-solvente adecuado. El ácido resultante entonces se convierte en el compuesto de Fórmula D por tratamiento con la amina apropiada en presencia de un reactivo acoplador/deshidratante de amida tal como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), etc., a temperaturas que varían de -20ºC a 100ºC. El intermediario de Fórmula D entonces se puede transformar en el compuesto de Fórmula I a través de una reacción de Suzuki-Miyaura (*Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 412-443; *Accounts of Chemical Research* **2013**, *46*, 2626-2634): tratamiento con un boronato de alquilo, arilo o heteroarilo apropiado en presencia de una base, un catalizador de metal de transición [potencialmente acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)], y un ligando quelante de metal (en general a base de fosfina), en un solvente apropiado, instala la porción de R^1 requerida.

Esquema 1



Procedimientos Experimentales

Lo siguiente ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención se pueden preparar usando los métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

En general se llevaron a cabo ejemplos bajo atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular en casos en donde se emplearon reactivos o intermediarios sensibles a oxígeno o humedad. Por lo general, se usan solventes y reactivos comerciales sin más purificación. Se emplearon solventes anhidros donde sea apropiado, en general productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, solventes comerciales pasaron a través de columnas empacadas con tamices moleculares

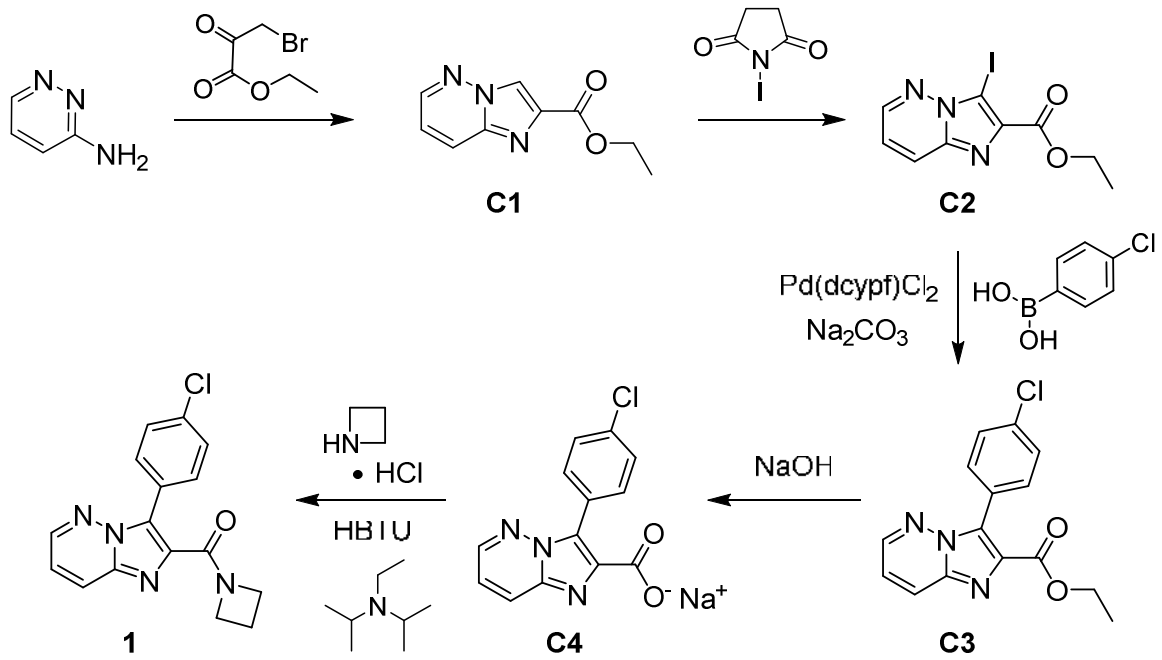
4Å, hasta que se logren los siguientes estándares QC para agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para muchas reacciones sensibles, se trataron más solventes con sodio metálico, hidrato de calcio o tamices moleculares, y se destilaron justo antes de usarse. En general los productos se secaron al vacío antes de llevarse a cabo a más reacciones o someterse para prueba biológica. Se reportan datos de espectrometría de masa de cromatografía líquida-espectrometría de masa (LCMS, por sus siglas en inglés), ionización química a presión atmosférica (APCI, por sus siglas en inglés) o instrumentación de cromatografía de gas-espectrometría de masa (GCMS, por sus siglas en inglés. Se expresan cambios químicos para datos de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) en pares por millón (ppm, δ) referenciados a picos residuales de los solventes deuterados empleados. En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar enantiómeros de ciertos compuestos de la invención (en algunos ejemplos, los enantiómeros separados son designados como ENT-1 y ENT-2, de acuerdo con el orden de elución). En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero se midió usando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un enantiómero con una rotación en la dirección del reloj se designó como el enantiómero (+) y un enantiómero con una rotación en

sentido contrario a las manecillas del reloj se designó como el enantiómero (-).

Reacciones que proceden a través de intermediarios detectables en general fueron seguidas por LCMS, y se dejaron proceder a conversión completa antes de la adición de reactivos posteriores. Para procedimientos de referencia de síntesis en otros Ejemplos o Métodos, las condiciones de reacción pueden variar (tiempo y temperatura de reacción). En general, se siguieron reacciones por cromatografía de capa delgada o espectrometría de masa, y se sometieron a elaboración cuyo sea apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, solventes y las relaciones de solvente usados por eluyentes/gradientes fueron elegidos para proveer R_fs o tiempos de retención apropiados.

Ejemplo 1

*Azetidin-1-il[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il]metanona (**1**)*



*Paso 1. Síntesis de imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo (**C1**).*

Una mezcla de piridazin-3-amina (20 g, 210 mmol) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (82 g, 420 mmol) en etanol (300 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de eliminar solvente vía destilación, el residuo fue absorbido en 2 M ácido clorhídrico (100 mL) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó a pH de aproximadamente 8 vía adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso y después se extrajo con cloroformo; esta capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Cromatografía de gel de sílice (Eluyente: 20% acetato de etilo

en éter de petróleo) dio el producto como un sólido café. Rendimiento: 8.0 g, 42 mmol, 20%. LCMS *m/z* 192.0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.39 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 7.12 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.48 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Paso 2. Síntesis de 3-yodoimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo (**C2**)*

Se agregó *N*-yodosuccinimida (24.6 g, 109 mmol) a una solución de **C1** (19 g, 99 mmol) en acetonitrilo (250 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Se introdujo *N*-yodosuccinimida adicional (1 equivalente después de cada 24 horas) y la agitación continuó durante 48 horas adicionales (72 horas globales), hasta que el consumo completo de material de partida fue indicado vía análisis de cromatografía de capa delgada. Después de eliminar solvente al vacío, el residuo fue absorbido en diclorometano y se lavó con 1M ácido clorhídrico y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida; cromatografía de gel de sílice (Eluyente: 20% acetato de etilo en éter de petróleo) dio el producto como un sólido blanco crudo. Rendimiento: 14.5 g, 45.7 mmol, 46%. LCMS *m/z* 318.0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (dd, *J*=4.3, 1.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Paso 3. Síntesis de 3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo (**C3**).*

Se agregó solución de carbonato de sodio acuoso (3 M, 8.4 mL, 25 mmol) a una mezcla de **C2** (2.00 g, 6.31 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (1.48 g, 9.46 mmol), y [1,1'-bis(diciclohexil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (382 mg, 0.505 mmol) en 1,4-dioxano (32 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante la noche, en donde se dividió entre acetato de etilo (150 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 150 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío. Purificación vía cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% acetato de etilo en heptano) dio el producto. Rendimiento: 1.25 g, 4.14 mol, 66%. LCMS *m/z* 302.0, 304.0 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (dd, *J*=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.50 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J*=9.3, 4.3 Hz, 1H), 4.42 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Paso 4. Síntesis de ácido 3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxílico, sal sódica (**C4**).*

Una solución de **C3** (1.75 g, 5.80 mmol) en metanol (25 mL) y tetrahidrofurano (25 mL) se agregó a una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 25 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se recolectó vía filtración y se lavó con agua fría (2 x 25 mL) para

proveer el producto como un sólido. Rendimiento: 1.50 g, 5.07 mmol, 87%. LCMS *m/z* 274.0, 276.0 $[M+H]^+$.

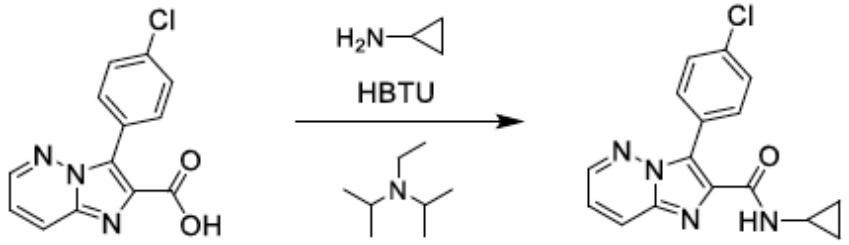
*Paso 5. Síntesis de azetidin-1-il[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*b*]-piridazin-2-il]metanona (**1**).*

El compuesto **C4** (1.40 g, 4.74 mmol) se combinó con hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU, 2.92 , 7.70 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.56 mL, 20.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (75 mL). Después de 2 minutos, se agregó clorhidrato de azetidina (957 mg, 10.2 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a 50ºC durante la noche. Después de eliminación de solvente al vacío, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% acetato de etilo en heptano) seguido por trituración con acetato de etilo (30 mL) a 50ºC; esta mezcla se enfrió a 0ºC y se filtró. El sólido recolectado se lavó con éter dietílico (50 mL) y con acetato de etilo frío (15 mL). La recristalización subsecuente de acetato de etilo dio el producto como un sólido blanco crudo. Rendimiento: 980 mg, 3.13 mmol, 66%. LCMS *m/z* 313.2, 315.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.75 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.48 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J*=9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 4.17-4.28 (m, 2H), 2.28-2.39 (m, 2H).

Ejemplo 2

3-(4-Clorofenil)-N-*ciclopropilimidazo[1,2*-b*]piridazina-2-carboxamida*

*(**2**)*



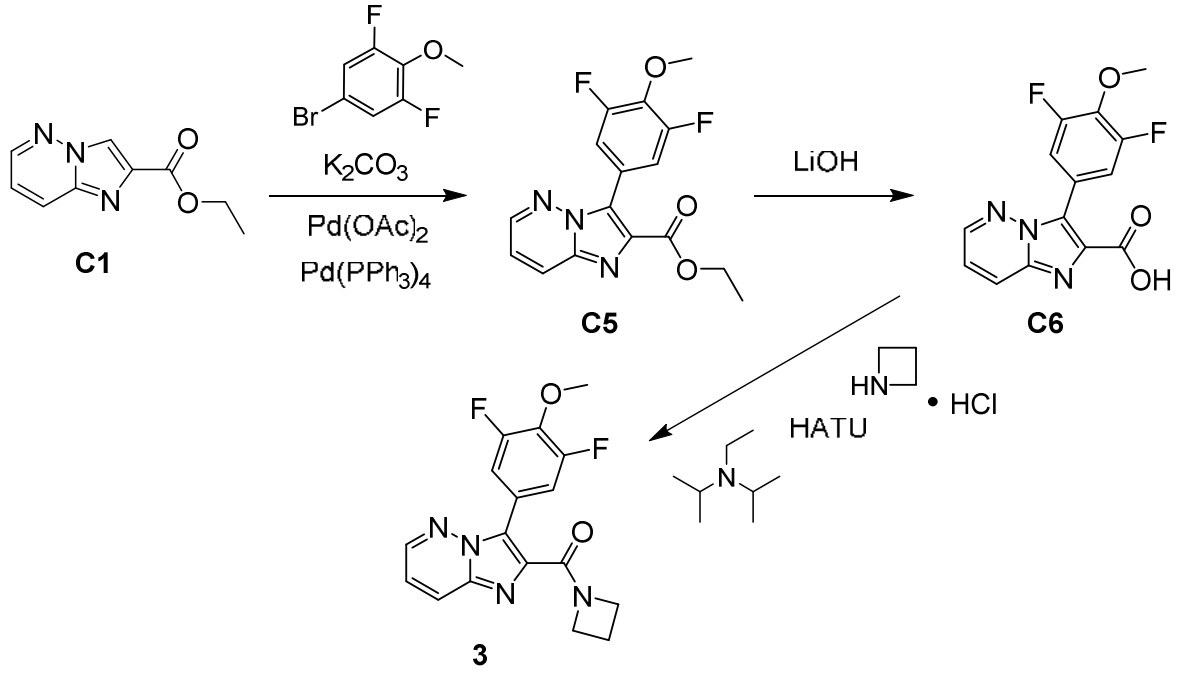
ácido correspondiente de **C4** **2**

Se agregó hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (97%, 3.21 g, 8.21 mmol) a una mezcla del ácido carboxílico de **C4** (preparado en la misma manera como **C4**, pero en este caso acidificado con ácido clorhídrico, para dar el ácido carboxílico en vez de la sal sódica) (1.50 g, 5.48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.86 mL, 16.4 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se introdujo ciclopropilamina (0.77 mL, 11 mmol), y continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% acetato de etilo en heptano). El sólido resultante se tituló con una mezcla 10:1 de éter dietílico y diclorometano, y se purificó posteriormente una vez más vía cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% acetato de etilo en heptano) para dar el producto como un sólido. Rendimiento: 1.39 g, 4.44 mmol, 81%. LCMS *m/z* 313.3, 315.2

$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CDC_3OD) δ 8.46 (dd, *J*=4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.48 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 2H), 0.62-0.68 (m, 2H).

Ejemplo 3

*Azetidin-1-il[3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il]metanona (**3**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo (**C5**)*

Una mezcla de **C1** (500 mg, 2.6 mmol), 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxibenceno (864 mg, 3.87 mmol), y carbonato de potasio (866 mg, 6.27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se desgasó con nitrógeno varias veces. Se agregó acetato de paladio(II) (50 mg, 0.22

mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg, 26 μmol), y la mezcla de reacción fue agitada a 110ºC durante la noche. Después de la adición de agua (50 mL), la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 30 mL); las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proveer el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 500 mg, 1.5 mmol, 58%. LCMS *m/z* 334.0 $[M+H]^+$.

*Paso 2. Síntesis de ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxílico (**C6**).*

A una solución de **C5** (500 mg, 1.5 mmol) en etanol (30 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (2 equivalentes) en agua (10 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, en donde se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se acidificó a un pH de 4 con ácido clorhídrico. Después de la extracción de la mezcla con diclorometano (3 x 30 mL), las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar el producto como un sólido amarillo, lo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 500 mg, cuantitativo. LCMS *m/z* 305.9 $[M+H]^+$.

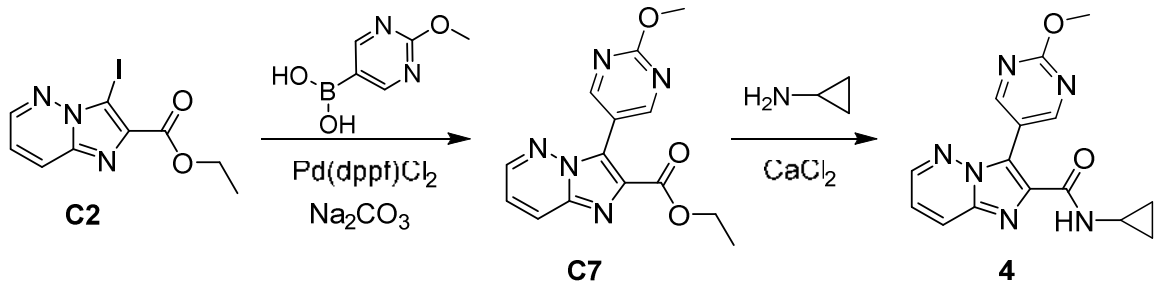
*Paso 3. Síntesis de azetidin-1-il[3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il]metanona (**3**).*

Una mezcla de **C6** (100 mg, 0.328 mmol), clorhidrato de azetidina (45 mg, 0.48 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-

azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 186 mg, 0.489 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (126 mg, 0.975 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC de fase invertida (Columna: Phenomenex Synergi C18, 4 μm; fase móvil A: 0.225% ácido fórmico en agua; fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 33% a 53% B) para proveer el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 35.7 mg, 0.104 mmol, 32%. LCMS *m/z* 344.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (br d, *J*=9.9 Hz, 2H), 3.79 (dd, *J*=9.4, 4.4 Hz, 1H), 4.46-4.53 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 4.01 (br s, 3H), 2.22-2.32 (m, 2H).

Ejemplo 4

*N-Ciclopropil-3-(2-metoxipirimidin-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**4**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-(2-metoxipirimidin-5-il)imidazo[1,2-*b*]-piridazina-2-carboxilato de etilo (**C7**).*

Se desgasó una mezcla de **C2** (1.8 g, 5.7 mmol), ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (1.3 g, 8.4 mmol), carbonato de sodio (1.8 g, 17 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL) varias veces con nitrógeno. Se agregó [1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (30 mg, 40 μmol), y la mezcla de reacción fue agitada a 110ºC durante la noche. Entonces se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación vía cromatografía sobre gel de sílice dio el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 800 mg, 2.7 mmol, 47%. LCMS *m/z* 299.7 $[M+H]^+$.

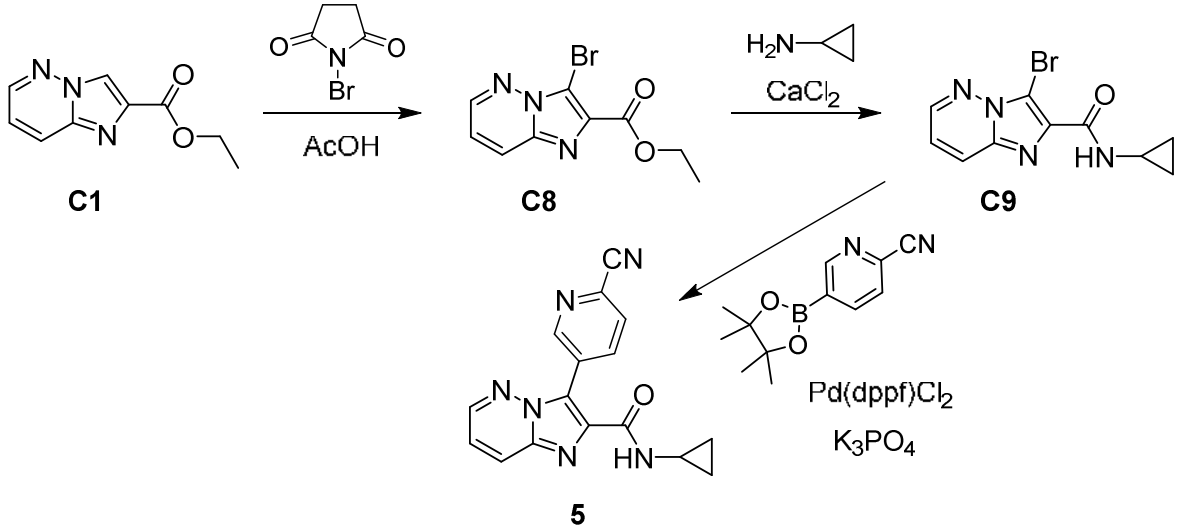
Paso 2. Síntesis de N*-ciclopropil-3-(2-metoxipirimidin-5-il)imidazo-[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**4**).*

Se agregó ciclopropilamina (5 mL, 70 mmol) a una mezcla de **C7** (800 mg, 2.7 mmol) y cloruro de calcio (200 mg, 1.8 mmol) en metanol (200 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 50ºC durante 5 horas, en donde se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación vía HPLC de fase invertida (Columna: Agella Venusil ASB C18, 5 μm; fase móvil A:

0.225% ácido fórmico en agua; fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 29% a 49% B) dio el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 430.3 mg, 1.39 mmol, 51%. LCMS *m/z* 311.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 2H), 8.40 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.3, 4.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 0.84-0.91 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H).

Ejemplo 5

*3-(6-Cianopiridin-3-il)-*N*-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**5**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo (**C8**).*

Se agregó *N*-bromosuccinimida (25.6 g, 144 mmol) a una solución de 0ºC de **C1** (25.0 g, 131 mmol) en diclorometano (250 mL). La mezcla de reacción se dejo calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, en donde la

reacción se extinguió con 10% solución de bisulfito de sodio acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La trituración con éter *ter*-butilo metílico y hexanos para dar una segunda carga de producto (6.46 g). Rendimiento combinado: 31.9 g, 118 mmol, 90%. LCMS *m/z* 270.0, 272.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.53 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.49 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Paso 2. Síntesis de 3-bromo-*N*-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**C9**).*

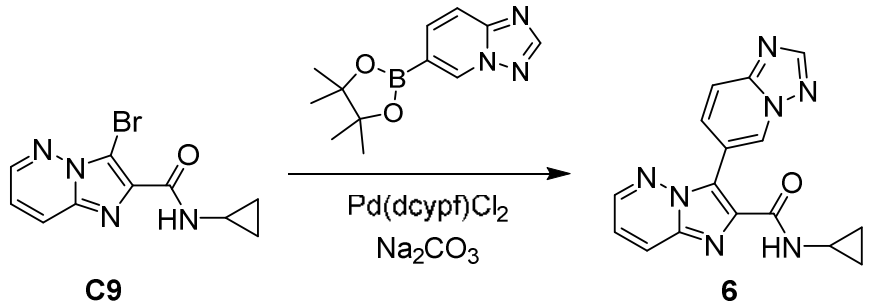
Una mezcla de **C8** (27.0 g, 100 mmol), ciclopropilamina (25.0 mL, 349 mmol) y cloruro de calcio (12.2 g, 110 mmol) en metanol (250 mL) se calentó a 50ºC durante 3 días, en donde se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre diclorometano y agua, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La trituración del residuo con éter dietílico y agua dio el producto como un sólido rosa. Rendimiento: 24.4 g, 86.8 mmol, 87%. LCMS *m/z* 281.0, 282.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.2, 4.4 Hz, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).

*Paso 3. Síntesis de 3-(6-cianopiridin-3-il)-*N*-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**5**).*

A una solución desgasada de **C9** (300 mg, 1.07 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (7 mL) y agua (2 mL) se agregó fosfato de potasio (80%, 849 mg, 3.20 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC, y después se trató con [1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II), complejo de diclorometano (97%, 53.9 mg, 64.0 μmol). Después de 2 minutos, se agregó 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo (319 mg, 1.39 mmol), y la mezcla de reacción se mantuvo a 80ºC durante la noche. Entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea; la almohadilla de filtro se enjuagó con acetato de etilo, y los filtrados combinados se lavaron con agua. Después la capa orgánica se había concentrado al vacío, el residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 50% a 100% acetato de etilo en heptano) para dar un sólido blanco (196 mg). Recristalización de metanol dio el producto como agujas incoloras. Rendimiento: 135 mg, 0.444 mmol, 41%. LCMS *m/z* 305.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 8.01 (dd, *J*=9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.2, 4.4 Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H).

Ejemplo 6

N-*Ciclopropil-3-({1,2,4}triazolo[1,5-*a*]imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**6**)*

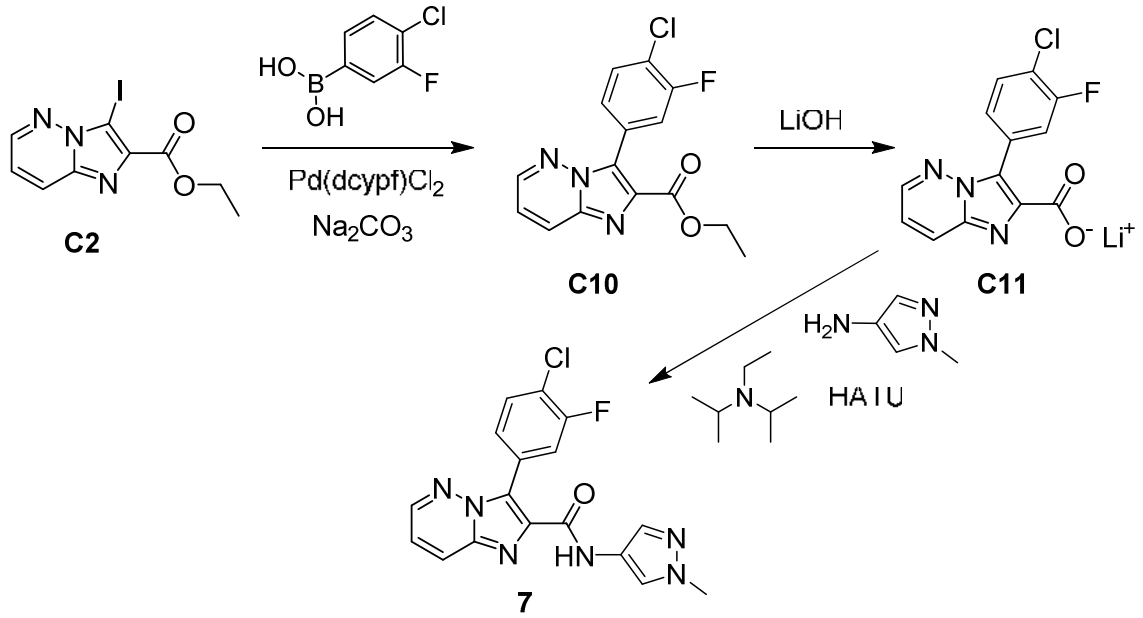


Se combinó el compuesto **C9** (1.90 g, 6.76 mmol) con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-piridina (1.82 g, 7.43 mmol), [1,1'-bi(diciclohexilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (51.4 mg, 68.0 μmol), y 1,4-dioxano (34 mL). Se agregó solución de carbonato de sodio acuoso (3 M, 9.0 mL, 27 mmol), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, después se calentó a 100ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sobrenadante se filtró de inmediato a través de una almohadilla de tierra diatomácea, enjuagando con 10% metanol en acetato de etilo. Se dividieron sólidos restantes entre solución de cloruro de sodio acuoso medio saturado (25 mL) y 10% metanol en acetato de etilo al agitar durante 5 minutos; esta mezcla también se filtró a través de tierra diatomácea. Los filtrados combinados se diluyeron con solución de cloruro de sodio acuoso (25 mL) y 10% metanol adicional en acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída tres veces con 10% metanol en

acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo fue adsorbido en tierra diatomácea (4 veces el peso del producto crudo) usando diclorometano y metanol, y sujeto a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 20% metanol en acetato de etilo). El material resultante (1.83 g) se mezcló con metanol (20 mL) y se calentó a 72ºC durante 20 minutos; después de enfriar, la mezcla se filtró y lavó con metanol para dar el producto con un sólido blanco crudo. Se descubrió que este material era cristalino vía difracción de rayos X de polvo. Rendimiento: 1.66 g, 5.20 mmol, 77%. LCMS *m/z* 320.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (dd, *J*=1.4, 1.3 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.61 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 7.44 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 0.64-0.70 (m, 4H).

Ejemplo 7

*3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**7**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo (C**10**).*

Se agregó solución de carbonato de sodio acuoso (3 M, 8.8 mL, 26 mmol) a una mezcla de **C2** (2.10 g, 6.62 mmol), ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (1.73 g, 9.92 mmol) y [1,1'-bi(diciclohexil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (401 mg, 0.530 mmol) en 1,4-dioxano (34 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 85ºC durante la noche. Entonces se diluyó con agua (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío; purificación vía cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente:

5% a 100% acetato de etilo en heptano) dio el producto. Rendimiento: 1.50 g, 4.69 mmol, 71%. LCMS *m/z* 320.0, 322.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.11 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.22 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.44 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Paso 2. Síntesis de ácido 3-(4-cloro-3-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]-piridazina-2-carboxílico, sal de litio (**C11**).*

Una mezcla de **C10** (700 mg, 2.2 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (200 mg, 4.8 mmol) en metanol (100 mL) y agua (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar metanol, y el residuo se lavó con acetato de etilo. La recolección del sólido resultante vía filtración dio el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 700 mg, cuantitativo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=11 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=9.3, 4.3 Hz, 1H).

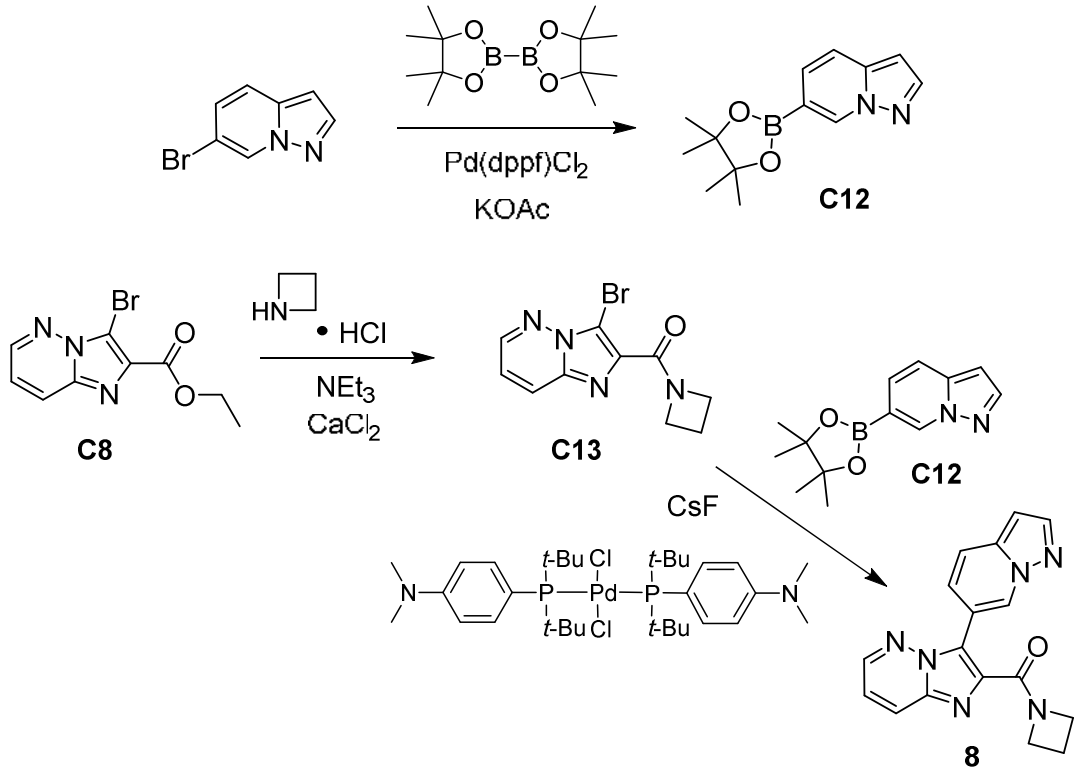
*Paso 3. Síntesis de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**7**).*

Una mezcla de **C11** (200 mg, 0.67 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (500 mg, 1.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (200 mg, 2.1 mmol), y la mezcla de

reacción se agitó a 35ºC durante 2 horas, en donde se diluyó con agua y se filtró. El sólido recolectado se lavó con acetato de etilo y metanol para proveer el producto como un sólido rosa. Rendimiento: 130 mg, 0.351 mmol, 52%. LCMS *m/z* 393.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.64 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.3, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=9.3, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 8

*Azetidin-1-il[3-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il]metanona (**8**)*



*Paso 1. Síntesis de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazolo[1,5-*a*]piridina (C**12**).*

Una mezcla de 6-bromopirazolo[1,5-*a*]piridina (1.5 g, 7.6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2.03 g, 7.99 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.27 g, 0.37 mmol), y acetato de potasio (2.2 g, 22 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se desgasó durante 10 minutos, y después se calentó a 100ºC durante la noche. Después de la eliminación de solvente al vacío, el residuo se diluyó con diclorometano, se mezcló con tierra diatomácea (~5 g), y se concentró bajo presión reducida. Cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% acetato de etilo en heptano) dio el producto como un líquido verde. Rendimiento: 1.35 g, 5.53 mmol, 73%. GCMS *m/z* 244 [M+]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86-8.87 (m, 1H), 7.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=8.8, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J*=2.2, 0.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H).

*Paso 2. Síntesis de azetidin-1-il(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)-metanona (**C13**).*

Una mezcla de clorhidrato de azetidina (1.73 g, 18.5 mmol) y trietilamina (2.57 mL, 18.5 mmol) en metanol anhidro (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó compuesto **C8** (500 mg, 1.85 mmol) y cloruro de calcio (206 mg, 1.86 mmol), el recipiente de reacción se tapó apretadamente, y la mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante la noche. Después de eliminar

solvente al vacío, el residuo se dividió entre agua (25 mL) y diclorometano (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró bajo presión reducida; cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo) dio el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 357 mg, 1.27 mmol, 69%. LCMS *m/z* 281.0, 283.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.59-4.65 (m, 2H), 4.17-4.24 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 2H).

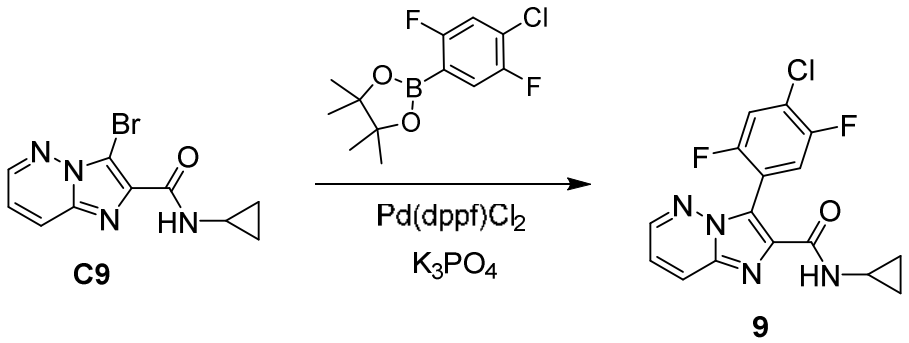
*Paso 3. Síntesis de azetidin-1-il[3-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il]metanona (**8**).*

Un frasco que contiene una solución de **C13** (1.06 g, 3.77 mmol) en tolueno (60 mL) fue evacuado al alto vacío y después se llenó con nitrógeno. Repitiendo la evacuación / relleno de nitrógeno después de cada adición, se agregó **C12** (2.84 g, 11.6 mmol), seguido por una solución de fluoruro de cesio (2.87 g, 18.9 mmol) en agua (18 mL), y una solución de bi[di-*ter*-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina]dicloropaladio(II) (335 mg, 0.473 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 23 horas, en donde se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Eluyentes: acetato de etilo, después 5% metanol en diclorometano). Este material se combinó con el producto de una reacción similar llevada a cabo en **C13** (200 mg, 0.71 mmol) y se purificó vía cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Princeton metanosulfonamida, 5 μm; fase

móvil: 4:1 dióxido de carbono / metanol). El material resultante se recristalizó de etanol para dar el producto como un sólido blanco. Se descubrió que este material es cristalino vía difracción de rayos X de polvo. Rendimiento: 540 mg, 1.7 mmol, 38%. LCMS *m/z* 319.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (br s, 1H), 8.40 (dd, *J*=4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*=9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, mitad de cuarteto AB, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, mitad de patrón ABX, *J*=9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.59-4.65 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H).

Ejemplo 9

*3-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-*N*-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (**9**)*



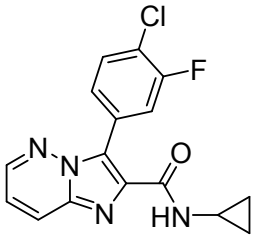
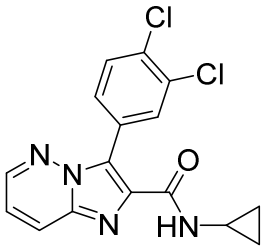
Se agregó fosfato de potasio (80%, 1.42 g, 5.35 mmol) a una solución desgasada de **C9** (500 mg, 1.78 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (20 mL) y agua (5 mL), y la mezcla se calentó a 80ºC. Se introdujo [1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (97%, 90.1 mg, 0.107 mmol), y después

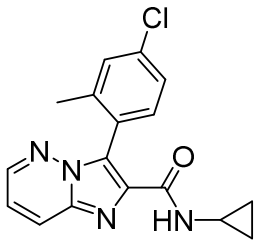
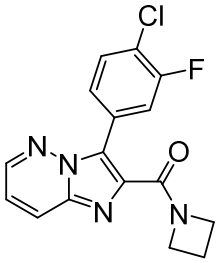
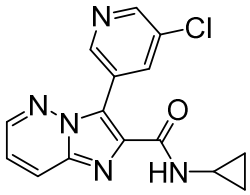
de 2 minutos, se agregó 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (635 mg, 2.31 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 80ºC durante la noche, en donde se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea. La almohadilla de filtro se enjuagó con acetato de etilo, y los filtrados combinados se lavaron con agua; la capa orgánica se concentró al vacío y se purificó vía cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 50% a 100% acetato de etilo en heptano). La recristalización de metanol dio el producto como un sólido blanco crudo. Rendimiento: 217 mg, 0.622 mmol, 35%. %. LCMS *m/z* 349.1, 351.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dd, *J*=4.4, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.6, 6.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H).

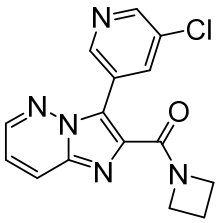
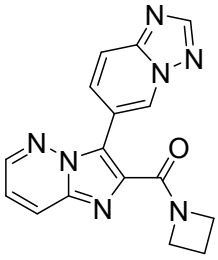
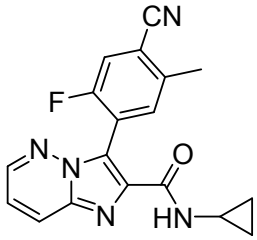
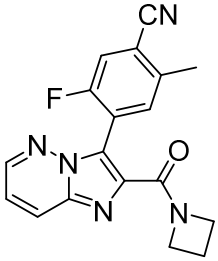
Usando la metodología descrita antes para los Ejemplos 1- 9, se sintetizaron los Ejemplos 10 – 25. Ver Tabla 1 para métodos específicos empleados, así como datos de caracterización para estos Ejemplos.

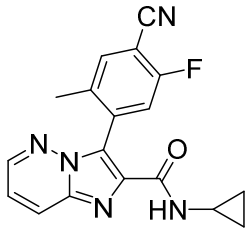
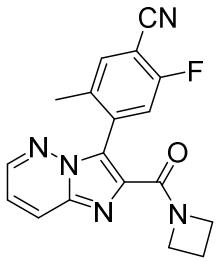
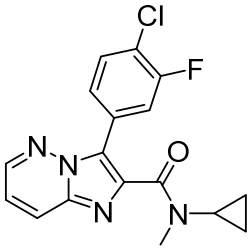
Tabla 1

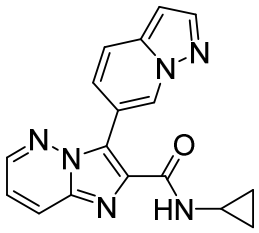
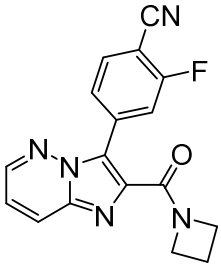
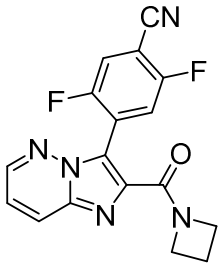
Método de preparación, estructura y datos psicoquímicos para los Ejemplos 10-25.

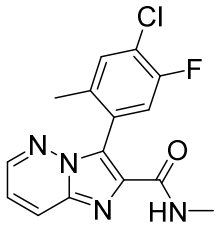
Número de Ejemplo	Método de Síntesis: Número de Ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); Espectro de masa, ion observado m/z $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masa m/z $[M+H]^+$ (a menos que se indique lo contrario)
10	Ejemplo 1; C11		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (dd, J=4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=9.3, 1.4 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.33 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 0.78-0.85 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H); 331.1, 333.1
11	Ejemplo 4[1]; C8		8.40 (dd, J=4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, mitad de patrón ABX, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.58 (d, mitad de cuarteto AB, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 0.83-0.90 (m, 2H), 0.64-0.71 (m, 2H); 346.9

12	Ejemplo 5; C9		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (dd, J=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.37 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 1H), 1.99-2.00 (m, 3H), 0.62-0.65 (m, 4H); 327.1, 329.1
13	Ejemplo 7; C11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=10.8, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.3, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (br dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.47-4.53 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 2H); 330.8
14	Ejemplo 4[2]; C1		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.62 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=2.1, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 0.63-0.70 (m, 4H), 313.9

15	Ejemplo 3; C1		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=2.4, 1.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.57-4.62 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 2H); 313.9
16	C1[3]		9.22 (br s, 1H), 8.40-8.44 (m, 2H), 7.98-8.07 (m, 2H), 7.86 (br d, J=9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.4, 4.3 Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 2H), 4.21-4.28 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 2H); 319.8
17	Ejemplo 4[4]; C1		2.55 minutos[5]; 336.2
18	Ejemplo 4[4]; C1		2.46 minutos[5]; 336.2

19	Ejemplo 2[6]; C1		2.52 minutos[5]; 336.1
20	Ejemplo 8[7]; C13		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (dd, J=4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=9.3, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=9.3, 4.5 Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.08 (s, 3H); 335.9
21	Ejemplo 7; C11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8.68 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=9 Hz, 1H), 7.87 (br d, J=11 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.3, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.99 y 2.80 (2 br s, total 3H), [0.31-0.42, 0.63-0.70 y 0.75-0.83 (3 m, total 4H)][8]; 345.1

22	Ejemplo 8; C9, C12		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (br s, 1H), 8.53 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=9.3, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.67-6.70 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.79-0.86 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H); 341.0 [M+Na$^+$]
23	Ejemplo 6[1]; C13		8.42 (dd, J=4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H); 322.2
24	Ejemplo 5; C13		8.41 (dd, J=4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H); 339.9

25	Ejemplo 5[9]; C8		2.64 minutos[10]; 319

1. In este caso, el catalizador usado para la reacción Suzuki fue diclorobi(triciclohexilfosfina)paladio(II).

2. El requisito 3-(5-cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo se sintetizó de **C1** y 3-bromo-5-cloropiridina, usando el método descrito para conversión de **C1** a **C5** en el Ejemplo 3. El compuesto **C1** se convirtió en azetidin-1-il(imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metanona usando el método descrito para transformación de **C8** a **C13** en el Ejemplo 8. Más elaboración al Ejemplo **16** se realizó usando la química descrita para conversión de **C1** a **C5** en el Ejemplo 3.

4. Reacción de **C1** con 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzonitrilo a temperatura elevada, en presencia de dímero de cloruro de alilpaladio y acetato de tetrabutilamonio, dio el 3-(4-ciano-2-fluoro-5-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo requerido.

5. Condiciones para HPLC analítico. Columna: Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; fase móvil A: 0.05% ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0.05% ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5.0% a 95% B, lineal sobre 4.0 minutos; velocidad de flujo: 2 mL/minuto.

6. Ácido 3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxílico se preparó de **C1** y 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo usando la química descrita en el pie de página 4, seguido por hidrólisis de éster con hidróxido de litio.

7. El derivado de boronato de arilo requerido fue preparado del bromuro de arilo correspondiente vía reacción con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano en presencia de [1,1'-bi(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y acetato de potasio.

8. Un espectro de ^{1}H NMR obtenido a temperatura elevada (80ºC) dio los siguientes datos: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8.66 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.23 (br d, *J*=9 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J*=11 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8, 8 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=9, 4 Hz, 1H), 2.88-3.02 (br s, 3H), 0.28-0.61 (br s, 4H).

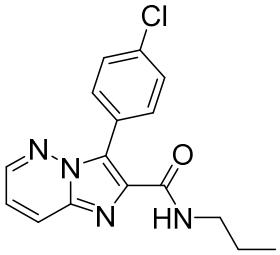
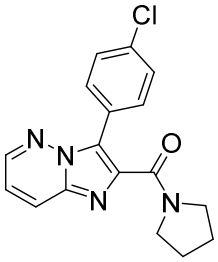
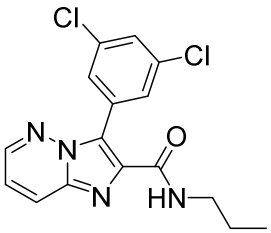
9. En este caso, el catalizador usado para la reacción Suzuki fue [1,1'-bis(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).

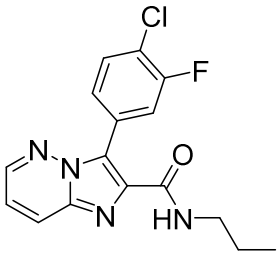
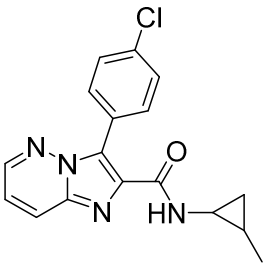
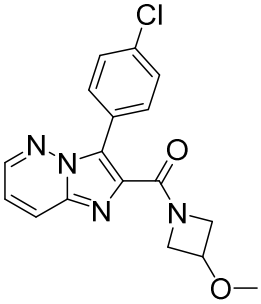
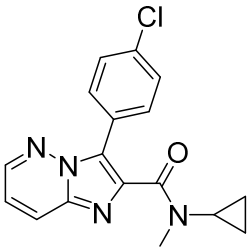
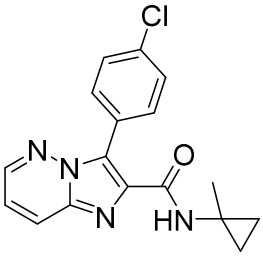
10. Condiciones para HPLC analítico. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 5 μm; fase móvil A: 0.0375% ácido trifluoroacético en agua; fase móvil B: 0.01875% ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Gradiente: 1% a 5% B en 0.6 minutos; 5% a 100% B en 3.4 minutos; velocidad de flujo: 0.8 mL/minuto.

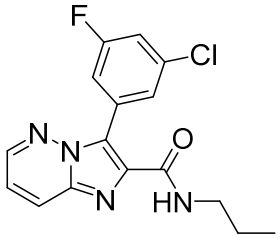
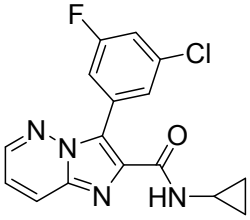
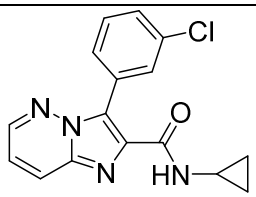
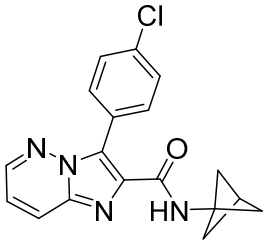
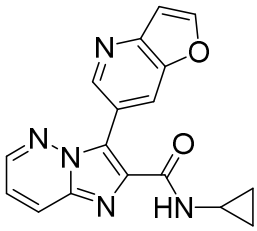
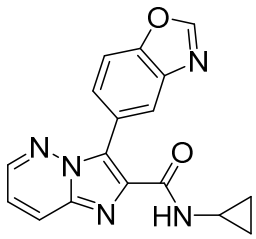
Tabla 2

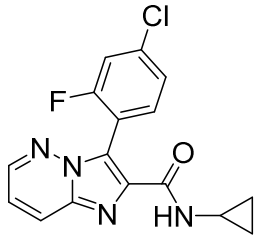
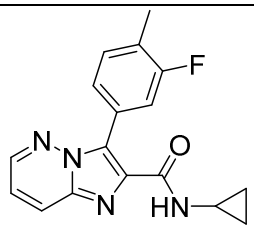
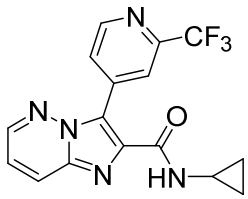
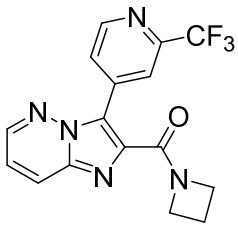
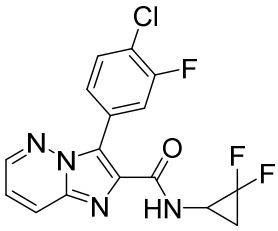
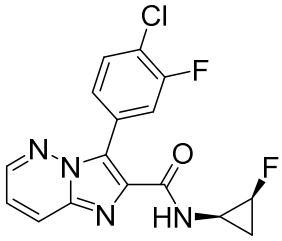
Ejemplos 26 – 104 se prepararon usando métodos análogos a aquellos empleados para Ejemplos 1 – 25, o vía metodología conocida a aquellos expertos en la técnica.

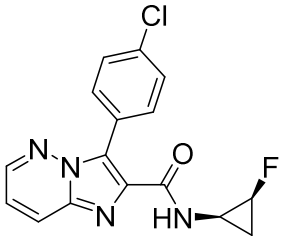
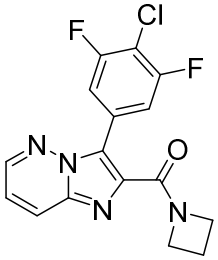
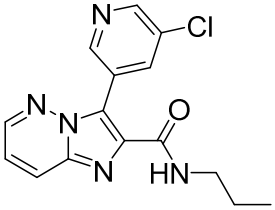
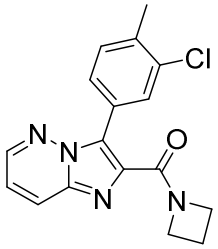
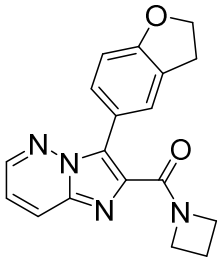
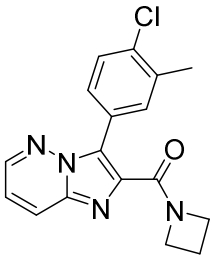
Datos de estructura y espectrometría de masa para Ejemplos 26 – 104.

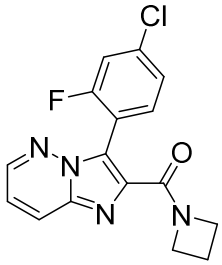
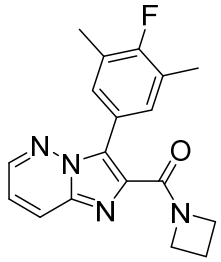
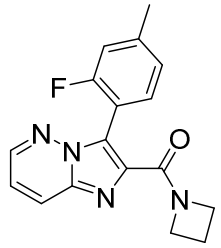
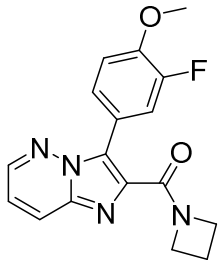
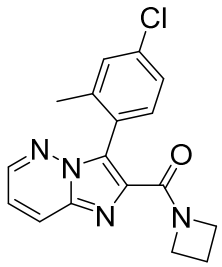
Número de Ejemplo	Estructura	Espectro de masa, ion observado m/z $[M+H]^+$, a menos que se indique lo contrario
26		314.9
27		326.9
28		348.8

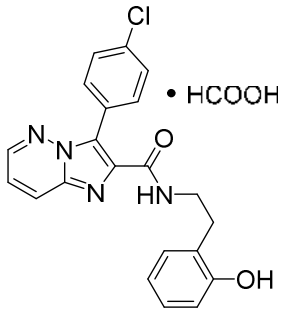
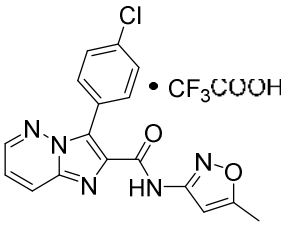
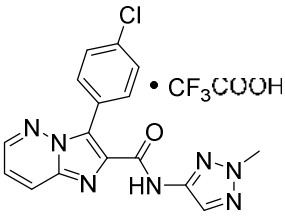
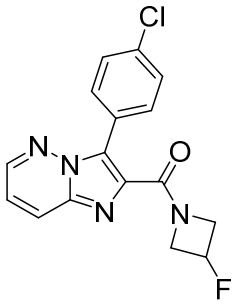
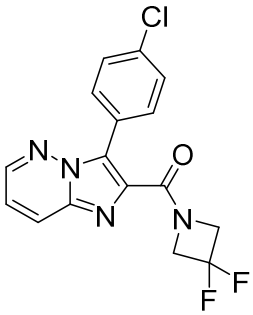
29		354.9 [M+Na$^+$]
30		326.9
31		343.1, 345.1
32		326.9
33		327.0

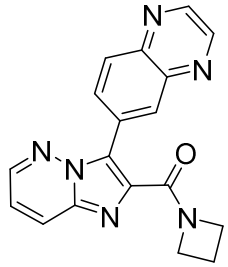
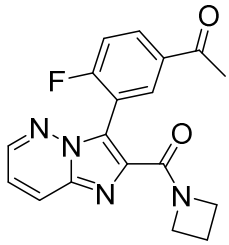
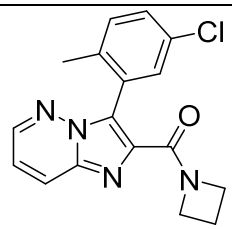
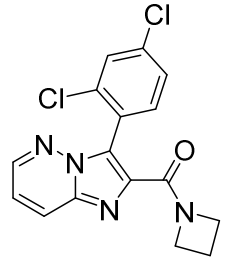
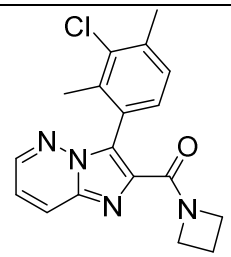
34		333.0
35		330.9
36		312.9
37		339.1
38		320.1
39		320.1

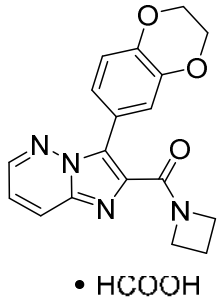
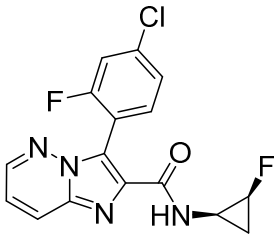
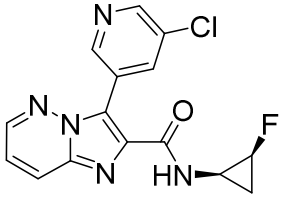
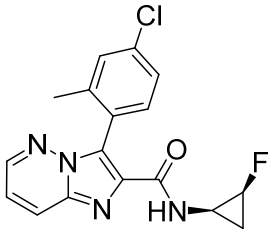
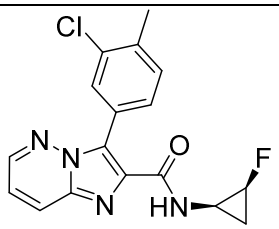
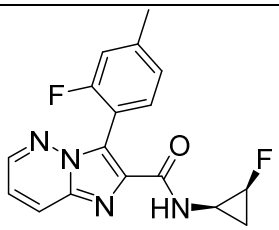
40		331.0, 333.1
41		311.1
42		347.9
43		347.9
44		367.0
45		349.1

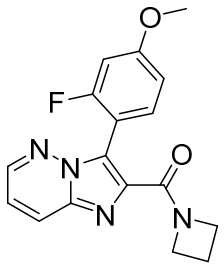
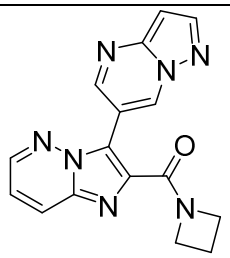
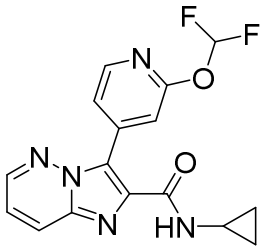
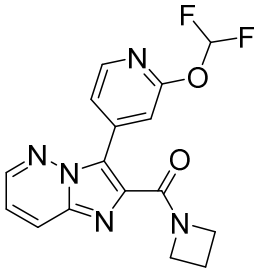
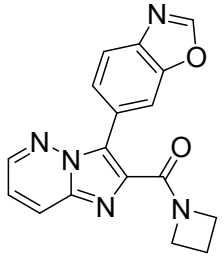
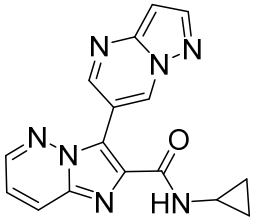
46		353.0 [M+Na$^+$]
47		348.9
48		315.9
49		327.1, 329.1
50		321.1
51		327.1, 329.0

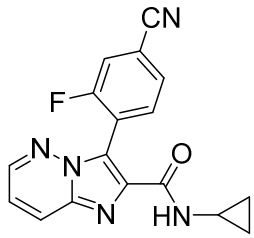
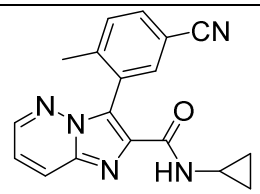
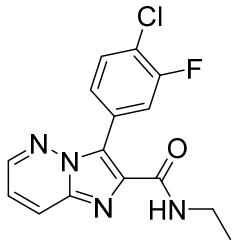
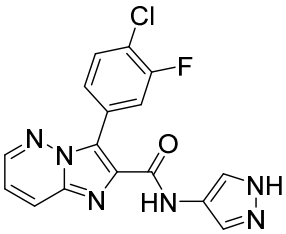
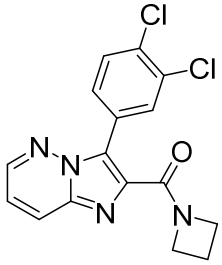
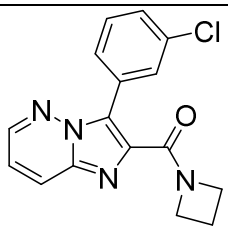
52		330.9
53		325.1
54		310.9
55		326.9
56		327.2

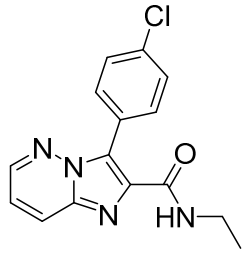
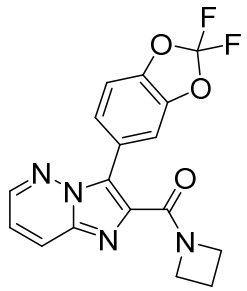
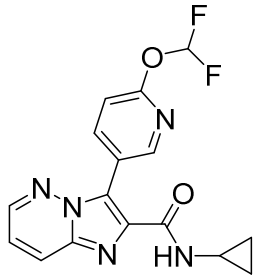
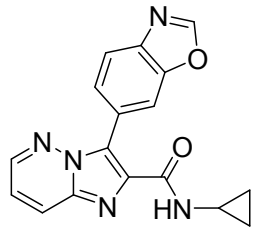
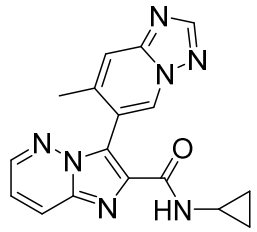
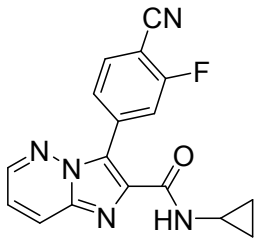
57		393
58		354
59		354
60		331.1, 333.1
61		349.0, 351.0

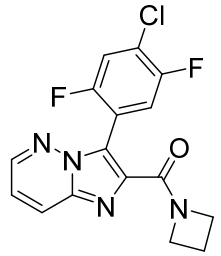
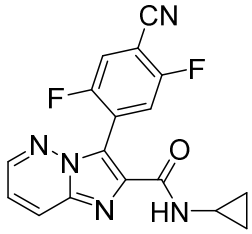
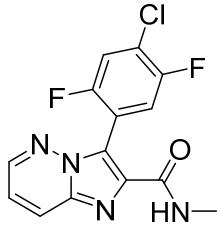
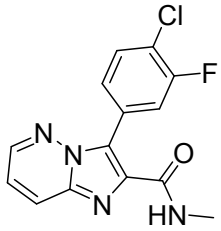
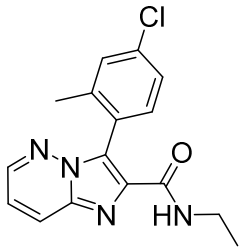
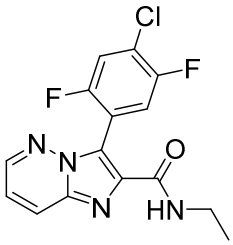
62	 • HCOOH	331
63	 • HCOOH	339
64		327
65		347
66	 • HCOOH	341

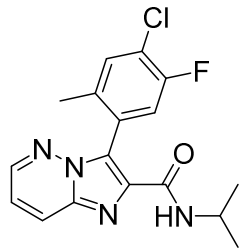
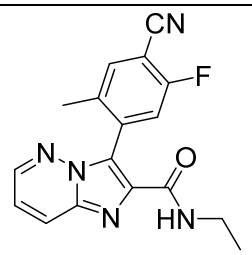
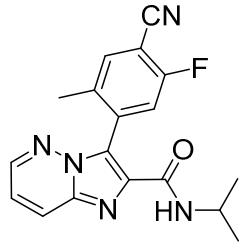
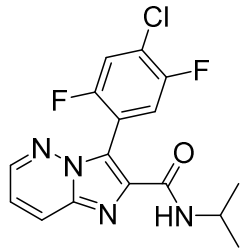
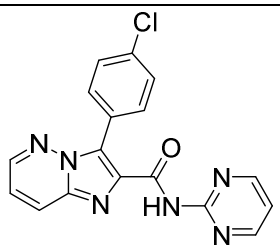
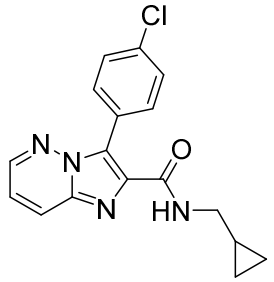
67		337
68		348.9
69		331.9
70		344.8
71		344.8
72		328.9

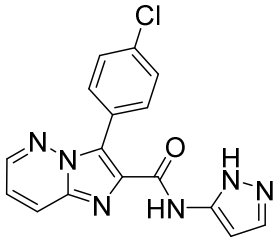
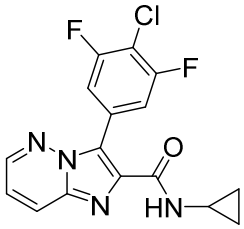
73		326.9
74		319.8
75		346.1
76		346.0
77		320.1
78		320.1

79		343.9 [M+Na$^+$]
80		318.2
81		319.0
82		357.1
83		346.9
84		312.9

85		300.8
86		359.1
87		346.1
88		320.1
89		333.9
90		322.2

91		349.2
92		340.1
93		323
94		305
95		315
96		337

97		347
98		324
99		338.1
100		351
101		350.9
102		348.9 [M+Na$^+$]

103		339.0
104		348.9

La afinidad de unión de PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D para los compuestos de la presente invención se determinó utilizando el siguiente ensayo(s) biológico:

Ensayos Biológicos

Se clonó la secuencia codificadora de PDE4A3 humano (aminoácidos 2 a 825 de la secuencia con número de acceso NP_001104779) en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) fabricado para incluir una etiqueta de afinidad N-terminal His6 y una etiqueta de afinidad c-terminal FLAG para ayudar en la purificación. El Bacmid recombinante se aisló y usó para transfectar células de insecto para generar una reserva viral. Para generar pasta celular para purificación, células de insecto se infectaron con la reserva de virus y células se cosecharon 72 horas después de

infección. Pasta celular de insecto se lisó y después de la centrifugación, el sobrenadante se unió a carga a Ni-NTA agarosa (GE Healthcare) y se eluyó con 250 mM imidazol. Este eluado se diluyó con regulador FLAG (50mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 5% Glicerol, 1 mM TCEP con inhibidores de proteasa) y carga unida a ant-FLAG M2 agarosa (Sigma) durante la noche a 4ºC. La agarosa se empacó en una columna, se lavó con regulador y eluyó con regulador que contiene eluado usando 250ug/ml Flag-péptido. Se analizaron fracciones usando SDS-PAGE tinción de azul Coomassie y se agruparon con base en pureza. Se cromatografiaron fracciones agrupadas en una columna S200 120ml (GE Healthcare) en 50mM Tris HCL pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% glicerol, 2mM TCEP con inhibidores de proteasa. Se analizaron fracciones de PDE4A3 por SDS-PAG tinción de azul Coomassie, se agruparon con base en pureza, dializaron contra 50mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 20% glicerol, 2mM TCEP, se congelaron y almacenaron a -80ºC.

La secuencia codificadora de PDE4B1 humano (aminoácidos 122 a 736 de la secuencia con número de acceso Q07343) con las mutaciones resultando en las sustituciones de aminoácido S134E, S654A, S659A y S661A se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) fabricado para incluir una etiqueta de afinidad N-terminal His6 para ayudar en purificación seguido por un sitio de corte de trombina. El Bacmid recombinante se aisló y usó para transfectar células de insecto para generar una reserva viral. Para generar pasta celular para purificación, las células de insecto

se infectaron con la reserva de virus y se cosecharon células 72 horas después de infección como se describió en Seeger, T. F. y otros, *Brain Research* 985 (2003) 113-126. Se lisó pasta celular de insecto y después de la centrifugación, el sobrenadante se cromatografió en Ni-NTA agarosa (Qiagen) como se describe en Seeger, T. F. y otros, *Brain Research* 985 (2003) 113-126. Ni-NTA agarosa eluyendo fracciones que contienen PDE4 se agruparon, diluyeron con Q regulador A (20 mM Tris HCl pH 8, 5% glicerol, 1 mM TCEP) para reducir NaCl a ~100 mM y se cargaron en una columna Source 15Q (GE Healthcare). Después de lavar con Q regulador A/10% regulador B a línea de base, PDE4D se eluyó con un gradiente de 10% a 60% de Regulador B (20 mM Tris HCl pH 8, 1 M NaCl, 5% glicerol, 1 mM TCEP). Se analizaron fracciones de PDE4D por SDS-PAGE tinción de azul Coomassie, se agruparon con base en pureza, se congelaron y almacenaron a -80ºC.

Secuencia codificadora de PDE4C1 humano (aminoácidos 2 a 712 de la secuencia con número de acceso NP_000914.2) se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) fabricado para incluir una etiqueta de afinidad N-terminal His6 y una etiqueta de afinidad c-terminal FLAG. El Bacmid recombinante se aisló y usó para transfectar células de insecto para generar una reserva viral. Para generar pasta celular para purificación, células de insecto se infectaron con la reserva de virus y se cosecharon células 72 horas después de infección. Se lisó pasta celular de insecto y después de la centrifugación, el sobrenadante se unió a carga a Ni-

NTA agarosa (GE Healthcare) y eluyó con 250 mM imidazol. Este eluado se diluyó con regulador FLAG (50mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 5% Glicerol, 1 mM TCEP con inhibidores de proteasa) y unidos a carga a ant-FLAG M2 agarosa (Sigma) durante la noche a 4ºC. La agarosa fue empaquetada en una columna, se lavó con regulador y eluyó con regulador que contiene eluado usando 205ug/ml péptido Flag. Se analizaron fracciones usando SDS-PAGE tinción de azul Coomassie y se agruparon con base en pureza. Se cromatografiaron fracciones agrupadas en una columna S200 120ml (GE Healthcare) en 50mM Tris HCL pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% glicerol, 2mM TCEP con inhibidores de proteasa. Se analizaron fracciones de PDE4C1 por SDS-PAGE tinción de azul Coomassie, se agruparon con base en pureza, se dializaron contra 50mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 20% glicerol, 2mM TCEP, se congelaron y almacenaron a -80ºC.

Una porción de la secuencia codificadora de PDE4D3 humano (aminoácidos 50 a 672 de la secuencia con número de acceso Q08499-2) se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) fabricado para incluir una etiqueta de afinidad C-terminal His6 para ayudar en purificación como se describe en Seeger, T. F. y otros, *Brain Research* 985 (2003) 113-126. El Bacmid recombinante se aisló y usó para transfectar células de insecto para generar una reserva viral. Para generar pasta celular para purificación, las células de insecto se infectaron y se cosecharon células 72 horas después de infección. Se lisó pasta celular de

insecto y después de la centrifugación, el sobrenadante se cromatografió en Ni-NTA agarosa (Qiagen) como se describe en Seeger, T. F. y otros, *Brain Research* 985 (2003) 113-126. Ni-NTA agarosa eluyendo fracciones que contienen PDE4 se agruparon, diluyeron con Q regulador A (20 mM Tris HCl pH 8, 4% glicerol, 100 mM NaCl, 1 mM TCEP, inhibidores de proteasa libres de EDTA (Roche)) para reducir NaCl a ~200 mM y se cargaron en una columna Q Sefarosa (GE Healthcare). Después de lavar con Q regulador A a línea de base, PDE4D se eluyó con un gradiente de 10% a 60% de Regulador B (50 mM Tris HCl pH 8, 1 M NaCl, 4% glicerol, 1 mM TCEP). Se analizaron fracciones de PDE4D por SDS-PAGE tinción de azul Coomassie, se agruparon con base en pureza, se congelaron y almacenaron a -80ºC.

Los ensayos de PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 y PDE4D3 usan la tecnología de Ensayo de proximidad de Scintilación (SPA, por sus siglas en inglés) para medir la inhibición de actividad enzimática de PDE4A1, PDE4B3, PDE4C1 y PDE4D3 recombinante humana por compuestos in vitro. Los ensayos de PDE4A1, PDE4B3, PDE4C1 y PDE4D3 se llevan en paralelo usando parámetros idénticos, excepto para la concentración de enzima (80 pM PDE4A3, 40 pM PDE4B3, 40 pM PDE4C1 y 10 pM PDE4D). Los ensayos se realizan en un formato de 384 pozos con 50uL regulador de ensayo (50mM TRIS pH 7.5; 1.3mM MgCl2; .01% Brij) conteniendo suficiente PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 y PDE4D para convertir ~20% de sustrato (1μM cAMP que consiste de 20nM 3H-cAMP + 980uM cAMP frío) y un rango de

inhibidores. Se incuban reacciones durante 30 minutos a 25ºC. La adición de 20uL de 8mg/ml perlas de SPA de silicato de itrio (Perkin Elmer) detiene la reacción. Se sellan las placas (TopSeal, Perkin Elmer) y las perlas se dejan reposar por 8 horas, después de lo cual se leen en el Trilux Microbeta durante la noche.

Tabla 3

Datos biológicos para Ejemplos 1 – 104

Número de Ejemplo	PDE4A FL humano; IC_{50} (nM)[b]	PDE4B FL humano; IC_{50} (nM)[b]	PDE4C FL humano; IC_{50} (nM)[b]	PDE4D FL humano; IC_{50} (nM)[b]	Nombre de IUPAC
1	38.6	35.5[c]	130	10300[c]	azetidin-1-il[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
2	10.7	17.7	27.9	4340[c]	3-(4-clorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
3	12.7	29.1	51.9	2410	azetidin-1-il[3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
4	187	380[c]	561	>27100[c]	N-ciclopropil-3-(2-metoxipirimidin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

5	40.2	89.5	208	>26600	3-(6-cianopiridin-3-il)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
6	64.4	49.3	326	4890[c]	N-ciclopropil-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
7	2.77	<1.89	2.35	34.5	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
8	20.0	41.3[c]	64.9	5440[c]	azetidin-1-il[3-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
9	3.83	10.5	40.9	1490	3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
10	1.51	3.80[c]	6.84	590[c]	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

11	ND	1.60	ND	334[c]	N-ciclopropil-3-(3,4-diclorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
12	14.4	35.8[c]	89.6	5220[c]	3-(4-cloro-2-metilfenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
13	5.13	4.63[c]	17.3	669[c]	azetidin-1-il[3-(4-cloro-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
14	73.7	79.1[c]	108	>8010[c]	3-(5-cloropiridin-3-il)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
15	264	252[c]	421	>23700[c]	azetidin-1-il[3-(5-cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
16	ND	552	ND	>27500	azetidin-1-il[3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona

17	89.9	175[c]	216	>18200[c]	3-(4-ciano-2-fluoro-5-metilfenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
18	55.0	150	147	8200	4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-5-fluoro-2-metilbenzonitrilo
19	16.9	13.6	98.4	645	3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
20	6.70	5.74[c]	74.8	490[c]	4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo
21	53.7	91.3[c]	170	>12300[c]	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
22	27.6	58.9	71.2	1890	N-ciclopropil-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

23	15.1	30.5	45.8	4130	4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo
24	5.04	19.1	59.7	>2150	4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2,5-difluorobenzonitrilo
25	38.6	140	150	4970	3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
26	85.5	114	111	3800[c]	3-(4-clorofenil)-N-propilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
27	742	609	768	5620[c]	[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il](pirrolidin-1-il)metanona
28	15.6	31.7	49.0	393[c]	3-(3,5-diclorofenil)-N-propilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
29	3.48	5.05	13.8	409[c]	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-propilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

30	11.6	55.0	24.5	4000[c]	3-(4-clorofenil)-N-(2-metilciclopropil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
31	2820	2670	5810	>26200	[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il](3-metoxiazetidin-1-il)metanona
32	1030	419[c]	469	>30000[c]	3-(4-clorofenil)-N-ciclopropil-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
33	58.6	53.6	127	2330	3-(4-clorofenil)-N-(1-metilciclopropil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
34	29.5	83.2[c]	47.0	2110[c]	3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-propilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
35	35.7	48.0	37.0	1220	3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
36	23.7	6.99	21.0	254	3-(3-clorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

37	127	75.3	161	2570	N-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
38	ND	268	ND	11200	N-ciclopropil-3-(furo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
39	14.8	26.5	67.8	3820[b]	3-(1,3-benzoxazol-5-il)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
40	19.6	65.3	58.1	9020	3-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
41	3.13	8.05	16.8	467	N-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
42	415	393[c]	357	>12200[c]	N-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

43	ND	270	ND	>16900	azetidin-1-il{3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il}metanona
44	ND	3.92	ND	320	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(2,2-difluorociclopropil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
45	2.91	1.97	11.7	159	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
46	15.2	12.3	39.3	971	3-(4-clorofenil)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
47	7.37	3.90[c]	23.9	334[c]	azetidin-1-il[3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
48	768	322	212	>7670	3-(5-cloropiridin-3-il)-N-propilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

49	4.16	13.3	19.0	535[b]	azetidin-1-il[3-(3-cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
50	28.1	116	235	3140	azetidin-1-il[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
51	ND	42.9	ND	2810	azetidin-1-il[3-(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
52	24.3	37.3	113	5510	azetidin-1-il[3-(4-cloro-2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
53	17.8	63.3	153	3110	azetidin-1-il[3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
54	103	107[c]	136	>20000[c]	azetidin-1-il[3-(2-fluoro-4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona

55	176	200	>1550	>20900[c]	azetidin-1-il[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
56	22.7	43.1[c]	84.5	3930[c]	azetidin-1-il[3-(4-cloro-2-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
57	ND	236	ND	>21800	3-(4-clorofenil)-N-[2-(2-hidroxifenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida, sal de formato
58	ND	43.3	ND	831	3-(4-clorofenil)-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
59	ND	58.5	ND	749	3-(4-clorofenil)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

60	269	196	287	>4930	[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il](3-fluoroazetidin-1-il)metanona
61	144	184	126	1930	[3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il](3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona
62	ND	275	ND	11000	azetidin-1-il[3-(quinoxalin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona, sal de formato
63	ND	17.7	ND	394	1-{3-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-4-fluorofenil}etanona, sal de formato
64	ND	24.2	ND	844	azetidin-1-il[3-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
65	ND	71.9	ND	3720	azetidin-1-il[3-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona

66	ND	41.0	ND	3390	azetidin-1-il[3-(3-cloro-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona, sal de formato
67	ND	59.8	ND	2260	azetidin-1-il[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona, sal de formato
68	10.6	35.4	25.1	2620	3-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
69	ND	116	ND	3330	3-(5-cloropiridin-3-il)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
70	36.4	31.0[c]	90.0	5760[c]	3-(4-cloro-2-metilfenil)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

71	<0.669	2.82	2.00	113	3-(3-cloro-4-metilfenil)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
72	ND	192	ND	6590	N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
73	165	495	1440	>24700	azetidin-1-il[3-(2-fluoro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
74	ND	225	ND	10500	azetidin-1-il[3-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
75	10.5	5.99[c]	24.9	104[c]	N-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

76	7.09	5.43[c]	22.2	94.5[c]	azetidin-1-il{3-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il}metanona
77	46.1	80.4[c]	186	>16600[c]	azetidin-1-il[3-(1,3-benzoxazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
78	ND	364	ND	6490	N-ciclopropil-3-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
79	48.8	190[c]	297	>25400[c]	3-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
80	ND	344	ND	>25400	3-(5-ciano-2-metilfenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
81	7.86	9.34[c]	25.8	853[c]	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-etilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

82	12.0	5.14	43.4	56.5	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
83	6.21	5.39	40.0	495	azetidin-1-il[3-(3,4-diclorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
84	16.7	7.84[c]	44.4	977[c]	azetidin-1-il[3-(3-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
85	25.6	87.3[c]	47.2	6700[c]	3-(4-clorofenil)-N-etilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
86	5.83	7.72	25.0	179	azetidin-1-il[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
87	240	173	397	6790	N-ciclopropil-3-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

88	45.0	39.2[c]	136	10400[c]	3-(1,3-benzoxazol-6-il)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
89	829	333	3760	>17200	N-ciclopropil-3-(7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
90	21.4	43.7	25.5	2620	3-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
91	12.6	36.9	80.0	2250	azetidin-1-il[3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metanona
92	5.52	21.0	42.5	>1440	3-(4-ciano-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
93	62.9	276	134	4110	3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

94	24.9	253	65.0	5380	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
95	ND	306	ND	14800	3-(4-cloro-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
96	4.58	33.2	29.2	908	3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-etilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
97	5.48	23.3	20.0	>1850	3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-N-(propan-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
98	26.6	62.7	107	3320	3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
99	19.8	36.2	138	1550	3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-N-(propan-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

100	ND	49.1	ND	766	3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-(propan-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
101	268[a]	861	1179[a]	>25900	3-(4-clorofenil)-N-(pirimidin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
102	59.9	103	76.0	5010	3-(4-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
103	62.7	249	203	1550	3-(4-clorofenil)-N-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
104	<0.488	1.59	4.69	145	3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida

a. Valores representan 1 determinación

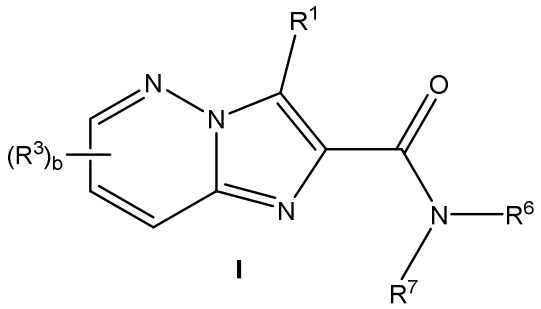
b. Valores representan el promedio geométrico de 2 – 9 determinaciones, a menos que se indique lo contrario.

c. Valor representa el promedio geométrico de ≥10 determinaciones

ND. Valor no determinado

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de Fórmula I:



I

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, hidroxi, -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, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ 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 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)-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 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, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C=(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$;

cuando están presentes, cada R^9 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C=(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$;

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

2.- 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 (4 a 10 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^2, en donde el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido se selecciona a partir del grupo que consiste de azetidinilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, octahidrobenzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidrooxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, benzoxazinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinililo, isocromilo, dihidro-1*H*-isoindolilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabiciclo-[3.1.0]hexanilo y 3-azabiciclo[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 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 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 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, imidazo-piridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, tienopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolo-piridinilo, 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, hidroxi, (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;

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 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 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

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 selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano,

hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$; y

cuando está presente, cada R^9 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $-SF_5$, 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, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C{=}(O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ y $-C(=O)-OR^4$.

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 (C_1-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 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$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 R^8.

13.- 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 $-(CH_2)_n$-(C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R^8.

14.- 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 $-(CH_2)_n$-(5 a 6 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 R^8.

15.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^8 independientemente se selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido y (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 tomados juntos con el nitrógeno al que se fijan forman un (4 a 6 miembros)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^9, 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 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 del grupo que consiste de halógeno, oxo, ciano, hidroxi, $(C_1$-$C_6)$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 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, hidroxi, $-SF_5$, nitro, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido y $(C_1$-$C_6)$alcoxi opcionalmente sustituido.

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.

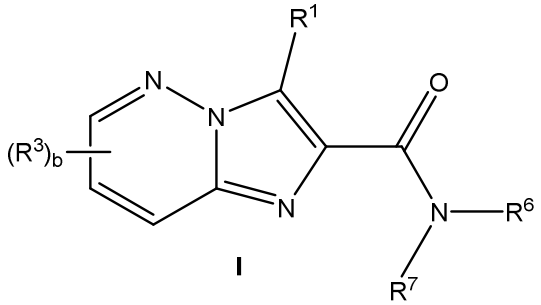
23.- 3-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde los sustitutos R^1, R^3, R^6, R^7 y b son como se define en la presente. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de tratamiento usando los compuestos, y métodos de preparar los compuestos.