

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 296**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2010 PCT/EP2010/066264**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11051342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2010 E 10768978 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2493889**

54 Título: **Derivados de imidazo[1,2-b]piridacina y su uso como inhibidores de PDE10**

30 Prioridad:

30.10.2009 EP 09174711

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.01.2018

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**PASTOR-FERNÁNDEZ, JOAQUIN;
BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ, MANUEL;
MACDONALD, GREGOR, JAMES;
CONDE-CEIDE, SUSANA;
DELGADO-GONZÁLEZ, ÓSCAR;
VANHOOF, GRETA, CONSTANTIA, PETER;
VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA;
MARTÍN-MARTÍN, MARÍA, LUZ;
ALONSO-DE DIEGO, SERGIO-ALVAR;
SWINNEY, KELLY, ANN;
LEYS, CARINA y
WEERTS, JOHAN, ERWIN, EDMOND**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 651 296 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazo[1,2-b]piridacina y su uso como inhibidores de PDE10

Campo de la invención

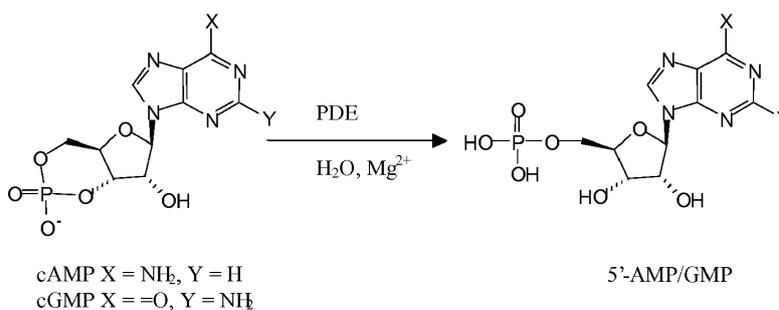
5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazo[1,2-b]piridacina que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos en los que está implicada la enzima PDE10. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos para preparar estos compuestos y composiciones, a estos compuestos y composiciones para el uso en la prevención o el tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicos, psiquiátricos y metabólicos.

10 Descripción de la invención

Antecedentes de la invención

15 Las fosfodiesterasas (PDEs) son una familia de enzimas codificadas por 21 genes y subdivididas en 11 familias distintas según las propiedades estructurales y funcionales. Estas enzimas inactivan metabólicamente segundos mensajeros intracelulares ampliamente presentes, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Estos dos mensajeros regulan una amplia variedad de procesos biológicos, incluyendo la producción y la acción de mediadores proinflamatorios, la función de canales iónicos, la contracción muscular, el aprendizaje, la diferenciación, la apoptosis, la lipogénesis, la glucogenolisis y la gluconeogénesis. Hacen esto mediante la activación de proteína cinasa A (PKA) y proteína cinasa G (PKG), que a su vez fosforilan una amplia variedad de sustratos incluyendo factores de transcripción y canales iónicos que regulan innumerables respuestas fisiológicas. En las neuronas, esto incluye la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP y la fosforilación posterior de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica así como en la diferenciación y la supervivencia neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la velocidad de biosíntesis por ciclasas y por la velocidad de degradación por PDEs. Las PDEs son hidrolasas que inactivan cAMP y cGMP mediante la hidrólisis catalítica del enlace éster 3', formando el 5'-monofosfato inactivo (Esquema A).

Esquema A



30 Basándose en la especificidad hacia el sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: i) las PDEs específicas de cAMP, que incluyen PDE4, 7 y 8; ii) las enzimas selectivas para cGMP PDE5 y 9; y iii) las PDEs de doble sustrato, PDE1, 2 y 3, así como PDE 10 y 11.

35 Por otra parte, las PDEs se expresan diferencialmente en todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Por lo tanto, las diferentes isozimas de PDE pueden representar diferentes funciones fisiológicas. Los compuestos que inhiban selectivamente familias o isozimas de PDE pueden presentar una actividad terapéutica particular, menos efectos secundarios, o ambos.

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

En el cerebro, se expresan intensamente ARNm y proteína de PDE10A en una mayoría de neuronas espinosas medianas (MSNs) estriatales. La distribución única de PDE10A en el cerebro, junto con su incremento de la caracterización farmacológica, indica un uso potencial de inhibidores de PDE10A para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia.

En los ganglios basales, las MSNs constituyen el mayor sitio para la recepción y la integración de la alimentación glutamatergica cortical y dopaminérgica mediocerebral, y forman rutas de salida clave que ayudan a discriminar y actúan sobre patrones cognitivos y motores relevantes e irrelevantes.

Las MSNs son neuronas de proyección GABAérgicas uniformemente distribuidas entre dos rutas distintas. Las MSNs estriatonigrales (en la ruta directa) expresan el receptor de dopamina D₁ y los neuropéptidos dinorfina y sustancia P; las MSNs estriatopálidas (en la ruta indirecta) expresan los receptores de dopamina D₂ y el neuropéptido encefalina. Los receptores de dopamina D₁ se acoplan positivamente a la producción de cAMP, mientras que los receptores de dopamina D₂ se acoplan negativamente a la producción de cAMP. Estas rutas afectan a la concentración de dopamina extracelular y modulan las respuestas motrices y conductuales.

Inhibidores de PDE10 y esquizofrenia

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

Basándose en estudios realizados sobre ratones con inactivación génica, los efectos de la inhibición de PDE10 sobre la expresión génica estriatal se han comparado con los efectos inducidos por un agonista de a D₁ y un agonista de D₂.

La esquizofrenia es una dolencia mental grave y crónica que afecta a aproximadamente 1% de la población. Los síntomas clínicos son evidentes relativamente temprano en la vida, surgiendo generalmente durante la adolescencia o la edad adulta temprana. Los síntomas de la esquizofrenia se dividen habitualmente en los descritos como positivos, incluyendo alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados, y los denominados negativos, que incluyen retraimiento social, disminución del afecto, escasez de habla e incapacidad para experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos sufren déficits cognitivos, tales como deterioro de la atención y la memoria. La etiología de la enfermedad todavía es desconocida, pero se ha establecido como hipótesis que las acciones aberrantes de neurotransmisores subyacen a los síntomas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es una de las consideradas más a menudo, que propone que la hiperactividad de la transmisión de dopamina es responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos.

La eficacia de los antipsicóticos actualmente comercializados se correlaciona con su capacidad para inhibir los receptores de dopamina D₂. La administración aguda y crónica de antipsicóticos tales como haloperidol tiene efectos característicos sobre la expresión génica estriatal. También se ha observado que la inhibición de PDE10A produce alteraciones en la expresión génica estriatal similares a las ejercidas por el haloperidol.

Antipsicóticos atípicos, tales como clozapina, olanzapina, risperidona y paliperidona, presentan un perfil inferior de efectos adversos extrapiramidales y discinesia tardía asociados con el bloqueo del receptor D₂ agudo y a largo plazo. Sin embargo, todavía existe una necesidad de desarrollar nuevos antipsicóticos con efectos secundarios inferiores y usando enfoques más allá del bloqueo del receptor de dopamina D₂.

Los datos in vivo sugieren que los inhibidores de PDE10 pueden producir catalepsia, pero a diferencia de lo observado con los antipsicóticos actuales, tales como haloperidol, atribuida a la activación de neuronas de la ruta tanto directa como indirecta en el cuerpo estriado.

Los inhibidores de PDE10 pueden poseer un perfil farmacológico similar al de los antipsicóticos atípicos, pero careciendo de los efectos secundarios no relacionados con la diana que a menudo se observan con los antipsicóticos disponibles actualmente. Aunque se observan efectos secundarios similares a EPS en dosis relativamente bajas, son relativamente suaves.

Puesto que los inhibidores de PDE10 se pueden usar para elevar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo neuronas que comprenden los ganglios basales, los inhibidores de PDE10 pueden ser útiles para tratar la esquizofrenia y, adicionalmente, una variedad de afecciones que implican los ganglios basales, tales como las afecciones descritas en la presente, por ejemplo, obesidad, diabetes no insulino dependiente, trastorno bipolar, trastornos obsesivo-compulsivo y dolor.

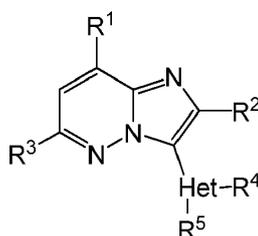
El documento WO 2004/087710 (Pharmacia and Upjohn Company) divulga *N*-(1-etilpropil)-7-(6-metoxi-2-metil-3-piridinil)-2,6-dimetil-pirrolo[1,2-*b*]piridacin-4-amina y 7-(6-metoxi-2-metil-3-piridinil)-2,6-dimetil-*N*-(1-metilpropil)-pirrolo[1,2-*b*]piridacin-4-amina como antagonistas del receptor de CRF, el documento WO 2006/102194 (Eli Lilly and Company) divulga imidazo[1,2-*b*]piridacinas que soportan un anillo aromático de 5 miembros en la posición 3 y un sustituyente alquilo lineal en la posición 8 como antagonistas del receptor de CRF1. El receptor de CRF se ha validado como una posible diana para la depresión, la ansiedad, los trastornos cerebrovasculares, el síndrome del intestino irritable y la insuficiencia cardíaca congestiva, pero no para la esquizofrenia.

Todavía siguen habiendo una necesidad de terapias antipsicóticas con un perfil farmacológico similar al de los antipsicóticos atípicos, con poca propensión a síntomas extrapiramidales.

5 El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que sean inhibidores de PDE10. Los presentes compuestos son compuestos potentes centralmente activos que presentan eficacia en modelos de estimulación del comportamiento preclínicos en los que antipsicóticos útiles clínicos conocidos presentan respuestas positivas similares, tal como en la inversión del estereotipo inducido por apomorfina y la hiperlocomoción inducida por fenciclidina (PCP) en roedores. Adicionalmente, compuestos representativos invierten los efectos de hipolocomoción ejercidos por SCH23390, un antagonistas del receptor D1. Así, los presentes compuestos pueden
10 actuar como agentes moduladores de dopamina, inhibiendo estados de hiperactividad dopaminérgica (D₂) e invirtiendo estados de hipoactividad dopaminérgica (D₂).

Descripción de la invención

La presente invención se refiere un compuestos que tienen actividad inhibidora de PDE10, teniendo dichos compuestos la Fórmula (I)



(I)

15 y las formas estereoisómeras de los mismos, en donde

R¹ se selecciona de piridinilo, morfolinilo y pirrolidinilo;

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

20 R³ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;

Het se selecciona de piridinilo y pirazolilo;

R⁴ se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; isobutilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; (2,2-difluorociclopropil)metilo; 2,2-difluoro-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; 2-metoxipropilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-isopropoxietilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; isopropoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; 25 ciclopropilmetoxi; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; (piridin-3-il)metilo; 2-(pirrolidin-1-il)etilo; isopropilamino; morfolin-4-ilo; pirrolidin-1-ilo; piperacin-1-ilo; (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; y (3S)-3-metoxipirrolidin-1-ilo;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

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

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

35 Adicionalmente, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para el uso como un medicamento.

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

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

Por otra parte, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la invención, caracterizado por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

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

Descripción detallada de la invención

- 10 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por the Chemical Abstracts Service (CAS) usando el software de Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name product versión 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006). En caso de formas tautómeras, se generaba el nombre de la forma tautómera representada de la estructura. Sin embargo, debe estar claro que la otra forma tautómera no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

- 15 El término "halógeno" o "halo", según se usa en la presente solo o como parte de otro grupo, se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose fluoro o cloro.

- 20 El término "alquilo C₀₋₄", "alquilo C₁₋₄" o "alquilo C₁₋₅", según se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene, a menos que se indique otra cosa, de 0 a 4, de 1 a 4 o de 1 a 5 átomos de carbono, que está ligado al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, 1-pentilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilpropilo y 3-metilbutilo.

- 25 El término "cicloalquilo C₃₋₈" según se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo a menos que se indique otra cosa, es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 30 El término "sujeto", según se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (p. ej. un gato, un perro, un primate o un ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

- 35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o farmacológica en un sistema tisular, un animal o un ser humano que esté siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio o la inversión de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se esté tratando.

- Según se usa en la presente, el término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 40 Según se usa en la presente, el término "tratamiento" está destinado a referirse a todos los procedimientos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada del avance de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

- 45 A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes heterocíclicos en R¹ tales como piridinilo pueden estar ligados al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono disponible del anillo. Así, por ejemplo, cuando Het es piridinilo, puede ser piridin-2-il, piridin-3-il o piridin-4-il, a menos que se especifique otra cosa.

- 50 Los sustituyentes cubiertos por el término Het pueden estar ligados al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo disponible del anillo según sea apropiado, si no se especifica otra cosa. Het, según se usa en la presente, está unido preferiblemente al sistema de anillos de imidazo[1,2-b]piridacina a través de cualquier átomo de carbono disponible del anillo. Cuando Het es piridina y R⁵ es metilo, el sustituyente R⁵ se sitúa en Het preferiblemente en posición meta o para con relación a la posición de ligación del núcleo de imidazo[1,2-b]piridacina.

- 55 En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

R¹ se selecciona de morfolinilo y piridinilo;

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

R³ se selecciona de hidrógeno, metilo y ciclopropilo; y

R⁴ se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2,2-difluoro-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metilpropoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperacina-1-ilo; y (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I)

R¹ se selecciona de morfolinilo y piridinilo;

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

R³ se selecciona de hidrógeno, metilo y ciclopropilo; y

R⁴ se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2,2-difluoro-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metilpropoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperacina-1-ilo; y (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

R¹ se selecciona de morfolinilo y piridinilo;

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

R³ se selecciona de hidrógeno, metilo y ciclopropilo; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Más preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

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

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

y R²-R⁵ son como se definen previamente;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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

R¹ es morfolin-4-ilo;

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

y R²-R⁵ son como se definen previamente;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En la realización más preferida, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) en el que

R¹ es morfolin-4-ilo;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno;

Het es piridin-3-ilo;

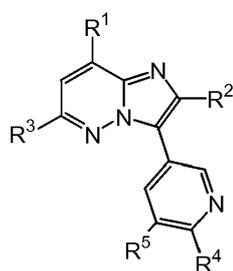
5 R⁴ es 2-metoxietilo; y

R⁵ es hidrógeno;

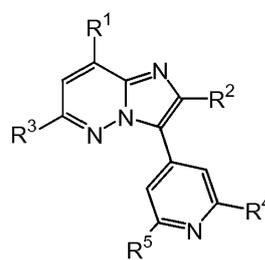
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10 Una realización adicional se refiere un compuestos según la Fórmula (I), en las que R³ es hidrógeno y el resto de las variables son como se definen previamente, y las formas esterequímicamente isómeras de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

15 En una realización adicional, la invención se refiere un compuestos según la Fórmula (I), que tienen la fórmula (I'-a) o (I'-b)



(I'-a)



(I'-b)

en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen previamente.

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

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

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

En una realización adicional, R³ es hidrógeno.

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

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

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

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

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

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

50 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I'-a) o (I'-b), en la que

R¹ es morfolin-4-ilo;

R² es metilo;

55 R³ es hidrógeno;

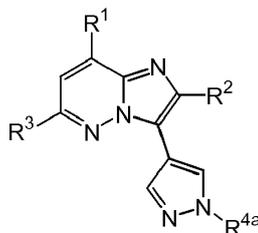
Het es piridin-3-ilo;

R⁴ es 2-metoxietilo; y

5

R⁵ es hidrógeno.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I'-c)



10

(I'-c)

en la que R¹, R², R³ son como se definen previamente, R^{4a} se selecciona del grupo hidrógeno; isobutilo; 2,2,2-trifluoroetilo; (2,2-difluorociclopropil)metilo; 2,2-difluoro-2-ciclopropiletilo; 2-metoxietilo; (2S)-2-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo y (piridin-3-il)metilo.

15

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

Compuestos particularmente preferidos se pueden seleccionar del grupo de:

20

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

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

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

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

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

25

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

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

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

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

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

30

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

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

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

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

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

35

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

- 3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 17),
- 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 18),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 19),
- 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 20),
- 5 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 21),
- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 22),
- 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 23),
- 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 24),
- 3-[6-(2-etoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 25),
- 10 3-[2-(2-metoxietil)-4-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 26),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 27),
- 3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 28),
- 3-[6-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 29),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperacinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 30),
- 15 2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 31),
- 2-metil-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 32),
- 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 33),
- 3-[6-[(3*R*)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 34),
- 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 35),
- 20 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 36),
- 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 37),
- 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 38),
- 2-metil-3-(6-metil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 39),
- 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 40),
- 25 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 41),
- 6-ciclopropil-3-[5-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 42),
- 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 43),
- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 44),

- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 45),
2-ciclopropil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 46),
3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 47),
3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 48),
5 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 49),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 50),
3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 51),
3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 52),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 53),
10 5-[2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridacin-3-il]- α,α -dimetil-2-piridinoetanol (compuesto 54),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 55),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 56),
3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 57),
6-ciclopropil-2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 58),
15 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 59),
3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 60),
3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 61),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 62),
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 63),
20 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 64),
3-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 65),
2-metil-3-[6-(1-metiletoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 66),
2-metil-3-[2-(1-metiletoxi)-4-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 67),
2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 68),
25 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 69),
2,6-dimetil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 70),
2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 71),
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 72),

- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 73),
- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 74),
- 2-ciclopropil-6-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 75),
- 2-metil-3-[6-[2-(1-metiletoxi)etil]-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 76),
- 5 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 77),
- 6-ciclopropil-2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 78),
- 2-ciclopropil-6-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 79),
- 2-ciclopropil-6-metil-8-(4-piridinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 80),
- 6-ciclopropil-2-metil-8-(4-piridinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 81),
- 10 8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 82),
- 3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 83),
- 2-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 84),
- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 85),
- 6-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 86),
- 15 2-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 87),
- 3-(6-etil-3-piridinil)-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 88),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 89),
- N*-(1-metiletil)-5-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridacin-3-il]-2-piridinamina (compuesto 90),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 91),
- 20 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(1-pirrolidinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 92),
- N*-(1-metiletil)-4-[2-metil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridacin-3-il]-2-piridinamina (compuesto 93),
- 6-ciclopropil-2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 94),
- 2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 95),
- 2,6-dimetil-3-[6-(1-piperacil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 96),
- 25 2-metil-3-[6-(1-piperacil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 97),
- 2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperacil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 98),
- 6-ciclopropil-2-metil-3-[6-(1-piperacil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 99),
- 2-ciclopropil-6-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperacil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 100),

- 2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(1-piperacilil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 101),
- 2-ciclopropil-3-[6-(1-piperacilil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 102),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(1-piperacilil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 103),
- 2-metil-3-[6-(2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 104),
- 5 2-metil-3-[2-(2-metilpropil)-4-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 105),
- 2-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 106),
- 6-ciclopropil-3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 107),
- 3-(6-etil-3-piridinil)-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 108),
- 3-(6-etil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 109),
- 10 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 110),
- 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 111),
- 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 112),
- 3-[6-[(3S)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 113),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 114),
- 15 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(3-piridinilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 115),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-(1*H*-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 116),
- 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 117),
- 3-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 118),
- 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 119),
- 20 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(1-metiletil)-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 120),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(1-metiletil)-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 121),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 122),
- 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 123),
- 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 124),
- 25 6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 125),
- 6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 126),
- 2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 127),
- 3-[1-(2-ciclopropil-2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 128),

- 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 129),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 130),
 3-[1-[(2*S*)-2-metoxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 131),
 2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 132),
 5 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 133),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 134),
 2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 135),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(1-pirrolidinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 136),
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 137),
 10 2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 138),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 139),
 2-metoxi-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 140),
 2-ciclopropil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 141),
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 142),
 15 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 143),
 8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 144),
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 145),
 6-cloro-2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 146),
 6-cloro-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 147),
 20 2-ciclopropil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 148), and
 3-[5-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 149),

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

- 25 Compuestos particulares más preferidos son los compuestos 1 a 38 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos particularmente preferidos incluyen

- hidrocloruro de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 1a),
 maleato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 1b),
 30 monohidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 1c),
 hidrocloruro de 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina (compuesto 21a),

- hidrocloruro de 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 45a),
- 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 48),
- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 50),
- 5 5-[2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridacin-3-il]- α,α -dimetil-2-piridinoetanol (compuesto 54),
- 3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 61),
- 2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 68),
- 2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 71),
- 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 72),
- 10 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 91),
- 3-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 118),
- 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 124),
- 6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 125),
- 2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 127),
- 15 3-[1-[(2*S*)-2-metoxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 131),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 133),
- 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 134),
- 2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 135),
- 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 142),
- 20 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 143),
- 6-cloro-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 147) y
- 2-ciclopropil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 148),
- y las formas estereoisómeras, the sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 25 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.
- 30 Se define que las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal por adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos según la Fórmula (I). Dichas sales se pueden obtener al tratar la forma de base de los compuestos según la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos halohídricos, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico,
- 35

ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico y ácido pámico.

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

Los compuestos según la Fórmula (I) que contienen protones ácidos también se pueden convertir en sus formas de sal de base atóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, p. ej. aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

15 A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas de ácido libre mediante el tratamiento con un ácido apropiado.

20 El término solvato comprende las formas por adición de disolvente así como las sales de las mismas, que son capaces de formar los compuestos de Fórmula (I). Ejemplos de estas formas por adición de disolvente son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

25 El término "formas estereoquímicamente isómeras" o "formas estereoisómeras", según se usa anteriormente en la presente, define todas las posibles formas isómeras que puedan poseer los compuestos de Fórmula (I). A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención también abarca cada una de las formas isómeras individuales de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociada con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1%, de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de Fórmula (I) es específica a modo de ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración bien *cis* o bien *trans*.

35 Siguiendo las convenciones de la nomenclatura del CAS, cuando están presentes en un compuesto dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando los descriptores relativos [*R**,*R**] o [*R**,*S**], donde *R** siempre se especifica como el centro de referencia y [*R**,*R**] indica centros con la misma quiralidad y [*R**,*S**] indica centro de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral de número más bajo en el compuesto tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, es estereodescriptor se especificaría como *S*-[*R**,*S**].

45 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, bien naturales o bien producidas sintéticamente, bien con abundancia natural o bien en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ³H, ¹¹C y ¹⁸F.

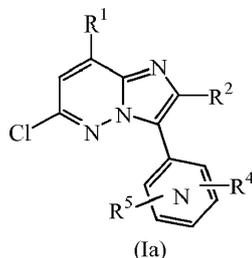
50 Preparación

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

55 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereoisómeras mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoisómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía de líquidos usando un fase estacionaria. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

A. Preparación de los compuestos finales

Un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, R^3 es hidrógeno y Het es piridinilo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Ia)



5

en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 40°C y 100°C.

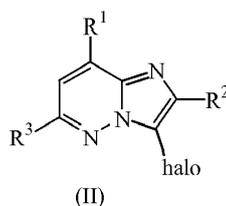
10

Un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, R^3 es metilo o ciclopropilo y Het es piridinilo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con un derivado de ácido borónico de Fórmula $R^3B(OH)_2$ en la que R^3 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua o tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

20

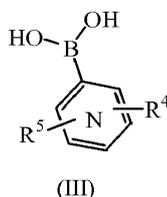
Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente y Het es piridinilo, también se pueden preparar al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (II)

25



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

30

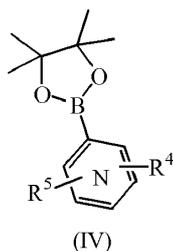


donde R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

35

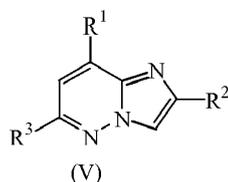
Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente y Het es piridinilo también se pueden preparar al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (II), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con un derivado de boronato de Fórmula (IV)

40

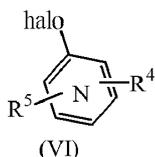


5 donde R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un periodo de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

10 Los compuestos de Fórmula (I), en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente y Het es piridinilo, también se pueden preparar al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (V)



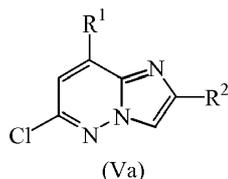
15 con una halopiridina de Fórmula (VI)



20 donde R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente y halo es bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como butildi-1-adamantilfosfina, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidina, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un periodo de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

25 Un compuesto de Fórmula (II), en la que R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente, excepto cuando simultáneamente R¹ sea morfolinilo o pirrolidinilo, R² sea trifluorometilo y R³ sea cloro y halo represente un bromo o yodo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V), en la que R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente, con *N*-bromo- o *N*-yodosuccinimida, en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido acético, bajo condiciones de reacción
30 adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 40°C.

Un compuesto de Fórmula (V), en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente y R³ es hidrógeno, también se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Va)

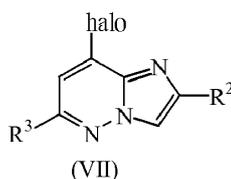


35 en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una
40 temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como

metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 40°C y 100°C.

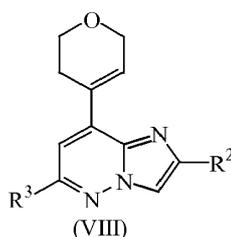
5 Un compuesto de Fórmula (V), en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente y R³ es metilo o ciclopropilo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Va), en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente, con un derivado de ácido borónico de Fórmula R³B(OH)₂ donde R³ es metilo o ciclopropilo en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) o acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua o tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

15 Un compuesto de Fórmula (V), en la que R¹ es piridinilo, R² es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo y R³ es cloro o trifluorometilo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII)



20 donde R² es como se describe anteriormente, R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro, bromo o yodo, con un derivado de ácido borónico de Fórmula R¹B(OH)₂, en la que R¹ es piridinilo o piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o alquilo C₁₋₄, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

25 Un compuesto de Fórmula (V), en la que R¹ es morfolinilo o pirrolidinilo, R² es como se describe anteriormente, R³ es cloro o trifluorometilo y R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII) donde R² es como se describe anteriormente, R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro, bromo o yodo con un compuesto de Fórmula R⁶R⁷NH en la que R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente, en un disolvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción. Los compuestos de referencia de Fórmula (V), en la que R¹ es tetrahidropirano, R² es como se define anteriormente y R³ es cloro o trifluorometilo, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII)



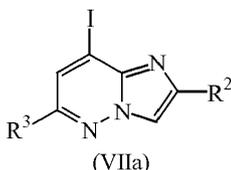
40 en la que R² es como se define anteriormente y R³ es cloro o trifluorometilo, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 40°C y 100°C.

50 Un compuesto de Fórmula (VIII), donde R² es como se define anteriormente y R³ es cloro o trifluorometilo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII), donde R² es como se define anteriormente, R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro, bromo o yodo, con éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2H-pirano-4-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo

calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

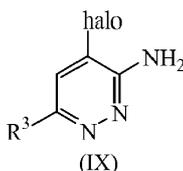
5 El éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico se puede obtener mediante procedimientos similares a los descritos en el documento WO 2004075846 A2 de Qiu, Y. y cols..

Un compuesto de Fórmula (VIIa)

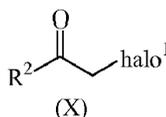


10 donde R² es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo y trifluorometilo y R³ es cloro o trifluorometilo, se puede preparar al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VII), en la que R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o cicloalquilo C₃₋₈, R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro o bromo, con yoduro sódico, en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido yodhídrico, en un disolvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien
15 bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

20 Un compuesto de Fórmula (VII) donde R² es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo y trifluorometilo, R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro o bromo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX)

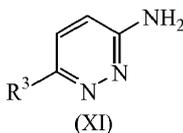


25 en la que R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro o bromo, con un compuesto de Fórmula (X)



30 en la que R² es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo y trifluorometilo y halo¹ representa cloro o bromo, bien puros o bien en un disolvente inerte adecuado, tal como etanol, isopropanol o 1,2-dimetoxietano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

35 Un compuesto de Fórmula (IX), donde R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa bromo, se puede preparar al hacer reaccionar una aminopiridacina de Fórmula (XI)



40 con bromo, en presencia de una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 25°C.

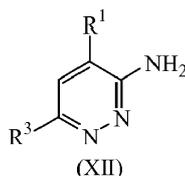
45 Un compuesto de Fórmula (IX), donde R³ es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro, se puede obtener a partir de una aminopiridacina de Fórmula (XI) mediante procedimientos similares a los descritos en el documento WO 2009077334 A1 de Dewdney, N. y cols.

Un compuesto de Fórmula (X), en la que R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo y trifluorometilo y halo representa cloro o bromo, se puede obtener comercialmente o se puede preparar mediante procedimientos similares a los descritos en Gaudry, M.; Marquet, A. Organic Syntheses. 1976, 55.

5 Un compuesto de Fórmula (XI) donde R^3 es cloro se puede obtener comercialmente.

Un compuesto de Fórmula (XI), donde R^3 es trifluorometilo, se puede obtener mediante procedimientos similares a los descritos en el documento WO 2007048779 A1 de De Bruyn, M. F. L. y cols..

10 Un compuesto de Fórmula (V), en la que R^1 es morfolinilo o pirrolidinilo, R^2 es metoxi y R^3 es cloro o trifluorometilo y R^6 y R^7 son como se definen anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XII)

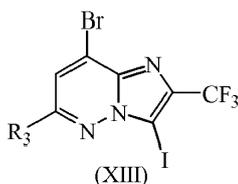


15 en la que R^1 es NR^6R^7 , R^3 es cloro o trifluorometilo y R^6 y R^7 son como se definen anteriormente, con un reactivo de Fórmula (X), en la que R^2 es alquilo C_{1-4} y halo¹ representa cloro o bromo, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

20 Los compuestos de Fórmula (XII), en la que R^1 es morfolinilo o pirrolidinilo, R^3 es cloro o trifluorometilo y R^6 y R^7 son como se definen anteriormente, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX) donde R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa cloro o bromo con un compuesto derivado de Fórmula R^6R^7NH en la que R^6 y R^7 son como se definen anteriormente, en un disolvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

30 Los compuestos de Fórmula (IX) se pueden obtener como se describe anteriormente.

Un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es morfolinilo o pirrolidinilo, R^2 es trifluorometilo, R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa un yodo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII)

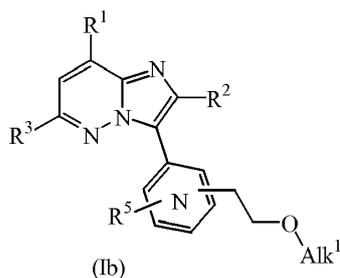


35 en la que R^3 es cloro o trifluorometilo, con un compuesto de Fórmula R^6R^7NH , donde R^6 y R^7 son como se definen anteriormente en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales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

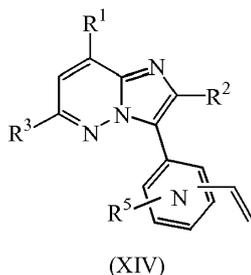
40 Un compuesto de Fórmula (XIII), donde R^3 es cloro o trifluorometilo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII) donde R^2 es trifluorometilo, R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa un bromo, con *N*-yodosuccinimida, en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 60°C .

50 Un compuesto de Fórmula (VII), donde R^2 es trifluorometilo, R^3 es cloro o trifluorometilo y halo representa un bromo, se puede obtener según se describe anteriormente.

Un compuesto de Fórmula (Ib)



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es Alk^1 -oxietilo y Alk^1 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV)

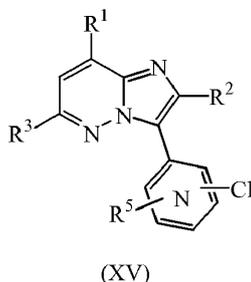


10 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente con un alcohol de Fórmula $\text{Alk}^1\text{-OH}$ en la que Alk^1 es alquilo C_{1-4} en presencia de una base adecuada, tal como la sal sódica o potásica del alcohol correspondiente, en un disolvente adecuado, tal como el alcohol correspondiente, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

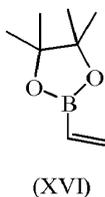
15 Alternativamente, un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es Alk^1 -oxietilo y Alk^1 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, con un alcohol de Fórmula $\text{Alk}^1\text{-OH}$ en la que Alk^1 es alquilo C_{1-4} , en presencia de un ácido adecuado, tal como hidrogenosulfato potásico, en un disolvente adecuado, tal como el alcohol correspondiente, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

20 Un alcohol de Fórmula $\text{Alk}^1\text{-OH}$ en la que Alk^1 es alquilo C_{1-4} se puede obtener comercialmente o alternativamente se puede obtener mediante procedimientos similares a los descritos en el documento US 2008102028 A1 de Morel, P.

25 Un compuesto de Fórmula (XIV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV)



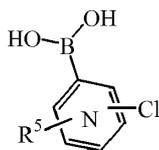
30 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, con un compuesto de Fórmula (XVI)



5 en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

El éster pinacólico de ácido vinilborónico, de Fórmula (XVI), se puede obtener comercialmente.

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

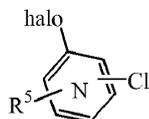


(XVII)

15 donde R^5 es como se define anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Los compuestos de Fórmula (II) se pueden obtener como se describe anteriormente.

25 Un derivado de ácido borónico de Fórmula (XVII), donde R^5 es como se define anteriormente, se puede obtener comercialmente o alternativamente se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIII)



(XVIII)

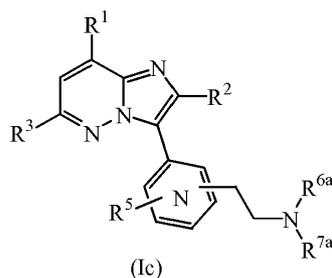
30 donde R^5 es como se define anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como n-butil-litio en presencia de una diamina adecuada tal como *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina, en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico,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

35 Una halopiridina de Fórmula (XVIII), donde R^5 es como se define anteriormente y halo es bromo o yodo, se puede obtener comercialmente.

40 Alternativamente, un compuesto de Fórmula (XV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, con una halopiridina de Fórmula (XVIII), donde R^5 es como se define anteriormente y halo representa un bromo o yodo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como butildi-1-adamantilfosfina, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

45 Los compuestos de Fórmula (V) se pueden obtener como se describe anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (Ic)

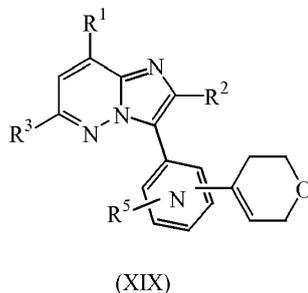


en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es $NR^{6a}R^{7a}$ etilo y R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, con un reactivo de Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, donde R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido sódico, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Un reactivo de Fórmula R^6R^7NH o $R^{6a}R^{7a}NH$, en la que R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} son como se definen anteriormente, se puede obtener comercialmente.

Los compuestos de Fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es etilo y Het es piridinilo, también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 40°C y 100°C.

Los compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es tetrahidropiraniilo y Het es piridinilo, también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIX)

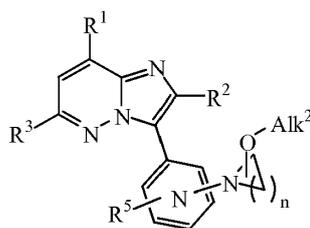


donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 40°C y 100°C.

Un compuesto de Fórmula (XIX), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, con éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

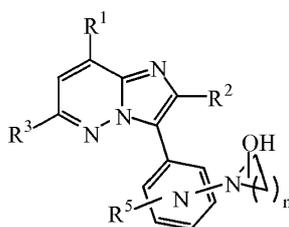
El éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico se puede obtener como se describe anteriormente.

Un compuesto de Fórmula (Id)



(Id)

5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es un radical de Fórmula (a), n es como se define anteriormente y Alk^2 es alquilo C_{1-4} , se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XX)



(XX)

10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y n son como se definen anteriormente con un reactivo de Fórmula Alk^2-W , en la que Alk^2 es alquilo C_{1-4} y W representa un grupo de salida, tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido sódico, en presencia de un éter corona adecuado, tal como 18-corona-6, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente de 25°C a 80°C.

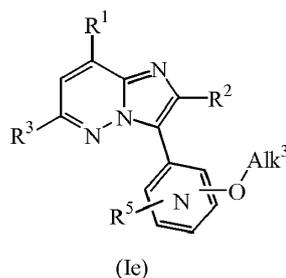
15 Un reactivo de Fórmula Alk^2-W , donde Alk^2 es alquilo C_{1-4} y W representa un grupo de salida, tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, se puede obtener comercialmente.

20 Los compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 son como se definen anteriormente y R^4 es $NR^{6a}R^{7a}$, y los compuestos de Fórmula (XX), según se define previamente, también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente y el átomo de cloro es *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, donde R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente, bien puros o bien en un disolvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

30 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 son como se definen anteriormente y R^4 es $NR^{6a}R^{7a}$, también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, con un reactivo de Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, donde R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, y en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte adecuado, tal como tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

35 Un reactivo de Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, donde R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente, se puede obtener comercialmente.

Los compuestos de Fórmula (Ie)



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es Alk³oxi y Alk³ es alquilo C₁₋₄, trifluorometil-
 alquilo(C₀₋₄), cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄) o alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅), se pueden preparar al hacer reaccionar un
 compuesto de Fórmula (XV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente y el átomo de cloro es *orto*
 con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de Fórmula Alk³-OH, donde Alk³ es alquilo C₁₋₄, trifluorometil-
 alquilo(C₀₋₄), cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄) o alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅), en presencia de una base adecuada, tal como
 10 hidruro sódico, en un disolvente inerte adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, bajo condiciones
 de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento
 convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la
 reacción.

15 Un reactivo de Fórmula Alk³-OH, en la que alquilo (C₁₋₄), trifluorometil-alquilo(C₀₋₄), cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄) o
 alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅), se puede obtener comercialmente o se puede preparar mediante procedimientos
 similares a los descritos en el documento US 2008102028 A1 de Morel, P.

20 Los compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente, R^4 es alquilo C₁₋₆ y
 Het es piridinilo, también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV), donde R^1 , R^2 , R^3 y
 R^5 son como se definen anteriormente y el átomo de cloro es *orto* con respecto al nitrógeno de piridinilo, con un
 reactivo de Grignard de Fórmula R⁴Mghalo, donde R⁴ es alquilo C₁₋₆ y halo representa un cloro, bromo o yodo, en
 presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel (II) o acetilacetato de
 hierro (III), en un disolvente inerte adecuado, tal como un tetrahidrofurano o *N*-metilpirrolidiona, bajo condiciones de
 reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 15°C.

25 Un reactivo de Grignard de Fórmula R⁴Mghalo, donde R⁴ es alquilo C₁₋₆ y halo es cloro, bromo o yodo, se puede
 obtener comercialmente.

30 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente y R⁴
 es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₈ y Het es piridinilo, también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de
 Fórmula (XV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente con un derivado de ácido borónico de
 Fórmula R⁴B(OH)₂, donde R⁴ es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₈, en presencia de un catalizador adecuado, tal como
 acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de fosfina adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-
 dimetoxibifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato potásico, en un disolvente inerte adecuado,
 tal como tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura
 35 conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de
 tiempo que asegure la finalización de la reacción.

40 Un derivado de ácido borónico de Fórmula R⁴B(OH)₂, donde R⁴ es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₈, se puede obtener
 comercialmente.

Los compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente y R⁴ es alquilo C₁₋₄,
 alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅) o trifluorometil-alquilo(C₀₋₄) y Het es piridinilo, también se pueden preparar al hacer
 reaccionar un compuesto de Fórmula (XV), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen anteriormente y el átomo de
 cloro es *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de organocinc de Fórmula Zn(R⁴)₂, donde R⁴
 45 representa un alquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅) o trifluorometil-alquilo(C₀₋₄), en presencia de un catalizador
 adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano,
 bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo
 calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la
 finalización de la reacción.

50 Un reactivo de Fórmula Zn(R⁴)₂, en la que R⁴ representa alquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅) o trifluorometil-
 alquilo(C₀₋₄), se puede obtener comercialmente. Alternativamente, un reactivo de Fórmula Zn(R⁴)₂, en la que R⁴
 representa alquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅) o trifluorometil-alquilo(C₀₋₄), se puede preparar al hacer reaccionar
 un compuesto de Fórmula R⁴-halo, en la que R⁴ representa alquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₅) o trifluorometil-
 alquilo(C₀₋₄) y halo representa yodo, con cinc en presencia de 1,2-dibromoetano y clorotrimetilsilano, en un
 55 disolvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, bajo condiciones de reacción adecuadas tales como
 calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 100°C.

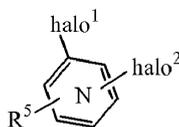
Un reactivo de R^4 -halo, en donde R^4 representa alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o trifluorometil-alquilo(C_{0-4}) y halo representa yodo, se puede obtener comercialmente o se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula halo- R^4 , en la que R^4 representa alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o trifluorometil-alquilo(C_{0-4}) y halo representa un cloro o bromo, con yoduro sódico en un disolvente inerte adecuado, tal como acetona, bajo condiciones de reacción adecuadas tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C.

Un compuesto de Fórmula halo- R^4 , en la que R^4 representa alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o trifluorometil-alquilo(C_{0-4}) y halo representa un cloro o bromo, se puede obtener comercialmente.

Un ácido borónico de Fórmula (III), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, se puede obtener comercialmente. Alternativamente, un ácido borónico de Fórmula (III), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar una halopiridina de Fórmula (VI), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente y halo es bromo o yodo, con borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -78°C y -10°C.

Un derivado borónico de Fórmula (IV), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, se puede obtener comercialmente. Alternativamente, un compuesto de Fórmula (IV), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, también se puede preparar al hacer reaccionar una halopiridina de Fórmula (VI), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Una halopiridina de Fórmula (VI), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente y halo representa un bromo o yodo, se puede obtener comercialmente. Alternativamente, una halopiridina de Fórmula (VI), en la que R^5 es como se define anteriormente, halo representa un bromo y R^4 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede preparar al hacer reaccionar una di-halopiridina de Fórmula (XXI)



(XXI)

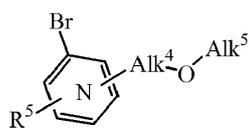
donde R^5 es como se define anteriormente, halo¹ representa un bromo y halo² representa un bromo o yodo orto con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de Fórmula $R^4B(OH)_2$, donde R^4 representa un alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

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

Alternativamente, una halopiridina de Fórmula (VI), en la que R^5 es como se define anteriormente, halo representa un bromo y R^4 es alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o trifluorometil-alquilo(C_{0-4}), se puede preparar al hacer reaccionar una dihalopiridina de Fórmula (XXI), donde R^5 es como se define anteriormente y halo¹ y halo² representan independientemente un bromo o yodo y halo² es orto con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de organocinc de Fórmula $Zn(R^4)_2$, donde R^4 representa alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o trifluorometil-alquilo(C_{0-4}), en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Un reactivo de Fórmula $Zn(R^4)_2$, en la que R^4 representa alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o trifluorometil-alquilo(C_{0-4}), se puede obtener como se describe anteriormente.

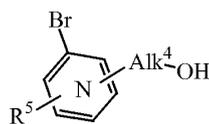
Los compuestos de Fórmula (VIa)



(VIa)

en la que R⁵ es como se define anteriormente, Alk⁴ representa un alquilo C₁₋₄ y Alk⁵ representa un alquilo C₁₋₄, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIb)

5



(VIb)

en la que R⁵ es como se define anteriormente y Alk⁴ representa un alquilo C₁₋₄, con un reactivo de Fórmula Alk⁵₂SO₄, donde Alk⁵ representa un alquilo C₁₋₄, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 40°C, o con un reactivo de Fórmula Alk⁵-W, en la que Alk⁵ representa un alquilo C₁₋₄ y W representa un grupo de salida, tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, en presencia de una base, tal como hidruro sódico o *tert*-butóxido sódico, en presencia de un éter corona adecuado, tal como 18-crona-6, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente de 0°C a 40°C.

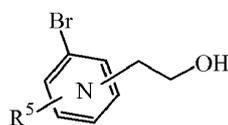
10

15

Los reactivos de Fórmula Alk⁵₂SO₄ y Alk⁵-W, en la que Alk⁵ representa un alquilo C₁₋₄ y W representa un grupo de salida, tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi, o metilfenilsulfonyloxi, se pueden obtener comercialmente.

20

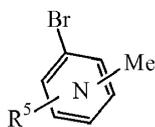
Un compuesto de Fórmula (VIc)



(VIc)

25

en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar una metilpiridina de Fórmula (VI d)



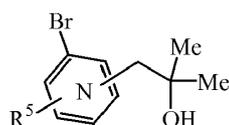
(VI d)

30

en la que R⁵ es como se define anteriormente y el grupo metilo es *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -78°C y -10°C, seguido por el tratamiento con borohidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 40°C.

35

Un compuesto de Fórmula (VIe)

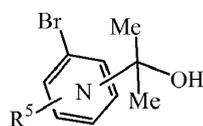


(VIe)

5 en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar una metilpiridina de Fórmula (VIId), en la que R⁵ es como se define anteriormente y el grupo metilo es *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con acetona en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -78°C y -10°C.

10 Una metilpiridina de Fórmula (VIId), en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede obtener comercialmente.

Un compuesto de Fórmula (VIIf)

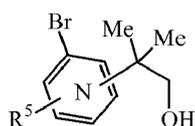


(VIIf)

15 en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar una dihalopiridina de Fórmula (XXI), donde R⁵ es como se define anteriormente, halo¹ representa un bromo y halo² representa un bromo *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con acetona, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, en un disolvente inerte adecuado, tal como tolueno, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -78°C y 25°C.

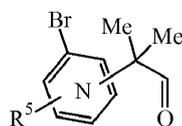
20 Una dihalopiridina de Fórmula (XXI), donde R⁵ es como se define anteriormente, halo¹ es un bromo y halo² representa bromo, se puede obtener comercialmente.

25 Un compuesto de Fórmula (VIg)



(VIg)

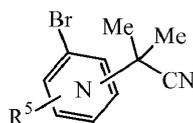
30 en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXII)



(XXII)

35 en la que R⁵ es como se define anteriormente, con borohidruro sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 40°C.

Un compuesto de Fórmula (XXII), en la que R⁵ es como se define anteriormente y halo representa bromo, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXIII)



(XXIII)

5 en la que R⁵ es como se define anteriormente, con hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 40°C.

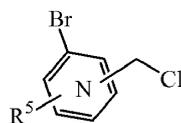
Un compuesto de Fórmula (XXIII), en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXIV)



(XXIV)

10 en la que R⁵ es como se define anteriormente, con un reactivo alquilante adecuado tal como yodometano, en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido sódico, en presencia de un éter corona adecuado, tal como 18-corona-6, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 0°C y 40°C.

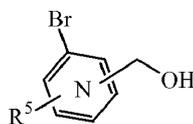
15 Un compuesto de Fórmula (XXIV), en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede obtener comercialmente o, alternativamente, también se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXV)



(XXV)

20 en la que R⁵ es como se define anteriormente, con cianuro potásico, en presencia de una sal inorgánica adecuada, tal como yoduro potásico, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de etanol y agua, y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente de 25°C a 100°C.

25 Un compuesto de Fórmula (XXV), en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede obtener comercialmente o, alternativamente, se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXVI)

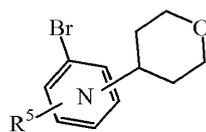


(XXVI)

30 en la que R⁵ es como se define anteriormente, con cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente de -10°C a 25°C.

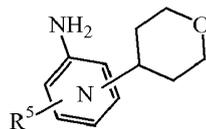
35 Un compuesto de Fórmula (XXVI), en la que R⁵ es como se define anteriormente, se puede obtener comercialmente.

Los compuestos de Fórmula (VIh)



(VIIh)

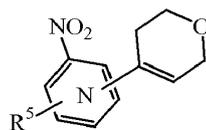
5 en la que R⁵ es como se define anteriormente, se pueden preparar al hacer reaccionar una aminopiridina de Fórmula (XXVII)



(XXVII)

10 donde R⁵ es como se define anteriormente, con nitrito sódico en presencia de una sal inorgánica adecuada, tal como bromuro de cobre (I), y un ácido inorgánico adecuado, tal como ácido bromhídrico, en un disolvente inerte adecuado, tal como agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre -10°C y 25°C.

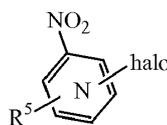
15 Una aminopiridina de Fórmula (XXVII), donde R⁵ es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar una nitropiridina de Fórmula (XXVIII)



(XXVIII)

20 donde R⁵ es como se define anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C.

25 Una nitropiridina de Fórmula (XXVIII), donde R⁵ es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar una halonitropiridina de Fórmula (XXIX)



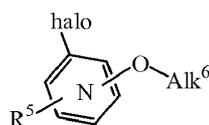
(XXIX)

30 donde R⁵ es como se define anteriormente y halo representa un cloro, bromo o yodo, con éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

35 Una halonitropiridina de Fórmula (XXIX), donde R⁵ es como se define anteriormente y halo representa un cloro, bromo o yodo, se puede obtener comercialmente.

El éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico se puede obtener como se describe anteriormente.

40 Los compuestos de Fórmula (VI)



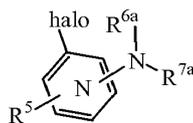
(VIi)

en la que R^5 es como se define anteriormente y Alk^6 es alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o cicloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-4}) y halo es un bromo o yodo, se pueden preparar al hacer reaccionar una dihalopiridina de Fórmula (XVIII), donde R^5 es como se define anteriormente, halo representa un bromo o yodo y el átomo de cloro es *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un reactivo de Fórmula Alk^6-OH , donde Alk^6 es alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o cicloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-4}), en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Una dihalopiridina de Fórmula (XVIII), donde R^5 es como se define anteriormente, halo representa un bromo o yodo, se puede obtener comercialmente.

Un reactivo de Fórmula Alk^6-OH , en la que Alk^6 es alquilo C_{1-4} , alquiloxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-5}) o cicloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-4}), se puede obtener comercialmente o alternativamente también se puede obtener mediante procedimientos similares a los descritos en el documento US 2008102028 A1 de Morel, P..

Los compuestos de Fórmula (VIj)



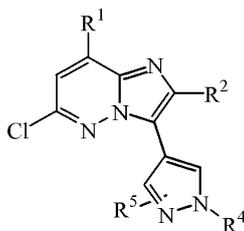
(VIj)

en la que R^5 , R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente y halo representa bromo o yodo, también se pueden preparar al hacer reaccionar una dihalopiridina de Fórmula (XVIII), donde R^5 es como se define anteriormente y halo representa un bromo o yodo y el átomo de cloro es *orto* con respecto al nitrógeno del piridinilo, con un compuesto de Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, en la que R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente, bien puros o bien en un disolvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Un reactivo de Fórmula $R^{6a}R^{7a}NH$, en la que R^{6a} y R^{7a} son como se definen anteriormente, se puede obtener comercialmente.

Una dihalopiridina de Fórmula (XVIII), donde R^5 es como se define anteriormente, halo representa un bromo o yodo, se puede obtener comercialmente.

Un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, R^3 es hidrógeno, Het es pirazolilo y R^4 está ligado al átomo de nitrógeno del pirazol, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (If)

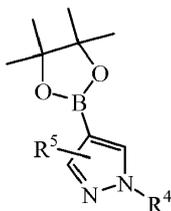


(If)

en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol o etanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 25°C y 40°C, o con formiato amónico en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio al 10% sobre

carbón vegetal, en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o diclorometano o mezclas de los mismos, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 40°C y 100°C.

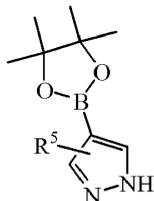
- 5 Los compuestos de Fórmula (I), en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente, Het es pirazolilo y R⁴ está ligado al átomo de nitrógeno del pirazol, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) donde R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente y halo representa un bromo o yodo, con un boronato de Fórmula (XXX)



(XXX)

- 10 donde R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

- 15 Un compuesto de Fórmula (XXX), en la que R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente y R⁴ está ligado al átomo de nitrógeno del pirazol, se puede obtener comercialmente o, alternativamente, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXXI)



(XXXI)

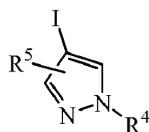
- 25 en la que R⁵ es como se define anteriormente, con un reactivo de Fórmula R⁴-W, en la que R⁴ es como se define anteriormente y W representa un grupo de salida, tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, en presencia de una base tal como carbonato de cesio o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

- 30 Los compuestos de Fórmula R⁴-W, en la que R⁴ es como se define anteriormente y W representa un grupo de salida, tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, se pueden obtener comercialmente. Los compuestos de Fórmula R⁴-W, en la que R⁴ es como se define anteriormente y W representa un grupo de salida, tal como un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula R⁴-OH con un cloruro de sulfonyloxi, p. ej. cloruro de metilsulfonyloxi, cloruro de trifluorometilsulfonyloxi o cloruro de metilfenilsulfonyloxi en presencia de una base adecuada, tal como piridina o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente de -10°C a 25°C.

- 35 Los compuestos de Fórmula R⁴-OH, en la que R⁴ es como se define anteriormente, se pueden obtener comercialmente.

- 40 Los compuestos de Fórmula (XXX), en la que R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente y R⁴ está ligado al átomo de nitrógeno del pirazol, también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXXII)

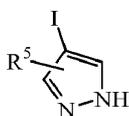
- 45



(XXXII)

en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

- 10 Los compuestos de Fórmula (XXXII), en la que R^4 y R^5 son como se definen anteriormente y R^4 está ligado al átomo de nitrógeno del pirazol, se pueden preparar al hacer reaccionar un 4-yodo-1*H*-pirazol de Fórmula (XXXIII)



(XXXIII)

- 15 en la que R^5 es como se define anteriormente, con un reactivo de Fórmula R^4 -W, en la que R^4 es como se define anteriormente y W representa un grupo de salida tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

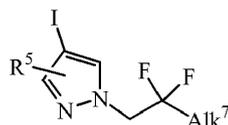
- 25 Un 4-yodo-1*H*-pirazol de Fórmula (XXXIII), donde R^5 es como se define anteriormente, se puede obtener comercialmente.

Los compuestos de Fórmula R^4 -W, en la que R^4 es como se define anteriormente y W representa un grupo de salida tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, se pueden obtener comercialmente.

- 30 Alternativamente, los compuestos de Fórmula R^4 -W, en la que R^4 es como se define anteriormente y W representa un grupo de salida tal como un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula R^4 -OH con un cloruro de sulfonylo, p. ej. cloruro de metilsulfonylo, cloruro de trifluorometilsulfonylo o cloruro de metilfenilsulfonylo, en presencia de una base adecuada tal como o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente de -10°C a 25°C .

- 35 Los compuestos de Fórmula R^4 -OH, en la que R^4 es como se define anteriormente, se pueden obtener comercialmente.

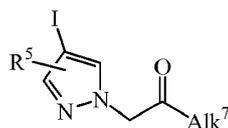
- 40 Un compuesto de Fórmula (XXXIIa)



(XXXIIa)

en la que R^5 es como se define anteriormente y Alk^7 representa grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXXIIb)

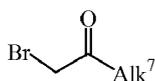
- 45



(XXXIIb)

en la que R^5 es como se define anteriormente y Alk^7 representa grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , con trifluoruro de (dietilamino)azufre en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como temperaturas convenientes, que varían típicamente de $0^\circ C$ a $25^\circ C$.

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

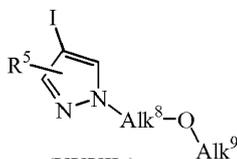


(XXXV)

en la que Alk^7 representa un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

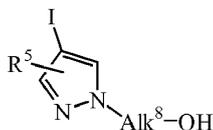
Una alfa-bromocetona de Fórmula (XXXV), en la que Alk^7 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede obtener comercialmente o alternativamente se puede obtener mediante procedimientos similares a los descritos en Carverley, M.J. Tetrahedron, 1987, 43(20), 4609-19.

Un compuesto de Fórmula (XXXIIc)



(XXXIIc)

en la que R^5 es como se define anteriormente, Alk^8 representa alquilo C_{1-4} y Alk^9 representa alquilo C_{1-4} , se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXXVI)



(XXXVI)

donde R^5 es como se define anteriormente y Alk^8 representa alquilo C_{1-4} , con un reactivo de Fórmula Alk^9-W , en la que Alk^9 es alquilo C_{1-4} y W representa un grupo de salida tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o metilfenilsulfoniloxi, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, y bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que varía típicamente de $0^\circ C$ a $40^\circ C$.

Un reactivo de Fórmula Alk^9-W en la que Alk^9 es alquilo C_{1-4} y W representa un grupo de salida tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi, se puede obtener comercialmente.

Un compuesto de Fórmula (XXXVI), en la que R^5 es como se define anteriormente, se puede preparar al hacer reaccionar un 4-yodo-1H-pirazol de Fórmula (XXXIII)

donde R^5 es como se define anteriormente, con un reactivo de Fórmula $W-Alk^8-OH$, en la que W representa un grupo de salida tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, p. ej. metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o metilfenilsulfoniloxi, y Alk^8 representa un alquilo C_{1-4} , en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, bajo condiciones de

reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, bien bajo calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

- 5 Un reactivo de Fórmula $W-alk^8-OH$, en la que W representa un grupo de salida tal como halo, p. ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, p. ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, y alk^8 representa alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8} , se puede obtener comercialmente.

10 A fin de obtener las formas salinas por adición de ácido de los compuestos según la invención, por ejemplo las formas salinas de HCl a menos que se describa otra cosa, se pueden usar varios procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre se puede disolver en isopropanol, éter diisopropílico, éter dietílico y/o diclorometano y, posteriormente, se pueden añadir gota a gota de 1 a 2 equivalentes del ácido apropiado, por ejemplo una solución de HCl 6 N en 2-propanol o una solución de HCl 2 N en éter dietílico. Típicamente, la mezcla se agita durante 10 min o más, después de lo cual el producto se puede separar por filtración. Habitualmente, la sal de HCl se seca a vacío.

15 Será apreciado por los expertos en la técnica que en los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores. En caso de que los grupos funcionales de los compuestos intermedios sean bloqueados por grupos protectores, se pueden desproteger después de una etapa de reacción.

Farmacología

25 Los compuestos según la invención inhiben la actividad de la enzima PDE10, en particular la actividad de la enzima PDE10A y de ahí elevan los niveles de cAMP o cGMP dentro de células que expresan PDE10. Según esto, la inhibición de la actividad de la enzima PDE10 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por cantidades escasas de cAMP o cGMP en las células. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser beneficiosos en casos en los que la elevación de la cantidad de cAMP o cGMP por encima de los niveles normales dé como resultado un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE10 se pueden usar para tratar trastornos del sistema nervioso periférico y central, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades endocrinológicas o metabólicas y enfermedades urológicas.

35 De ahí que la presente invención se refiera a un compuesto según la presente invención para el uso como un medicamento, así como al uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para el uso en el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

45 La presente invención también se refiere a un compuesto según la invención, o una composición farmacéutica según la invención, para el uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos asociado con la disfunción de fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

50 Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

55 Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o una composición según la invención para la fabricación de un medicamento para, p. ej., el tratamiento de un mamífero, se entiende que este uso se ha de interpretar en ciertas jurisdicciones como un método de, p. ej., tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite este, p. ej., tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o una composición según la invención.

60 En particular, las indicaciones que se pueden tratar con inhibidores de PDE10, bien solos o bien en combinación con otros fármacos, incluyen, pero no se limitan a, las enfermedades que se cree que están mediadas en parte por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo.

65

Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos de la movilidad; abuso de fármacos; trastornos del estado de ánimo; enfermedades neurodegenerativas; trastornos o afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o la cognición; dolor y trastornos metabólicos.

5 En particular, los trastornos y las afecciones psicóticas asociados con la disfunción de PDE10 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, tal como de tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tal como psicosis inducida por alcohol, 10 anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de personalidad de tipo paranoide; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide.

15 En particular, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizado.

20 En particular, los trastornos de la movilidad incluyen enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de la pierna inquieta y temblor esencial. Adicionalmente, se pueden incluir el síndrome de Tourette y otros trastornos paroxísticos.

25 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol; dependencia del alcohol; abstinencia del alcohol; confusión por abstinencia del alcohol; trastorno psicótico inducido por alcohol; dependencia de anfetaminas; abstinencia de anfetaminas; dependencia de cocaína; abstinencia de cocaína; dependencia de nicotina; abstinencia de nicotina; dependencia de opioides y abstinencia de opioides.

30 En particular, los trastornos del estado de ánimo y los episodios del estado de ánimo incluyen depresión, manía y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo de trastornos bipolares (I y II); trastorno ciclotímico; depresión; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

35 En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer; demencia por múltiples infartos; demencia asociada al sida o demencia frontotemporal. El trastorno o la afección neurodegenerativos comprenden la neurodegeneración de neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado.

40 En particular, trastornos o afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o la cognición incluyen demencia, tal como enfermedad de Alzheimer; demencia por múltiples infartos; demencia alcohólica o demencia relacionada con fármacos; demencia asociada como tumores intracraneales o traumatismo cerebral; demencia asociada a la enfermedad de Huntington; demencia asociada a la enfermedad de Parkinson; demencia relacionada con el sida; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retardo mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

45 En particular, el dolor incluye estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático.

50 En particular, los trastornos metabólicos incluyen diabetes, en particular diabetes tipo 1 o tipo 2 y trastornos relacionados tales como obesidad. Trastornos relacionados adicionales incluyen síndrome X, deterioro de la tolerancia a la glucosa, deterioro de la glucosa en ayunas, diabetes gestacional, diabetes del adulto de comienzo juvenil (MODY), diabetes autoinmunitaria latente del adulto (LADA), dislipidemia diabética asociada, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a insulina.

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

Preferiblemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

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

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

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

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

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

15 Preferiblemente, los trastornos tratados mediante los compuestos de la presente invención son esquizofrenia, incluyendo síntomas positivos y negativos de la misma y déficits cognitivos, tales como deterioro de la atención o la memoria.

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

25 En la actualidad, la cuarta edición de the Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de the American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente y que estos evolucionan con los progresos médicos y científicos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto según la invención, para el uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

30 La invención también se refiere a un compuesto según la invención, para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

35 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en la presente.

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

45 En vista de la utilidad de los compuestos según la invención, se divulga en la presente un método para tratar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufren una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente y un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

50 Dichos métodos comprender la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

55 Por lo tanto, la divulgación también se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un paciente que lo necesite.

60 Los inhibidores de PDE10 descritos en la presente se pueden usar solos, en combinación o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usado en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, p. ej. agonistas nicotínicos α -7, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueantes de canales del calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores del receptor de adenosina, ampacinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (p. ej. donepezilo, rivastigmina y galantamina). En estas combinaciones, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos entre sí es más segura y más eficaz que cualquier fármaco solo.

65

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los inhibidores de PDE10 de la presente invención es la cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE10 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y la afección del paciente. Generalmente, una cantidad de inhibidor de PDE10 que se va a administrar como un agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la inhibición de la enzima PDE10 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente, será determinada caso por caso por el médico responsable.

Generalmente, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del inhibidor de PDE10 en la zona de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite tratamiento se le administrarán entre 0,001 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,01 mg/kg a 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular, de 0,01 a 1,5 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado aquí el ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, de caso a caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y la condición del receptor y el trastorno o la enfermedad particular que se trate. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. Según se describe en la presente posteriormente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la enzima PDE10 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente. Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Según esto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isómera del mismo. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro y cols. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, portador o diluyente que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración oral, tópica (por ejemplo a través de un aerosol nasal, gotas oculares o a través de una crema, un gel, un champú o similares), la administración rectal o percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación, tal como un aerosol nasal. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de la administración, la administración oral se prefiere y los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral ventajosas, en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, tensoactivos para apoyar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en

pequeñas proporciones, dichos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varios modos, p. ej., como un parche transdérmico, un tratamiento con pipeta o una pomada.

5 Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, según se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada
10 unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, bolsitas de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiples segregados de los mismos.

15 Puesto que los compuestos según la invención son compuestos administrables oralmente, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para la administración oral.

A fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con
20 hidroxialquilo, p. ej. 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Además, codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en las composiciones farmacéuticas.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) usado, la
25 afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la
30 evaluación del médico que recete los compuestos de esta invención.

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

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una sola
40 forma de dosificación variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención, por ejemplo, pueden contener preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria aún más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Estas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg
45 esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y esta terapia se puede prolongar durante un número de semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que se trate; el momento y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia, como es bien
50 entendido por los expertos en la especialidad.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o un comprimido de
55 liberación con el tiempo tomados una vez al día y que contienen un contenido proporcionalmente superior de ingrediente activo. El efecto de liberación con el tiempo se puede obtener mediante materiales para cápsulas que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan solamente mediante presión osmótica, o por otros medios conocidos de liberación controlada.

60 Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se apunta que el profesional clínico o el médico responsable sabrá cómo y cuándo empezar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta individual del paciente.

65 Como ya se mencionó, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más de otros fármacos para el uso como un medicamento o para el uso en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las

que asimismo pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos. También se contemplan el uso de esta composición para la fabricación de un medicamento, así como el uso de esta composición para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos.

La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y un agente farmacéutico adicional. La presente invención también se refiere a esta combinación para el uso como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o se facilita por el efecto de inhibidores de PDE10, en particular inhibidores de PDE10A. Los diferentes fármacos de esta combinación o producto se pueden combinar en una sola preparación junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar pero no a limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Química

Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Ejemplos. A menos que se apunte otra cosa, todas las materias primas se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Posteriormente en la presente, el término "LCMS" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución, "min." significa minutos, "h" significa horas, "R_t" significa tiempo de retención (en minutos), "[M+H]⁺" significa la masa protonada de la base libre del compuesto, "p.f." significa punto de fusión.

Las reacciones apoyadas por microondas se realizaron en un reactor unimodal: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage).

La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad para reactivos. La cromatografía en columna en abierto se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) bajo técnicas estándar. La cromatografía en columna de desarrollo rápido se realizó usando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula 15-40 μm (columnas de desarrollo rápido desechables normales) en un sistema SPOT o FLASH de Armen Instrument.

La HPLC en fase inversa se realizó en una columna C18 XBridge 30 x 100 5 μm.

Los espectros de ¹H NMR se registraron en un espectrómetro bien Bruker DPX-400 o bien Bruker AV-500 con secuencias pulsátiles estándar, que funcionaban a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

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

50 Análisis por LCMS

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

La medida de HPLC se realizó usando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprendía una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno columnar, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los métodos respectivos. El detector de MS se configuró bien con una fuente de ionización por electropulverización o bien una fuente de ionización doble de ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo bien a 140°C o bien a 100°C. La adquisición de datos se realizó bien con software MassLynx-Openlynx o bien con software Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento general para el instrumento Acquity-SQD

- 5 La medida de UPLC (cromatografía de líquidos de ultraalta resolución) se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador del muestreador, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los métodos respectivos. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización doble de ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.
- 10 Procedimiento de MS para el Método de LC 1: Se adquirieron espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, detector de TOF) solamente en modo de ionización positivo o en modos positivo/negativo al barrer de 100 a 750 umas. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV para el modo positivo y 2,9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono era 20 V para los modos de ionización tanto positivo como negativo. Leucina-enkefalina era la sustancia estándar usada para la calibración interna de masa.
- 15 Procedimiento de MS para los Métodos de LC 2, 4, 5 y 6: Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (cuádruplo simple, detector SQD) solamente en modo de ionización positivo o en modos positivo/negativo al barrer de 100 a 1000 umas. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. Para el modo de ionización positivo, el voltaje del cono era 20 V, 25 V o 20 V/50 V. Para el modo de ionización negativo, el voltaje del cono era 30 V.
- 20 Procedimiento de MS para el Método de LC 3
- Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (cuádruplo simple, detector MSD) en modos positivo/negativo al barrer de 100 a 1000 umas. El voltaje de la aguja capilar era 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era 70 V para los modos de ionización tanto positivo como negativo.
- 25 Método 1
- Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo o acetonitrilo/metanol 1/1), hasta 100% de B y equilibrado hasta condiciones iniciales hasta 7 o 9 minutos de recorrido. Volumen de inyección 2 µl.
- 30 Método 2
- Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo o mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B y equilibrado hasta condiciones iniciales hasta 7 o 9 minutos de recorrido. Volumen de inyección 2 µl.
- 35 Método 3
- Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), hasta 100% de B en 5,0 minutos, mantenimiento hasta 5,15 minutos y equilibrado hasta condiciones iniciales en 5,3 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección 2 µL.
- 40 Método 4
- Además del procedimiento general: Se llevó a cabo UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0.8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), hasta 20% de A, 80% de B, a continuación hasta 100% de B y equilibrado hasta condiciones iniciales hasta 5 o 7 minutos de recorrido. Volumen de inyección 0,5 µl.
- 45 Método 5
- Además del procedimiento general: Se llevó a cabo UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), hasta 40% de A, 60% de B, a
- 50

continuación hasta 5% de A, 95% de B y equilibrado hasta condiciones iniciales hasta 5, 7 o 9 minutos de recorrido. Volumen de inyección 0,5 µl.

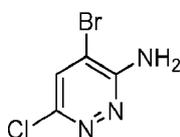
Método 6

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

A. Preparación de los productos intermedios

Ejemplo A1

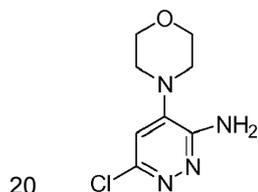
- 10 Preparación del producto intermedio 1: 4-Bromo-6-cloro-piridacin-3-ilamina



- 15 Se añadió bromo (7,9 ml, 154,3 mmol) a una suspensión agitada de 6-cloro-piridacin-3-ilamina (20 g, 154,3 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (25,9 g, 308,8 mol) en metanol (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico, agua y una solución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio 1 (24,59 g, 64%) como un sólido pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: 208 [M+H]⁺; R_t: 0,59 min (método 5).

Ejemplo A2

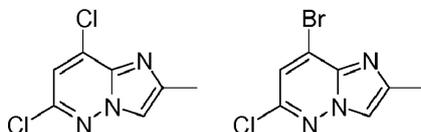
Preparación del producto intermedio 2: 6-Cloro-4-morfolin-4-il-piridacin-3-ilamina



- 25 Se añadió morfolina (8,37 ml, 95,9 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 1 (2 g, 9,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, metanol en diclorometano 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 2 (1,98 g, 92%) como un sólido pardo claro. LCMS: 215 [M+H]⁺; R_t: 0,56 min (método 5).

Ejemplo A3

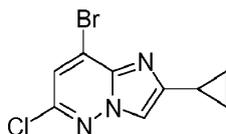
Preparación del producto intermedio 3: Mezcla de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 5 Una mezcla del producto intermedio 1 (28,57 g, 137,1 mmol) y cloroacetona (76,4 ml, 959,4 mmol) se agitó a 90°C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente protegido de la luz. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió éter dietílico y el sólido formado se separó por filtración y se lavó con éter dietílico adicional. El sólido se suspendió en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. Los productos en bruto se purificaron mediante
- 10 cromatografía en columna abierta (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 3 (19,5 g, 66%) como un sólido blanco, en una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina. C₇H₅Cl₂N₃ requiere 201; Encontrado 202 [M+H]⁺; R_t: 1,25 min y C₇H₅BrClN₃ requiere 247; Encontrado 248 [M+H]⁺; R_t: 1,33 min (método 5).

Ejemplo A4

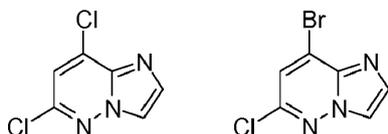
- 15 Preparación del producto intermedio 4: 8-Bromo-6-cloro-2-ciclopropil-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 20 Una mezcla del producto intermedio 1 (5 g, 24 mmol) y 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (15,25 g, 93,6 mmol) (obtenida mediante un procedimiento similar a los descritos en Gaudry, M.; Marquet, A. Organic Syntheses 1976, 55) se agitó a 80°C durante 16 h. El producto en bruto se suspendió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano en heptano 40/60 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 4 (4,95 g, 76%) como un sólido negro. C₉H₇BrClN₃ requiere 271; Encontrado 272 [M+H]⁺.
- 25 R_t: 2,05 min (método 5).

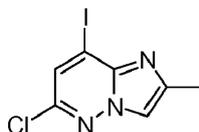
Ejemplo A5

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



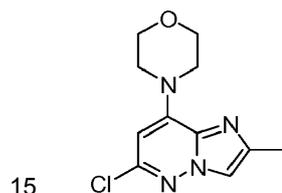
- 30 Una solución al 50% en peso de cloroacetaldehído en agua (5,79 ml, 44,5 mmol) se añadió gota a gota a una solución del producto intermedio 1 (2,34 g, 11,2 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una mezcla de hielo / agua y se añadió acetato de etilo. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío.
- 35 Los productos en bruto se purificaron mediante cromatografía en columna abierta (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 5 (1,5 g, 66%) como una mezcla 68/32 de 6,8-dicloro-imidazo[1,2-*b*]piridacina y 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridacina.

Ejemplo A6

Preparación del producto intermedio 6: 6-Cloro-8-yodo-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina

- 5 Se añadió ácido yodhídrico (0,1 ml, 0,74 mmol) a una solución del producto intermedio 3 (una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina) (1 g, 4,95 mmol) y yoduro sódico (2,23 g, 45,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a 160°C durante 30 min. en un tubo cerrado herméticamente, bajo irradiación de microondas, y a continuación se vertió en una solución al 10% p/p de carbonato sódico. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución al 10% de tiosulfato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50).
10 Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 6 (1,25 g, 86%) como un sólido pardo claro. LCMS: 294 [M+H]⁺; R_i: 1,52 min (método 5).

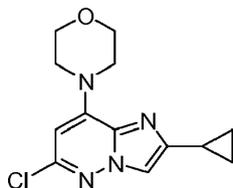
Ejemplo A7

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

- 15 Se añadió morfolina (6,48 ml, 74,2 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 3 (una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina) (12,5 g, 58,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (16,2 ml, 92,8 mmol) en acetonitrilo (40 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. y a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para dar el producto intermedio 7 (15,4 g, 99%) como un sólido pardo claro. LCMS: 253 [M+H]⁺; R_i: 1,62 min (método 5).
20

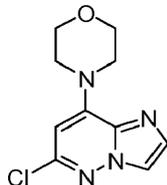
- 25 Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A7.

Ejemplo A8

Preparación del producto intermedio 8: 6-Cloro-2-ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

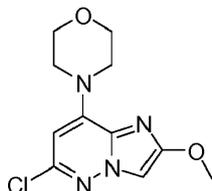
- 30 A partir del producto intermedio 4. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70) daba el producto intermedio 8 como un sólido blanco (81%). LCMS: 279 [M+H]⁺; R_i: 2,60 min (método 4).

Ejemplo A9

Preparación del producto intermedio 9: 6-Cloro-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

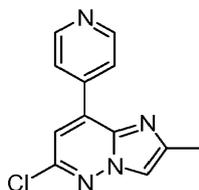
- 5 A partir del producto intermedio 5 (una mezcla 68/32 de 6,8-dicloro-imidazo[1,2-*b*]piridacina y 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridacina). La cromatografía en columna abierta (sílice, diclorometano) daba el producto intermedio 9 como un sólido amarillo claro (66%).

Ejemplo A10

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

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

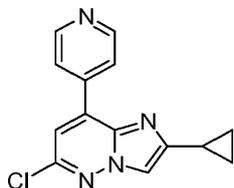
Ejemplo A11

Preparación del producto intermedio 11: 6-Cloro-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

- 20 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,114 g, 0,10 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 3 (una mezcla 70/30 de 6,8-dicloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina y 8-bromo-6-cloro-2-metil-imidazo[1,2-*b*]piridacina) (0,4 g, 2,0 mmol) y ácido 4-piridinborónico (0,243 g, 2,0 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (2 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno y a continuación se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea. El filtrado se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 11 (0,26 g, 41%). LCMS: 288 [M+H]⁺; R_i: 2,17 min (método 4).
- 25
- 30 Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A11.

Ejemplo A12

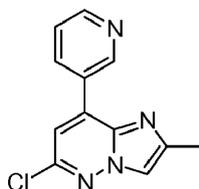
Preparación del producto intermedio 12: 6-Cloro-2-ciclopropil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 4. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 30/70) daba el producto intermedio 12 como un sólido amarillo claro (52%). LCMS: 271 [M+H]⁺; R_t: 2,11 min (método 5).

Ejemplo A13

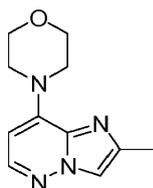
Preparación del producto intermedio 13: 6-Cloro-2-metil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 10 A partir del producto intermedio 6 y ácido 3-piridinborónico. Condiciones: 140°C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) daba el producto intermedio 13 como un sólido pardo claro (100%).

Ejemplo A14

Preparación del producto intermedio 14: 2-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

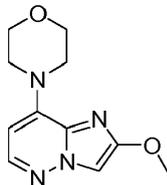


- 15 Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,4 g) a una suspensión del producto intermedio 7 (1 g, 3,96 mmol) y formiato amónico (0,75 g, 11,9 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. y a temperatura ambiente durante 16 h más. La mezcla se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio 14 (0,78 g, 90%) como un sólido blanco. LCMS: 219 [M+H]⁺; R_t: 0,98 min (método 5).
- 20

- 25 Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A14.

Ejemplo A15

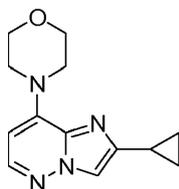
Preparación del producto intermedio 15: 2-Metoxi-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 10. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97) daba el producto intermedio 15 como un sólido pardo claro (65%).

Ejemplo A16

Preparación del producto intermedio 16: 2-Ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

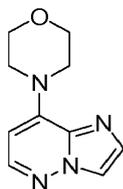


- 10 Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,391 g) a una mezcla del producto intermedio 8 (4,1 g, 14,7 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29,4 mmol) en una mezcla de metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a temperatura ambiente durante 8 h y a continuación se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto intermedio 16 (3,1 g, 94%). LCMS: 219 [M+H]⁺; R_t: 0,98 min (método 5).

- 15 Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A16.

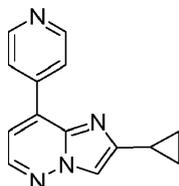
Ejemplo A17

Preparación del producto intermedio 17: 8-Morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



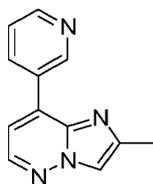
- 20 A partir del producto intermedio 9. La precipitación en éter diisopropílico daba el producto intermedio 17 como un sólido rosa claro (76%).

Ejemplo A18

Preparación del producto intermedio 18: 2-Ciclopropil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

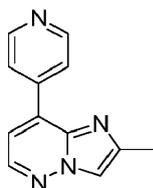
- 5 A partir del producto intermedio 12. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50) daba el producto intermedio 18 como un sólido blanco (50%). LCMS: 237 [M+H]⁺; R_t: 1,83 min (método 5).

Ejemplo A19

Preparación del producto intermedio 19: 2-Metil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

- 10 A partir del producto intermedio 13. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) daba el producto intermedio 19 como un sólido pardo claro (43%). LCMS: 211 [M+H]⁺; R_t: 1,14 min (método 5).

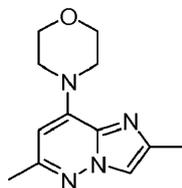
Ejemplo A20

Preparación del producto intermedio 20: 2-Metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

- 15 Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (1,22 g) a una suspensión del producto intermedio 11 (4 g, 16,35 mmol) en una mezcla de metanol (400 ml) y diclorometano (30 ml). La mezcla se hidrogenó [2,8 bar (40 psi)] a 50°C durante 6 h. y a continuación se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto intermedio 20 (3 g, 86%) como un sólido amarillo. LCMS: 211 [M+H]⁺; R_t: 2,11 min (método 1).

20

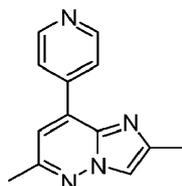
Ejemplo A21

Preparación del producto intermedio 21: 2,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

5 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,457 g, 0,396 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 7 (1 g, 3,96 mmol) y ácido metilborónico (1,18 g, 19,79 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (12 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (4 ml). La mezcla se agitó a 175°C durante 45 min. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno y bajo irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 21 (0,364 g, 40%). LCMS: 233 [M+H]⁺; R_t: 1,98 min (método 2).

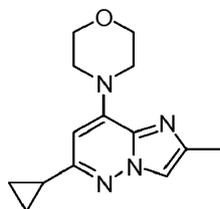
Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A21.

15 Ejemplo A22

Preparación del producto intermedio 22: 2,6-Dimetil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

20 A partir del producto intermedio 11. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 1.5/98.5) daba el producto intermedio 22 como un sólido amarillo claro (65%). LCMS: 225 [M+H]⁺; R_t: 2,00 min (método 2).

Ejemplo A23

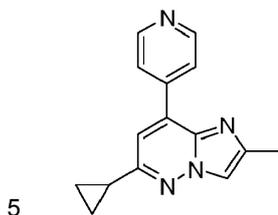
Preparación del producto intermedio 23: 6-Ciclopropil-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

25 Se añadió acetato de paladio (II) (0,066 g, 0,297 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 7 (0,5 g, 1,98 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,255 g, 2,97 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (0,244 g, 0,594 mmol) y fosfato potásico (0,84 g, 3,96 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 45 min. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno y bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 23 (0,434 g, 85%). LCMS: 259 [M+H]⁺; R_t: 2,22 min (método 5).

Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A23.

Ejemplo A24

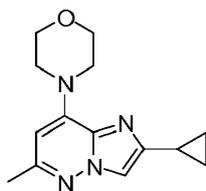
Preparación del producto intermedio 24: 6-Ciclopropil-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



A partir del producto intermedio 11. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) daba el producto intermedio 24 como un sólido amarillo claro (87%). LCMS: 251 [M+H]⁺; R_t: 2,20 min (método 5).

Ejemplo A25

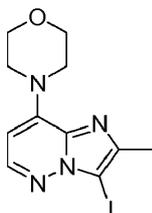
10 Preparación del producto intermedio 25: 2-Ciclopropil-6-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



A partir del producto intermedio 8 y ácido metilborónico. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 30/70) daba el producto intermedio 25 como un sólido amarillo claro (75%).

15 Ejemplo A26

Preparación del producto intermedio 26: 3-Yodo-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



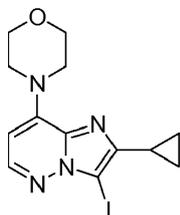
20 Se añadió *N*-yodosuccinimida (1,08 g, 4,8 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 14 (1 g, 4,58 mmol) en una mezcla de diclorometano (50 ml) y ácido acético (2 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y a continuación se extrajo con una solución saturada de carbonato sódico y una solución al 10% de tiosulfato sódico. La capa orgánica se filtró sobre lana de algodón y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, diclorometano en heptano 70/30 en primer lugar, a continuación acetato de etilo en heptano 10/90 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el producto intermedio 26 (4,68 g, 83 %) como un sólido blanco. LCMS: 345 [M+H]⁺; R_t: 2,59 min (método 1).

25

Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A26.

Ejemplo A27

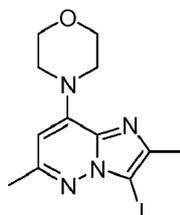
Preparación del producto intermedio 27: 2-Ciclopropil-3-yodo-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 16. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 20/80) daba el producto intermedio 27 como un sólido pardo claro (95%). LCMS: 371 [M+H]⁺; R_t: 3,15 min (método 5).

Ejemplo A28

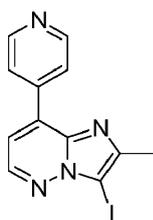
Preparación del producto intermedio 28: 3-Yodo-2,6-dimetil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 10 A partir del producto intermedio 21. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) daba el producto intermedio 28 como un sólido blanco (77%). LCMS: 359 [M+H]⁺; R_t: 2,84 min (método 2).

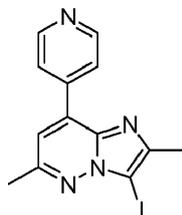
Ejemplo A29

Preparación del producto intermedio 29: 3-Yodo-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



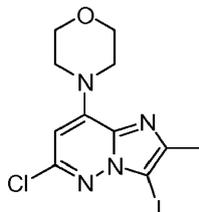
- 15 A partir del producto intermedio 20. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 30/70) daba el producto intermedio 29 como un sólido amarillo claro (96%). LCMS: 351 [M+H]⁺; R_t: 2,43 min (método 2).

Ejemplo A30

Preparación del producto intermedio 30: 3-Yodo-2,6-dimetil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

- 5 A partir del producto intermedio 22. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 30/70 a 70/30) daba el producto intermedio 30 como un sólido amarillo claro (72%). LCMS: 351 [M+H]⁺; R_t: 2,71 min (método 2).

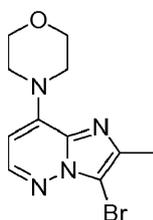
Ejemplo A31

Preparación del producto intermedio 31: 6-Cloro-3-yodo-2-metil-8-morfolin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

- 10 Se añadió *N*-yodosuccinimida (0,95 g, 4,36 mmol) a una solución agitada de una mezcla 70/30 del producto intermedio 3 (0,95 g, 3,36 mmol) en una mezcla de diclorometano (9 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. y a continuación se lavó con una solución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar 1,33 g del producto en bruto. Una porción de este producto en bruto (0,5 g) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y se añadieron morfolina (0,140 ml, 1,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,393 ml, 2,29 mmol). La mezcla se agitó a 150°C durante 15 10 min en un tubo cerrado herméticamente, bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio 31 (0,53 g, 69%).

Ejemplo A32

- 20 Preparación del producto intermedio 32: 3-Bromo-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



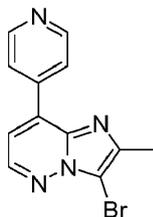
- 25 Se añadió *N*-bromosuccinimida (0,273 g, 1,53 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 14 (0,335 g, 1,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío y el producto en bruto se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 32 (0,1 g, 21,2 %).

30

Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A32.

Ejemplo A33

Preparación del producto intermedio 33: 3-Bromo-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

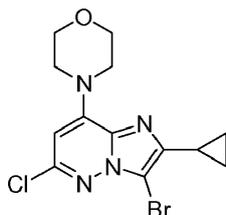


5

A partir del producto intermedio 20. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) daba el producto intermedio 33 como un sólido pardo claro (73%).

Ejemplo A34

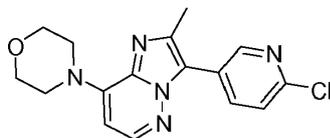
10 Preparación del producto intermedio 34: 3-Bromo-6-cloro-2-ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



A partir del producto intermedio 8. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, diclorometano) daba el producto intermedio 34 como un sólido blanco (59%). LCMS: 357 [M+H]⁺; R_t: 3,16 min (método 4).

Ejemplo A35

15 Preparación del producto intermedio 35: 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina

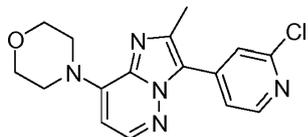


20 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,403 g, 0,35 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 26 (4 g, 11,6 mmol) y ácido 2-cloropiridin-5-borónico (2,01 g, 12,79 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (40 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (20 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno y a continuación se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se precipitó en metanol para dar el producto intermedio 35 (0,364 g, 40%). LCMS: 330 [M+H]⁺; R_t: 1,90 min (método 5).

25 Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A35.

Ejemplo A36

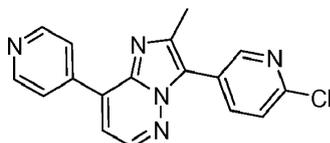
Preparación del producto intermedio 36: 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 26 y ácido 2-cloropiridin-4-borónico. La precipitación en metanol daba el producto intermedio 36 como un sólido pardo claro (95 %).

Ejemplo A37

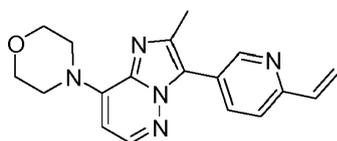
Preparación del producto intermedio 37: 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 10 A partir del producto intermedio 29. Condiciones: 150°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. La precipitación en metanol daba el producto intermedio 37 como un sólido pardo claro (71 %).

Ejemplo A38

Preparación del producto intermedio 38: 2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(6-vinil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridacina

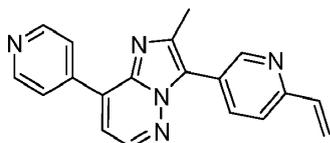


- 15 Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,099 g, 0,086 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 35 (0,945 g, 2,86 mmol) y éster pinacólico de ácido vinilborónico (0,58 ml, 3,44 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (4 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se filtró sobre algodón y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 38 (0,159 g, 74%). LCMS: 322 [M+H]⁺; R_t: 3,66 min (método 6).

El siguiente producto intermedio se preparó a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A38.

Ejemplo A39

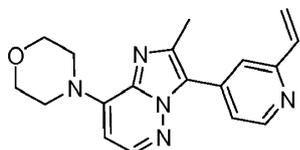
- 25 Preparación del producto intermedio 39: 2-Metil-8-piridin-4-il-3-(6-vinil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridacina



A partir del producto intermedio 37. Condiciones: 150°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 50/50) daba el producto intermedio 39 como un sólido amarillo (100%). LCMS: 314 [M+H]⁺; R_t: 1,67 min (método 5).

Ejemplo A40

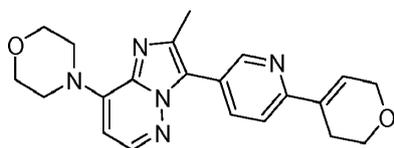
Preparación del producto intermedio 40: 2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(2-vinil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 36. Condiciones: 150°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 40/60) daba el producto intermedio 40 como un sólido blanco (90%). LCMS: 322 [M+H]⁺; R_t: 1,83 min (método 5).

Ejemplo A41

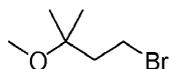
Preparación del producto intermedio 41: 3-[6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridacina



- 10 Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,037 g, 0,032 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 35 (0,35 g, 1,06 mmol) y éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0,267 ml, 1,24 mmol) (obtenido mediante procedimientos similares a los descritos en el documento WO 2004/075846-A2 de Qiu, Y. y cols. publicado en 20040910) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (2 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 5 h. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno, a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 41 (0,159 g, 62%).

20 Ejemplo A42

Preparación del producto intermedio 42: 1-Bromo-3-metoxi-3-metil-butano



- 25 Se añadió trifenilfosfina (12,3 g, 47,0 mmol) a una solución agitada de 3-metoxi-3-metil-butan-1-ol (4 ml, 31,3 mmol) y tetrabromuro de carbono (15,6 g, 47,0 mmol) en diclorometano (300 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se añadió una solución de tiosulfato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se trituró con éter dietílico, se separó por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; éter de petróleo en diclorometano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 42 (2,1 g, 37%).

30 Ejemplo A43

Preparación del producto intermedio 43: 1-Yodo-3-metoxi-3-metil-butano



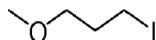
- 35 Se añadió yoduro sódico (2,9 g, 19,3 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 42 (1,4 g, 7,7 mmol) en acetona seca (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró cuidadosamente a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de

desarrollo rápido (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 43 (1,7 g, 81%).

5 Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A43.

Ejemplo A44

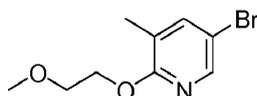
Preparación del producto intermedio 44: 1-Yodo-3-metoxipropano



10 A partir de 1-bromo-3-metoxi-propano. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano) daba el producto intermedio 44 como un aceite incoloro (84%).

Ejemplo A45

Preparación del producto intermedio 45: 5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-3-metil-piridina



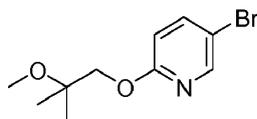
15 Se añadió gota a gota 2-metoxi-etanol (1,18 ml, 14,95 mmol) a una suspensión agitada de una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceites minerales (0,558 g, 13,95 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y a continuación se añadió 2,5-dibromo-3-metilpiridina (2,5 g, 9,96 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h y a continuación se diluyó con heptano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano en heptanos 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 45 (2.23 g, 91%).

20

Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A45.

Ejemplo A46

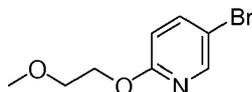
25 Preparación del producto intermedio 46: 5-Bromo-2-(2-metoxi-2-metil-propoxi)-piridina



30 A partir de 2-metoxi-2-metil-propan-1-ol (obtenido mediante procedimientos similares a los descritos en el documento US 2008102028-A1 de Morel, P. publicado en 20080501) y 5-bromo-2-cloro-piridina. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano en heptano 50/50 a 70/30) daba el producto intermedio 46 como un jarabe transparente (75%).

Ejemplo A47

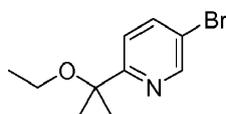
Preparación del producto intermedio 47: 5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-piridina



- 5 A partir de 2-metoxi-etanol y 5-bromo-2-cloro-piridina. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano en heptano 30/70 a 70/30) daba el producto intermedio 47 como un aceite incoloro (75%). LCMS: 232 [M+H]⁺; R_t: 2,50 min (método 1).

Ejemplo A48

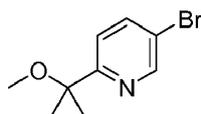
Preparación del producto intermedio 48: 5-Bromo-2-(1-etoxi-1-metil-etil)-piridina



- 10 Una solución de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-propan-2-ol (0,80 g, 3,70 mmol) (obtenido mediante procedimientos similares a los descritos en Wang, X. y cols. Tetrahedron Lett., 2000, 4335) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceites minerales (0,440 mg, 11,1 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. y a continuación se añadió gota a gota yodoetano (1,27 ml, 15,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 d., a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 48 (0.7 g, 77%). LCMS: 244 [M+H]⁺; R_t: 2,93 min (método 5).
- 15
- 20 El siguiente producto intermedio se preparó a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A48.

Ejemplo A49

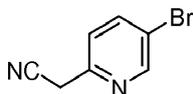
Preparación del producto intermedio 49: 5-Bromo-2-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridina



- 25 A partir de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-propan-2-ol (obtenido mediante procedimientos similares a los descritos en Wang, X. y cols.; Tetrahedron Lett., 2000, 4335) y sulfato de dimetilo. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano en heptano 0/100 a 50/50) daba el producto intermedio 49 como un aceite incoloro (69%). LCMS; 230 [M+H]⁺; R_t: 1,81 min (método 5).

Ejemplo A50

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

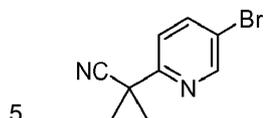


- 30
- 35 Se añadieron cianuro potásico (0,489 g, 7,41 mmol) y yoduro potásico (0,013 g, 0,079 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-2-clorometil-piridina (0,9 g, 3,70 mmol) (obtenida mediante procedimientos similares a los descritos en van den Heuvel, M. y cols.; J. Org. Chem., 2004, 250) en una mezcla de etanol (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 h., a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice;

diclorometano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 50 (0,498 g, 68%).

Ejemplo A51

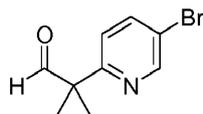
Preparación del producto intermedio 51: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propionitrilo



10 Se añadió yodometano (1,14 ml, 18,27 mmol) a una mezcla agitada del producto intermedio 50 (0,45 g, 2,28 mmol), *tert*-butóxido potásico (0,64 g, 5,71 mmol) y 18-corona-6 (0,091 g, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h., a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 51 (0,503 g, 98%).

Ejemplo A52

Preparación del producto intermedio 52: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propionaldehído

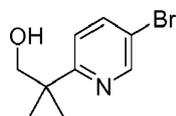


15 Una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (2,46 ml, 2,46 mmol) se añadió a una solución agitada del producto intermedio 51 (0,503 g, 2,23 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió una solución 1 M adicional de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación se añadió a -78°C una solución de ácido sulfúrico 0,5 M, después de lo cual la reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano en heptano 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 52 (0,2 g, 40%).

20

Ejemplo A53

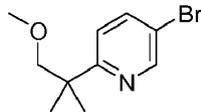
25 Preparación del producto intermedio 53: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol



30 Se añadió borohidruro sódico (0,043 g, 1,14 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 52 (0,2 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 53 (0,2 g, 40%).

Ejemplo A54

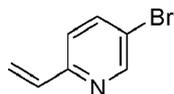
Preparación del producto intermedio 54: 5-Bromo-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-piridina



- 5 Se añadió yodometano (0,16 ml, 2,61 mmol) a una mezcla agitada del producto intermedio 53 (0,20 g, 0,87 mmol), *tert*-butóxido potásico (0,146 mg, 1,30 mmol) y 18-corona-6 (0,34 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 54 (0,088 mg, 41 %).

10 Ejemplo A55

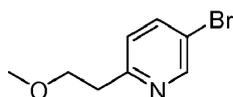
Preparación del producto intermedio 55: 5-Bromo-2-vinil-piridina



- 15 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,82 g, 1,53 mmol) a una suspensión agitada de 2,5-dibromopiridina (15 g, 63,3 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (11,8 ml, 69,6 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (120 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (36 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; diclorometano en heptano 20/80 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 55 (6,23 g, 53 %).
- 20 LCMS: 184 [M+H]⁺; R_t: 2,47 min (método 3).

Ejemplo A56

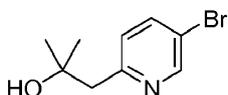
Preparación del producto intermedio 56: 5-Bromo-2-(2-metoxietil)-piridina



- 25 Se añadió metóxido sódico (5,48 g, 101,6 mmol) a una solución del producto intermedio 55 (6,23 g, 33,8 mmol) en metanol seco (120 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 36 h y a continuación se añadió metóxido sódico adicional (1,82 g, 33,8 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 7 h y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; heptano en diclorometano 70/30 s 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 56 (3,78 g, 52%). LCMS: 216 [M+H]⁺; R_t: 1,21 min (método 5).
- 30

Ejemplo A57

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

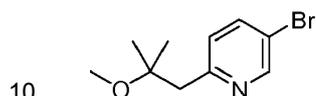


- 35 Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en pentano (8,37 ml, 20,9 mmol) a una solución agitada de *N,N*-diisopropilamina (3,45 ml, 24,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, se enfrió hasta -78°C y a continuación se añadió gota a gota a una solución de 5-bromo-2-picolina

(3,0 g, 17,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. y a continuación se añadió gota a gota acetona (3,85 ml, 52,3 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min. y a continuación se añadió una solución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 57 (1,75 g, 43%) como un aceite incoloro.

Ejemplo A58

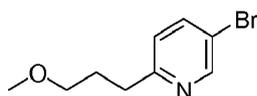
Preparación del producto intermedio 58: 5-Bromo-2-(2-metoxi-2-metil-propil)-piridina



Una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceites minerales (2,36 g, 58,9 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada del producto intermedio 57 (2,36 g, 58,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y a continuación se añadió yodometano (3,67 ml, 58,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se añadieron una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceites minerales (2,36 g, 58,9 mmol) y yodometano (3,67 ml, 58,9 mmol) adicionales. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de cloruro amónico y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 58 (6,90 g, 53%).

Ejemplo A59

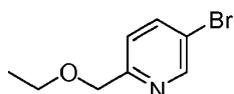
Preparación del producto intermedio 59: 5-Bromo-2-(3-metoxi-propil)-piridina



Se añadió 1,2-dibromoetano (0,237 ml, 2,75 mmol) a una suspensión agitada de cinc (3,6 g, 55,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (40 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 30 min. bajo nitrógeno y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,09 ml, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución del producto intermedio 44 (5,5 g, 27,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 2,5 h. Se dejó que el exceso de cinc sedimentara durante 1 h y el líquido sobrenadante se transfirió a través de una cánula a una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,17 g, 9,17 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,212 g, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 4 h bajo nitrógeno, a continuación los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 59 (1,4 g, 66%).

Ejemplo A60

Preparación del producto intermedio 60: 5-Bromo-2-etoximetil-piridina

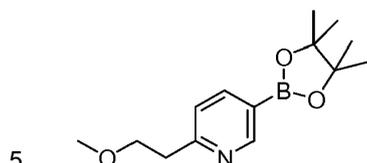


Una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceites minerales (0,073 g, 3,19 mmol) se añadió a una solución agitada de 5-bromo-2-(hidroximetil)piridina (0,5 g, 2,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y a continuación se añadió yodoetano (0,498 g, 3,19 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 h, a continuación se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución saturada de cloruro amónico en agua. La capa

orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio 60 (0,520 g, 90%) como un aceite incoloro.

Ejemplo A61

Preparación del producto intermedio 61: 2-(2-Metoxi-etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina

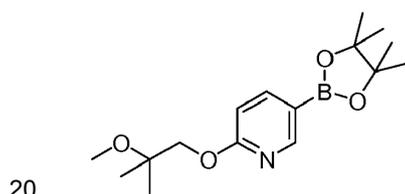


Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,061 g, 0,083 mmol) a una suspensión agitada del producto intermedio 56 (0,6 g, 2,77 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,846 g, 3,33 mmol) y acetato potásico (0,817 g, 8,33 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (9 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1,2 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 40 min. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno y bajo irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea, y el filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio 61 (1,1 g, 64%, 43% de pureza) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t : 1,55 min (método 5).

15 Los siguientes productos intermedios se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a A61.

Ejemplo A62

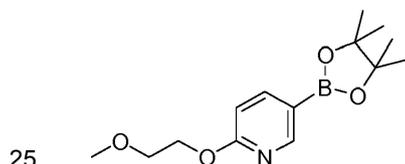
Preparación del producto intermedio 62: 2-(2-Metoxi-2-metil-propoxi)- 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del producto intermedio 46 en dimetilsulfóxido como disolvente, 80°C, 4 h. La extracción con heptano daba el producto intermedio 62 como un aceite incoloro (97%).

Ejemplo A63

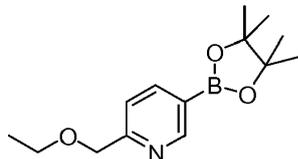
Preparación del producto intermedio 63: 2-(2-Metoxi-etoxi)- 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



A partir del producto intermedio 47 en dimetilsulfóxido como disolvente, 80°C, 4 h. La extracción con heptano daba el producto intermedio 63 como un aceite incoloro (93%).

Ejemplo A64

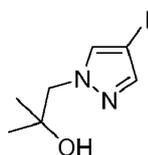
Preparación del producto intermedio 64: 2-Etoximetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina



- 5 A partir del producto intermedio 60 en dimetilsulfóxido como disolvente, 80°C, 4 h. La extracción con heptano daba el producto intermedio 64 como un aceite incoloro (84%).

Ejemplo A65

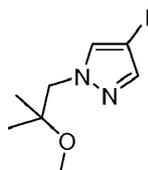
Preparación del producto intermedio 65: 1-(4-Yodo-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol



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

Ejemplo A66

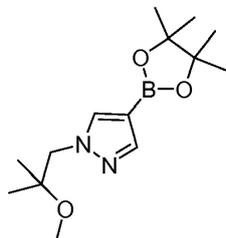
Preparación del producto intermedio 66: 4-Yodo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1*H*-pirazol



- 20 Una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceites minerales (1,85 g, 46,23 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada del producto intermedio 65 (4,1 g, 15,41 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se añadió sulfato de dimetilo (3,67 ml, 66,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h más y a continuación se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 66 (3,32 g, 74%) como un aceite incoloro.
- 25

Ejemplo A67

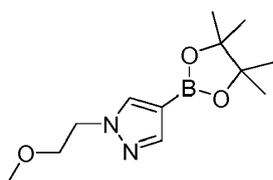
Preparación del producto intermedio 67: 1-(2-Metoxi-2-metil-propil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol



- 5 Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)]dicloropaladio(II) (0,026 g, 0,36 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 66 (1,18 g, 4,21 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,28 g, 5,06 mmol) y acetato potásico (1,24 g, 12,64 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua y heptano y a
- 10 continuación se filtró sobre algodón para retirar la suspensión negra resultante. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con heptano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio 67 (0,96 g, 81%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A68

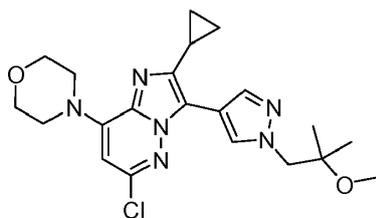
Preparación del producto intermedio 68: 1-(2-Metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol



- 15 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1 g, 5,15 mmol), 2-bromoetil-metil-éter (0,63 ml, 6,7 mmol) y carbonato de cesio (2,52 g, 7,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 ml) se agitó a 150°C durante 30 min. bajo irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre agua y éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante
- 20 cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 68 (0,88 g, 68%) como un aceite amarillo claro.

Ejemplo A69

- 25 Preparación del producto intermedio 69: 6-cloro-2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina



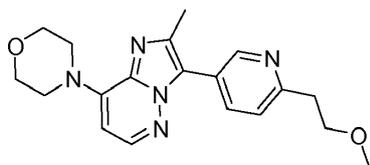
- 30 Se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (0,068 g, 0,059 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 34 (0,30 g, 0,84 mmol) y el producto intermedio 67 (0,446 g, 1,59 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (6 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 15 min, en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno y bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice: solución 7 M de

amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron y el producto en bruto se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 10/90 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 69 (0,216 g, 59%). LCMS: 431 [M+H]⁺; R_t: 4,30 min (método 1). Este compuesto también es un compuesto final (compuesto 150).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

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



Se añadió acetato de paladio (II) (0,066 g, 0,294 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 14 (1,5 g, 5,89 mmol), el producto intermedio A56 (1,91 g, 8,83 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (0,211 g, 0,59 mmol) y fosfato potásico (3,75 g, 17,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y a continuación a 120°C durante 24 h en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución de hidróxido potásico al 1%. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se trituró en éter diisopropílico para dar el compuesto 1 (1,74 g, 84%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,13 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,83 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,88 - 4,04 (m, 8 H), 6,10 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=8,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,80 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

Para el compuesto 1, se obtuvieron la sal de hidrocloreto (.HCl) (pf = 164,8°C con descomposición); la sal de maleato (.C₄H₄O₄) (pf = 113,8°C) y el monohidrato (.H₂O) (DSC: deshidratación a aproximadamente 88°C seguido por fusión a 131,9°C), siguiendo los procedimientos descritos posteriormente.

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

Se añadió cloruro de hidrógeno (1 N, 1,27 ml, 1,27 mmol) a una solución agitada del compuesto 1 (0,5 g, 1,41 mmol) en 2-butanona (7,50 ml). La mezcla se concentró a vacío hasta sequedad a 50°C, y a continuación se añadió 2-butanona (7,50 ml). Se observó la formación de un sólido blanco y la suspensión se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se separó por filtración y se secó durante la noche a 50°C para dar la sal de hidrocloreto (0,397 g, 72%) como un sólido blanco.

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

Se añadió 1-metoxi-2-propanol (15,00 ml) a una mezcla del compuesto 1 (1,00 g, 2,83 mmol) y ácido (Z)-2-butenodioico (344,85 mg, 2,97 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C, a continuación se enfrió hasta 0°C y se agitó durante la noche a 0°C. Se observó precipitación, con formación de sólidos muy finos, dando a la mezcla de reacción una apariencia casi lechosa. Una pequeña cantidad de estos sólidos se apartó y se usó posteriormente como material de siembra (véase posteriormente). La mezcla se calentó hasta 50°C. El disolvente se evaporó parcialmente hasta un volumen de 10 ml y la mezcla de reacción se sembró con sólidos originales a 45°C. La agitación se continuó a 45°C durante 4 horas, a continuación a 40°C durante 2 horas y continuó a 20°C durante la noche. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó una vez con una cantidad muy pequeña de éter monometílico de propilenglicol (PGME) y una vez con metil-terc-butil-éter (MTBE) y se secó durante la noche a 45°C, para dar la sal de maleato (850 mg, 64%) como un sólido de blanco a ligeramente amarillo.

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

a) se añadió agua (2 ml) al compuesto sólido (20 mg) y se dejó que se suspendiera a 70°C durante 30 minutos. El calor se cortó y se dejó que la mezcla en solución continuara suspendiéndose a temperatura ambiente durante 3 días.

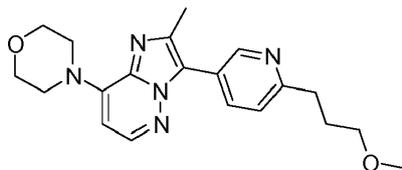
b) se añadió agua (4 ml) al compuesto sólido (200 mg) y se dejó que se suspendiera a temperatura ambiente durante 5 días.

A continuación, el producto se separó por filtración y se secó para dar el hidrato como un sólido.

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a B1.

Ejemplo B2

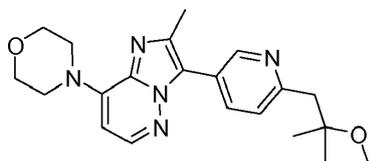
Preparación del compuesto 2: 3-[6-(3-metoxipropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

Ejemplo B3

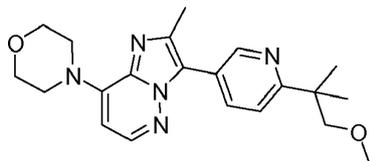
- 15 Preparación del compuesto 3: 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

Ejemplo B4

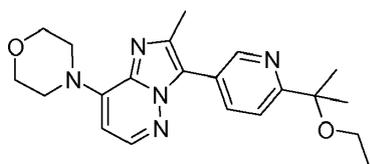
Preparación del compuesto 4: 3-[6-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

- 30 Ejemplo B5

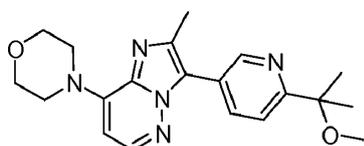
Preparación del compuesto 5: 3-[6-(1-etoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 14 y el producto intermedio 48. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0) y la precipitación en éter dietílico daban el compuesto 5 como un sólido blanco (92%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 1,53 (s, 6 H), 2,46 (s, 3 H), 3,32 (c, $J=6,9$ Hz, 2 H), 3,80 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 3,98 (dd, $J=4,9$, 4,3 Hz, 4 H), 6,38 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 8,05 - 8,17 (m, 2 H), 8,79 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo B6

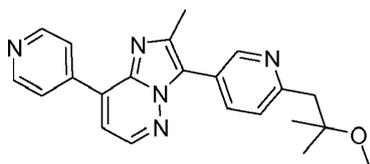
Preparación del compuesto 6: 3-[6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 10 A partir del producto intermedio 14 y el producto intermedio 49. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0) y la precipitación en éter dietílico daban el compuesto 6 como un sólido blanco (92%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 3,80 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 3,98 (dd, $J=4,9$, 4,3 Hz, 4 H), 6,39 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,05 - 8,16 (m, 2 H), 8,81 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

15 Ejemplo B7

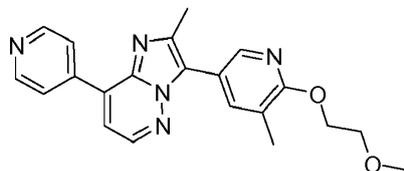
Preparación del compuesto 7: 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

Ejemplo B8

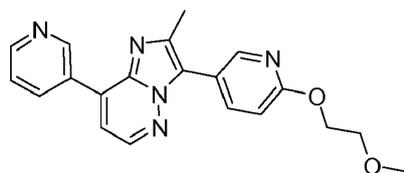
Preparación del compuesto 8: 3-[6-(2-metoxietoxi)-5-metil-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 20 y el producto intermedio 45. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y la precipitación en éter dietílico daban el compuesto 8 como un sólido amarillo (79%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,73 (t a, $J=4,6$ Hz, 2 H), 4,50 (t a, $J=4,9$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 8,30 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 8,63 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,82 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H).

Ejemplo B9

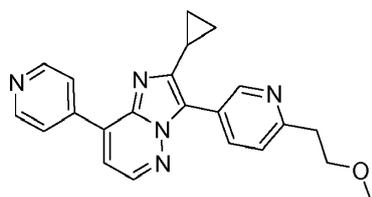
- 10 Preparación del compuesto 9: 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(3-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 15 A partir del producto intermedio 19 y el producto intermedio 47. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98), la HPLC en fase inversa (solución al 0,1% de tampón de formiato amónico/hidróxido amónico pH 9 y acetonitrilo 20/80 a 0/100) y la precipitación en éter dietílico daban el compuesto 9 como un sólido amarillo claro (73%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,71 (t a, $J=4,6$ Hz, 2 H), 4,47 (t a, $J=4,6$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,08 (dd, $J=8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,72 (dt, $J=8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J=4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,47 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H).

Ejemplo B10

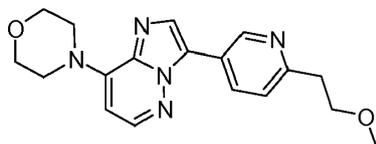
- 20 Preparación del compuesto 10: 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil-3-piridinil)-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 25 A partir del producto intermedio 18 y el producto intermedio 56. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 30/70 a 100/0) y la precipitación en éter diisopropílico daban el compuesto 10 como un sólido amarillo claro (31%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 - 1,09 (m, 2 H), 1,19 - 1,28 (m, 2 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 3,17 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,86 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J=8,1, 2,3$ Hz, 1 H), 8,14 - 8,19 (m, $J=6,0$ Hz, 2 H), 8,37 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,81 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H), 9,03 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).

Ejemplo B11

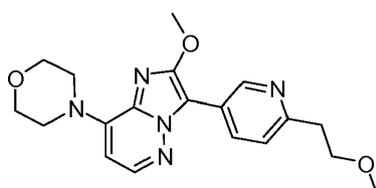
Preparación del compuesto 11: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 17 y el producto intermedio 56. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97) y la filtración a través de un cartucho Isolute SCX-2 seguido por la elución con una solución 7 M de amoníaco en metanol daban el compuesto 11 como un sólido blanco (83%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,01 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,72 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,79 (t a, J=4,9 Hz, 4 H), 4,00 (dd, J=4,9, 4,3 Hz, 4 H), 6,42 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,24 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=1,7 Hz, 1 H).

10 Ejemplo B12

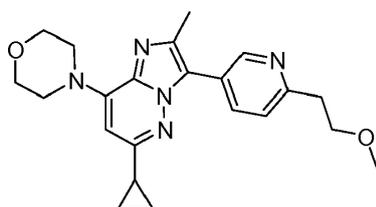
Preparación del compuesto 12: 2-metoxi-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 15 A partir del producto intermedio 15 y el producto intermedio 56. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97) y la precipitación en éter diisopropílico daban el compuesto 12 como un sólido blanco (83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,98 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,71 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,80 (dd, J=5,1, 4,4 Hz, 4 H), 3,92 (dd, J=5,1, 4,4 Hz, 4 H), 4,06 (s, 3 H), 6,48 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1 H), 9,15 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo B13

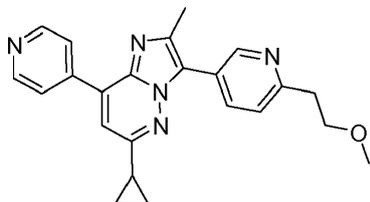
- 20 Preparación del compuesto 13: 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 25 A partir del producto intermedio 23 y el producto intermedio 56. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 a 100/0) daba el compuesto 13 como un sólido blanco (85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 - 0,96 (m, 4 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 3,13 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,84 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,87 - 3,92 (m, 4 H), 3,92 - 3,98 (m, 4 H), 5,98 (s, 1 H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo B 14

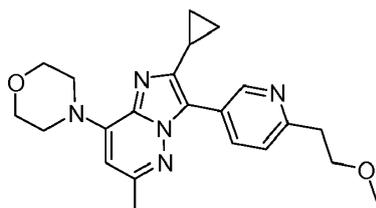
Preparación del compuesto 14: 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

10 Ejemplo B 15

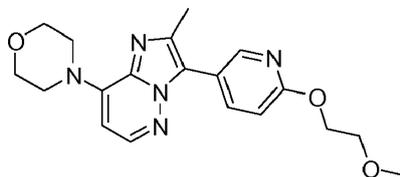
Preparación del compuesto 15: 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 15 A partir del producto intermedio 25) y el producto intermedio 56. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 50/50) daba el compuesto 15 como un sólido blanco (47%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,91 - 0,98 (m, 2 H), 1,03 - 1,13 (m, 2 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 3,13 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,84 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 8 H), 5,96 (s, 1 H), 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,13 (dd, $J=8,1, 2,3$ Hz, 1 H), 9,02 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo B16

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

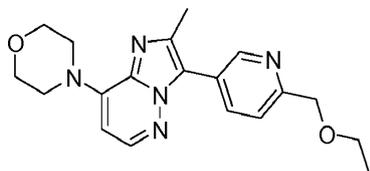


- 25 Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,034 g, 0,009 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 26 (0,2 g, 0,58 mmol) y el producto intermedio 63 (0,243 g, 0,87 mmol), en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (3 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno y a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se filtró sobre algodón y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el compuesto 16 (0,151 g, 70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,51 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,78 (t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 3,86 - 4,06 (m, 8 H), 4,55 (dd, $J=4,9, 4,4$ Hz, 2 H), 6,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,92 (dd, $J=8,6, 2,3$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

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

Ejemplo B17

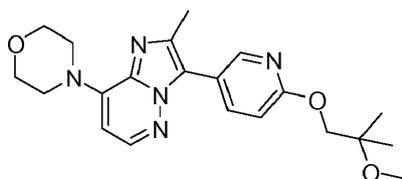
Preparación del compuesto 17: 3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

10 Ejemplo B18

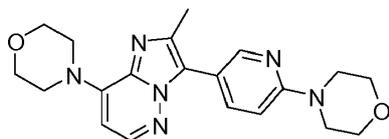
Preparación del compuesto 18: 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

Ejemplo B19

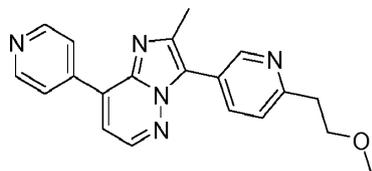
- 20 Preparación del compuesto 19: 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina



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

Ejemplo B20

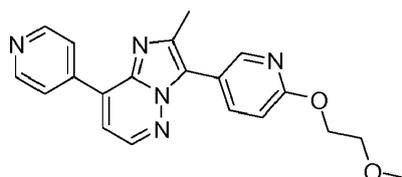
Preparación del compuesto 20: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 33 y el producto intermedio 61. Condiciones: 150°C, 5 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 4/96) y la precipitación en éter diisopropílico daban el compuesto 20 como un sólido blanco (45%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 3,16 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,86 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J*=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 8,40 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H), 8,83 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 8,88 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H).

10 Ejemplo B21

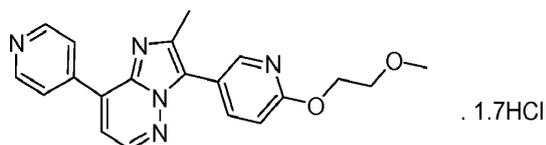
Preparación del compuesto 21: 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

Ejemplo B21a

- 20 Preparación del compuesto 21a: sal de hidrocloreto de 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina

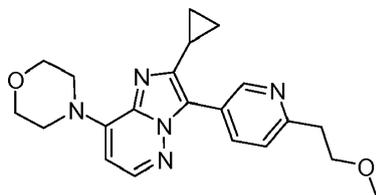


- 25 Se añadió ácido clorhídrico (38,16 ml, solución 2 M en éter dietílico) a una solución del compuesto 21 (19,7 g, 54,51 mmol) en una mezcla de éter dietílico (220 ml) y diclorometano (600 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y a continuación se concentró a vacío. A continuación, se añadió éter dietílico y el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó durante la noche a vacío, para dar el compuesto 21a (20,94 g, 91%) como un sólido naranja. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,67 - 3,76 (m, 2 H), 4,42 - 4,51 (m, 2 H), 7,07 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H), 8,09 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,50 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H), 8,88 - 8,98 (m, 2 H), 9,09 - 9,17 (m, 2 H).

30

Ejemplo B22

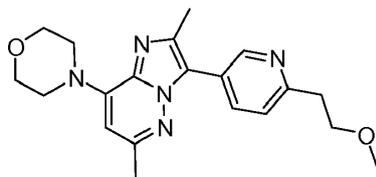
Preparación del compuesto 22: 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 5 A partir del producto intermedio 27 y el producto intermedio 61. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 7/93) y la HPLC en fase inversa (solución al 0,1% de tampón de formiato amónico/hidróxido amónico pH 9 y acetonitrilo 80/20 a 0/100) daban el compuesto 22 como un sólido blanco (14%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 - 1,01 (m, 2 H), 1,06 - 1,13 (m, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 3,13 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,83 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,88 - 4,05 (m, 8 H), 6,06 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J=8,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,96 (d, J=2,3 Hz, 1 H).
- 10

Ejemplo B23

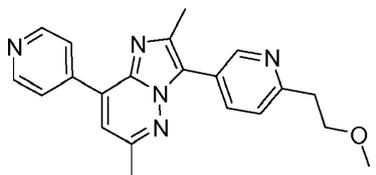
Preparación del compuesto 23: 3-[6-(2-metoxi)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 15 A partir del producto intermedio 28 y el producto intermedio 61. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y la HPLC en fase inversa (solución al 0,1% de tampón de formiato amónico/hidróxido amónico pH 9 y acetonitrilo 80/20 a 0/100) daban el compuesto 23 como un sólido blanco (14%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,13 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,84 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 8 H), 5,99 (s, 1 H), 7,34 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,86 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

20 Ejemplo B24

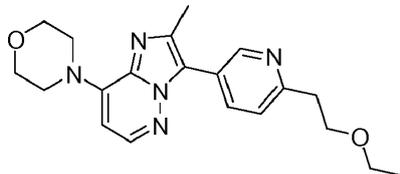
Preparación del compuesto 24: 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



- 25 A partir del producto intermedio 30 y el producto intermedio 61. Condiciones: 150°C, 15 min, irradiación de microondas. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y la cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 5/95) y la precipitación en éter diisopropílico daban el compuesto 24 como un sólido amarillo (29%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,16 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,87 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,40 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 8,81 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 8,93 (d, J=1,7 Hz, 1 H).
- 30

Ejemplo B25

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



5 Una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceites minerales (0,2 g, 5 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada del producto intermedio 38 (0,2 g, 0,62 mmol) en etanol (8 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente y a continuación se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el

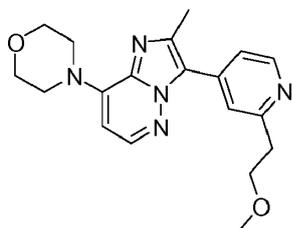
10 compuesto 25 (0,042 g, 18%) como un sólido blanco.

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

15 El siguiente compuesto se preparó a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo a B25.

Ejemplo B26

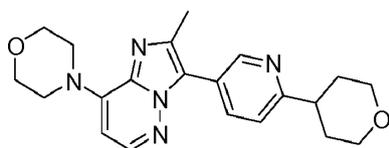
Preparación del compuesto 26: 3-[2-(2-metoxietil)-4-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



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

Ejemplo B27

25 Preparación del compuesto 27: 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina



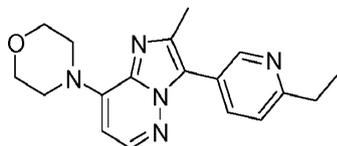
30 Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,069 g) a una suspensión del producto intermedio 41 (0,245 g, 0,65 mmol) y formiato amónico (0,122 g, 1,95 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 4 h y a continuación se añadieron más paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,69 g) y formiato amónico (0,122 g, 1,95 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h más y a continuación se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para dar el compuesto 27 (0,21 g, 86%) como un

35 sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,83 - 2,06 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 2,94 - 3,10 (m, 1 H), 3,51 - 3,65

(m, 2 H), 3,87 - 4,03 (m, 8 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 6,10 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J=8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J=2,1$ Hz, 1H).

Ejemplo B28

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

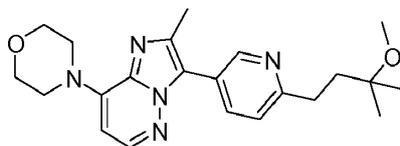


5

Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,405 g) a una suspensión del producto intermedio 38 (2,45 g, 7,62 mmol) en una mezcla de metanol (90 ml) y acetato de etilo (90 ml). La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se precipitó en éter dietílico para dar el compuesto 28 (0,675 g, 27%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, $J=7,7$ Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,82 (c, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,79 (t a, $J=4,9$ Hz, 4 H), 3,97 (dd, $J=4,9, 4,3$ Hz, 4 H), 6,36 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,99 (dd, $J=8,1, 2,3$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

15 Ejemplo B29

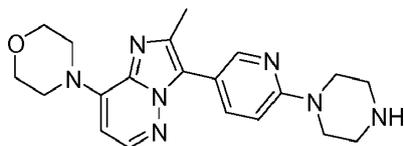
Preparación del compuesto 29: 3-[6-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



Se añadió 1,2-dibromoetano (0,016 ml, 0,19 mmol) a una suspensión agitada de cinc (0,337 g, 5,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (8 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 30 min. bajo nitrógeno y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,006 ml, 0,048 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución del producto intermedio 43 (0,7 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. El exceso de cinc se dejó sedimentar durante 1 h y el líquido sobrenadante se transfirió a través de una cánula a un segundo matraz cargado con el producto intermedio 35 (0,21 g, 0,64 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,015 g, 0,013 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 16 h bajo nitrógeno y a continuación se añadió una solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; metanol en diclorometano 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 29 (0,071 g, 28%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,26 (s, 6 H), 1,86 - 2,07 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,79 - 2,99 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,80 - 4,11 (m, 8 H), 6,09 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,96 (dd, $J=8,1, 1,6$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,78 (s a, 1 H).

Ejemplo B30

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



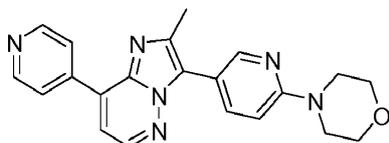
35 Se añadió piperacina (4,68 g, 54,4 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 35 (2,7 g, 6,80 mmol) en acetonitrilo (24 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 1 d en un tubo cerrado herméticamente y a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los

disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío y el producto en bruto se precipitó en éter diisopropílico para dar el compuesto 30 (1,64 g, 39%) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,75 (s, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 3,01 (t a, $J=5,1$ Hz, 4 H), 3,59 (dd, $J=5,3, 4,9$ Hz, 4 H), 3,83 - 4,07 (m, 8 H), 6,06 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J=8,9, 2,4$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

El siguiente compuesto se preparó a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo al usado para B30.

10 Ejemplo B31

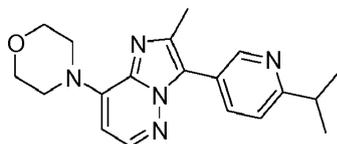
Preparación del compuesto 31: 2-metil-3-[6-(4-morfolinil-3-piridinil)-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



A partir del producto intermedio 37 y morfolina. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98) y la precipitación en éter dietílico daban el compuesto 31 como un sólido naranja (80%). P. f. > 300°C (descomposición). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,53 (s, 3 H), 3,55 (dd, $J=5,2, 4,6$ Hz, 4 H), 3,74 (t a, $J=4,6$ Hz, 4 H), 7,02 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,91 (dd, $J=8,8, 2,5$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H), 8,45 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 8,81 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H).

Ejemplo B32

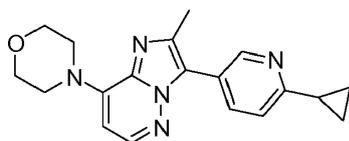
Preparación del compuesto 32: 2-metil-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina



Se añadió una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (0,758, 1,52) a una solución agitada del producto intermedio 35 (0,25 g, 0,76 mmol) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel (II) (0,021 g, 0,038 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h y a continuación se agitó durante 2 h más. Se añadió una solución al 10% de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; solución 7 M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 a 2/98). Las fracciones menos puras se evaporaron a vacío y el residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice, acetato de etilo en heptano 20/80 a 60/40). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto 32 (0,116 g, 45%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H), 2,54 (s, 3 H), 3,13 (spt, $J=6,9$ Hz, 1 H), 3,85 - 4,07 (m, 8 H), 6,09 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=8,1, 2,1$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,79 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H).

Ejemplo B33

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

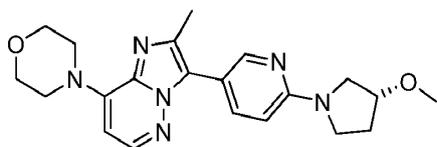


Se añadió acetato de paladio (II) (0,031 g, 0,14 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 35 (0,3 g, 0,91 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,117 g, 1,37 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,244 g, 0,594 mmol) y fosfato potásico (0,11 g, 0,27 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 d en un tubo

cerrado herméticamente bajo nitrógeno y a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío y el producto en bruto se trituró con éter diisopropílico para dar el compuesto 33 (0,091 g, 30%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,00 - 1,06 (m, 2 H), 1,06 - 1,12 (m, 2 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 3,90 - 4,00 (m, 8 H), 6,08 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=7,5$ Hz, 4 H), 7,89 (dd, $J=8,1, 2,0$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo B34

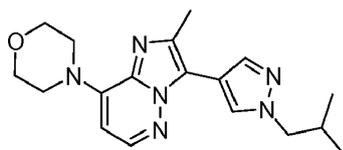
10 Preparación del compuesto 34: 3-[6-[(3*R*)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina



15 Una mezcla del producto intermedio 35 (0,2 g, 0,61 mmol), (*R*)-(+)-3-pirrolidinol (0,21 g, 2,43 mmol) y diisopropiletamina (0,158 ml, 0,91 mmol) se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadieron *tert*-butóxido sódico (0,34 g, 3,03 mmol), 18-corona-6 (0,024 g, 0,091 mmol) y yodometano (0,378 ml, 6,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; diclorometano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el compuesto 34 (0,091 g, 30%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,08 - 2,24 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,59 (dd, $J=8,5, 5,9$ Hz, 2 H), 3,64 - 3,71 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 8 H), 4,08 - 4,14 (m, 1 H), 6,04 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo B35

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

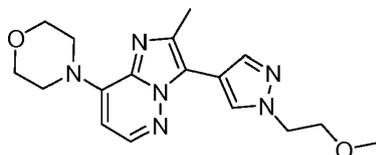


30 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,017 g, 0,015 mmol) a una solución agitada del producto intermedio 26 (0,2 g, 0,58 mmol) y 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,18 g, 0,73 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (8 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (2 ml). La mezcla se agitó a 140°C durante 20 min. en un tubo cerrado herméticamente bajo nitrógeno, bajo irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea y el filtrado se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el compuesto 35 (0,14 mg, 71 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 2,30 (spt, $J=6,7$ Hz, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 3,89 - 3,97 (m, 8 H), 4,01 (d, $J=7,2$ Hz, 2 H), 6,06 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,05 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,17 (s, 1H).

40 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los precursores indicados según un protocolo análogo al de B35.

Ejemplo B36

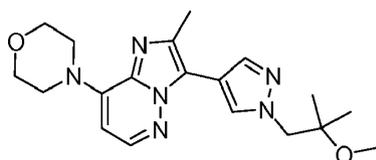
Preparación del compuesto 36: 3-[-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil-imidazo[1,2-*b*]piridacina



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

Ejemplo B37

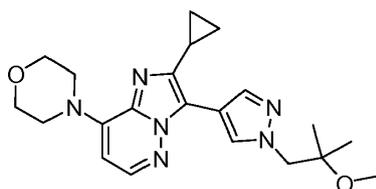
- 10 Preparación del compuesto 37: 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-*b*]piridacina



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

Ejemplo B38

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

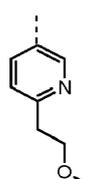
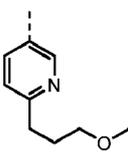
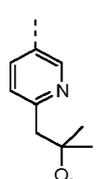
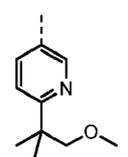
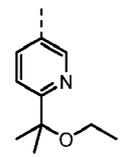
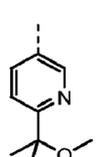
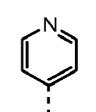
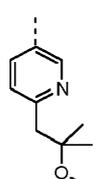


- 25 Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal activado (0,284 g) a una mezcla del producto intermedio 69 (0,125 g, 0,29 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,58 mmol) en una mezcla de metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml). La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se filtró a través de un bloque de tierra diatomácea y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; acetato de etilo en heptano 30/70 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el compuesto 38 (0,116 g, 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 2 H), 0,95 - 1,02 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H), 2,15 - 2,23 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,71 - 3,83 (m, 4 H), 3,85 - 3,98 (m, 4 H), 4,23 (s, 2 H), 6,30 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,15 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H).
- 30

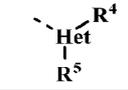
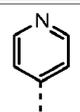
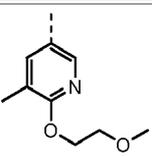
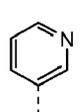
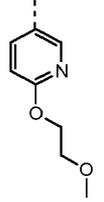
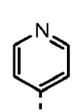
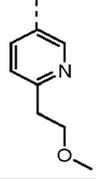
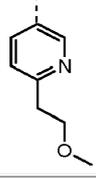
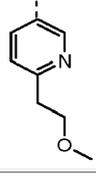
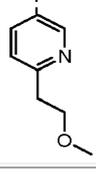
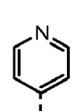
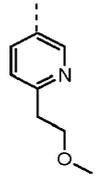
- 35 Se prepararon compuestos adicionales a partir de los correspondientes productos intermedios según procedimientos similares a los descritos para la síntesis de los Ejemplos correspondientes descritos previamente. Los productos intermedios correspondientes se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos previamente en la sección bien de Parte experimental o bien de Síntesis. El compuesto 45 se aisló como la sal de ácido clorhídrico

(.HCl) correspondiente. La asignación de la configuración en los compuestos 34, 113 y 131 deriva del reactivo usado en la síntesis de los compuestos.

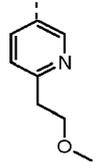
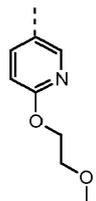
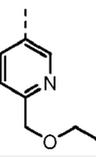
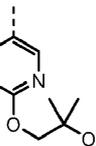
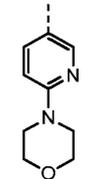
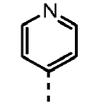
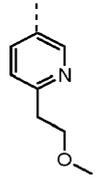
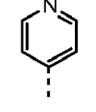
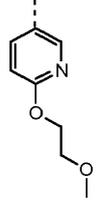
5 Tabla 1. Compuestos y puntos de fusión de los mismos según la Fórmula (I) preparados según los métodos anteriores. (Desc significa descomposición)

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
1	B1		--CH ₃	--H		131,5
2	B2		--CH ₃	--H		165
3	B3		--CH ₃	--H		101,8
4	B4		--CH ₃	--H		> 300 Desc.
5	B5		--CH ₃	--H		135,3
6	B6		--CH ₃	--H		132,5
7	B7		--CH ₃	--H		126,1
8	B8		--CH ₃	--H		159

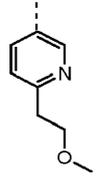
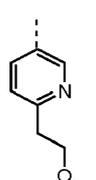
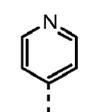
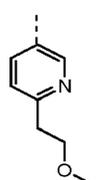
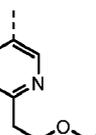
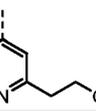
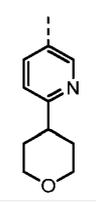
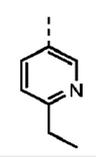
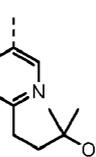
ES 2 651 296 T3

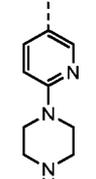
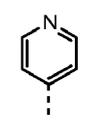
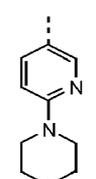
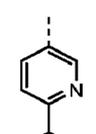
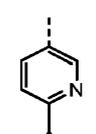
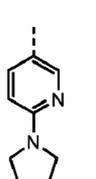
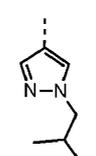
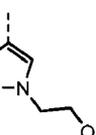
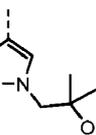
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
9	B9		--CH ₃	--H		n.d.
10	B10			--H		241,6
11	B11		--H	--H		137,8
12	B12		--OCH ₃	--H		190,7
13	B13		--CH ₃			137,2
14	B14		--CH ₃			> 300 Desc.
15	B15			--CH ₃		122,5

ES 2 651 296 T3

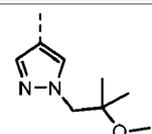
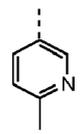
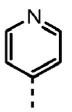
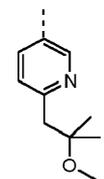
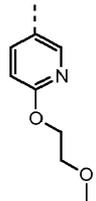
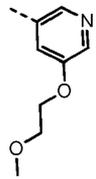
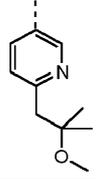
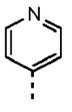
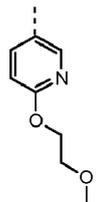
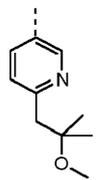
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
16	B16		--CH ₃	--H		n.d.
17	B17		--CH ₃	--H		>300 Desc.
18	B18		--CH ₃	--H		> 300 Desc.
19	B19		--CH ₃	--H		n.d.
20	B20		--CH ₃	--H		149,7
21	B21		--CH ₃	--H		168,7
22	B22			--H		111,4

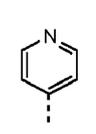
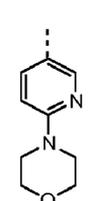
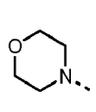
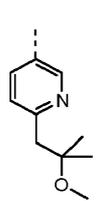
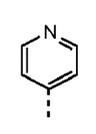
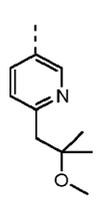
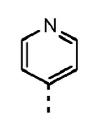
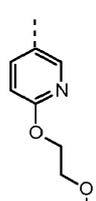
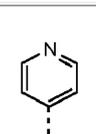
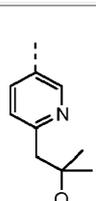
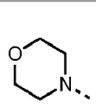
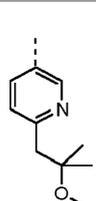
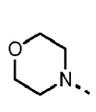
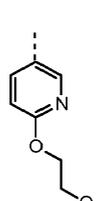
ES 2 651 296 T3

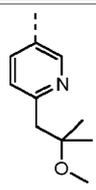
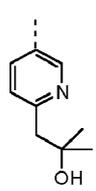
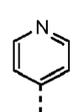
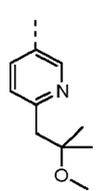
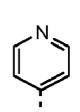
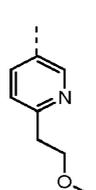
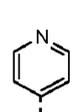
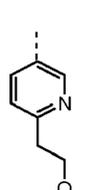
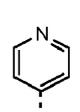
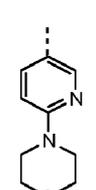
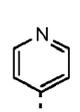
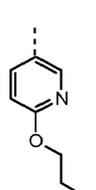
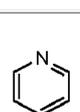
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
23	B23		---CH ₃	---CH ₃		115,4
24	B24		---CH ₃	---CH ₃		> 300 Desc.
25	B25		---CH ₃	---H		n.d.
26	B26		---CH ₃	---H		n.d.
27	B27		---CH ₃	---H		274,4
28	B28		---CH ₃	---H		130,2
29	B29		---CH ₃	---H		> 300 Desc.
30	B30		---CH ₃	---H		n.d.

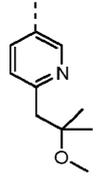
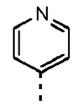
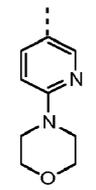
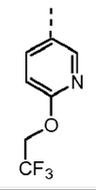
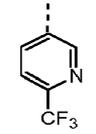
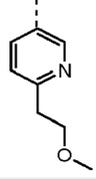
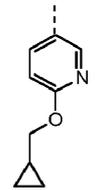
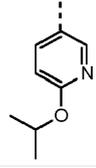
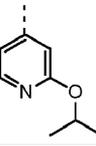
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
31	B31		--CH ₃	--H		>300 Desc.
32	B35		--CH ₃	--H		129,3
33	B33		--CH ₃	--H		142,5
34	B34		--CH ₃	--H		162
35	B35		--CH ₃	--H		n.d.
36	B36		--CH ₃	--H		113,7
37	B37		--CH ₃	--H		126,1
38	B38			--H		n.d.

ES 2 651 296 T3

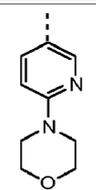
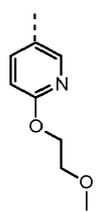
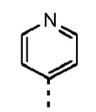
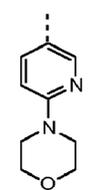
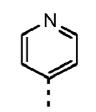
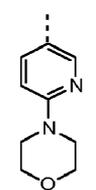
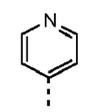
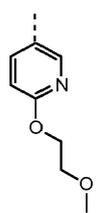
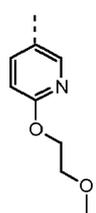
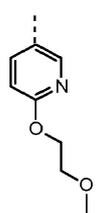
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
39	B1		--CH ₃	--H		176,9
40	B1		--CH ₃			133,9
41	B1		--CH ₃			106,2
42	B1		--CH ₃			108,8
43	B1		--CH ₃			128,5
44	B1			--H		146,0
45	B1			--H		n.d.

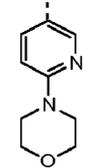
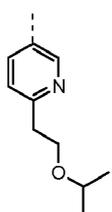
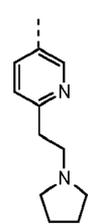
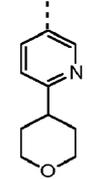
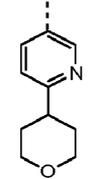
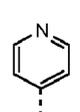
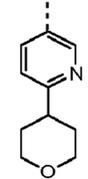
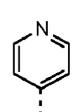
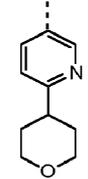
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
46	B1			--H		> 300 Desc.
47	B1		--CH ₃	--CH ₃		123,5
48	B1		--CH ₃	--CH ₃		159,0
49	B1		--CH ₃	--CH ₃		128,3
50	B1			--H		114,1
51	B1		--H	--H		143,3
52	B1		--H	--H		n.d.
53	B1			--CH ₃		200,9

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
54	B1			--H		n.d.
55	B1			--CH ₃		> 300 Desc.
56	B1			--CH ₃		> 300 Desc.
57	B1		--H	--H		142,1
58	B1		--CH ₃			198,1
59	B1		--CH ₃			119,3
60	B1		--H	--H		152,1

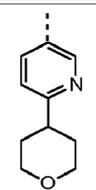
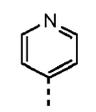
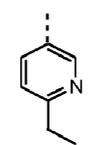
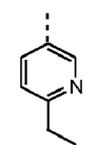
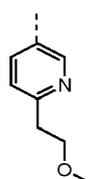
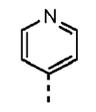
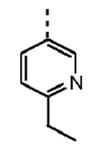
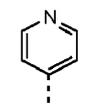
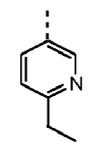
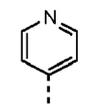
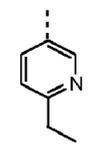
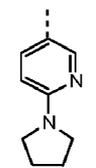
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
61	B1		--H	--H		167,7
62	B16		--CH ₃	--H		> 300 Desc.
63	B16		--CH ₃	--H		n.d.
64	B16		--CH ₃	--CF ₃		132,2
65	B16		--CH ₃	--H		n.d.
66	B16		--CH ₃	--H		n.d.
67	B16		--CH ₃	--H		n.d.
68	B16		--CH ₃	--CH ₃		200,5

ES 2 651 296 T3

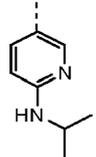
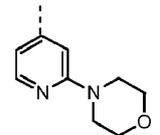
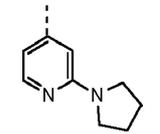
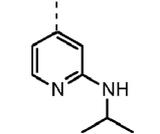
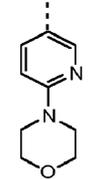
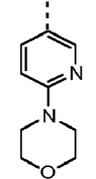
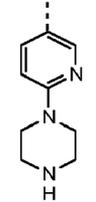
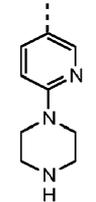
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
69	B16		--CH ₃	--CH ₃		239,4
70	B16		--CH ₃	--CH ₃		n.d.
71	B16			--CH ₃		> 300 Desc.
72	B16			--CH ₃		123,1
73	B16			--H		n.d.
74	B16			--CH ₃		99,7
75	B16			--CH ₃		183,2

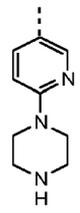
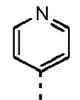
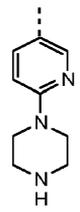
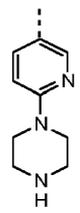
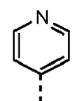
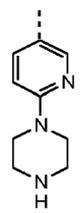
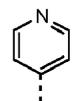
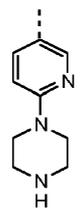
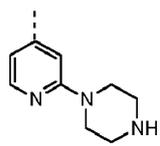
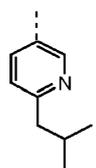
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
76	B25		--CH ₃	--H		n.d.
77	B25		--CH ₃	--H		> 300 Desc.
78	B28		--CH ₃			177,4
79	B28			--CH ₃		196,2
80	B28			--CH ₃		195,4
81	B28		--CH ₃			n.d.
82	B28		--H	--H		n.d.

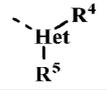
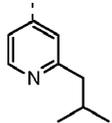
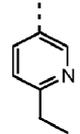
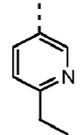
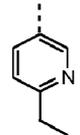
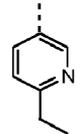
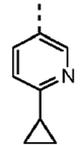
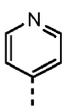
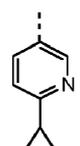
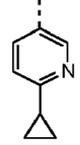
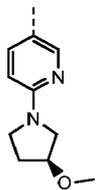
ES 2 651 296 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
83	B29		--CH ₃	--H		153,7
84	B29			--CH ₃		147,2
85	B30			--CF ₃		n.d.
86	B30		--CH ₃			> 300 Desc.
87	B30			--H		140,3
88	B30		--CH ₃	--CH ₃		> 300 Desc.
89	B31		--CH ₃	--H		174,3
90	B31		--CH ₃	--H		> 300 Desc.

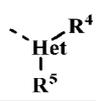
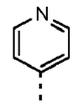
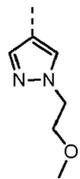
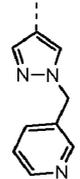
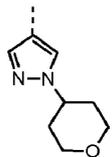
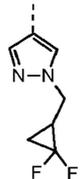
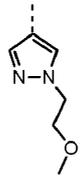
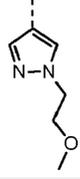
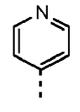
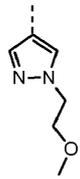
ES 2 651 296 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
91	B31		--CH ₃	--H		200,8
92	B31		--CH ₃	--H		n.d.
93	B31		--CH ₃	--H		201,2
94	B31		--CH ₃			191,3
95	B31			--H		n.d.
96	B31		--CH ₃	--CH ₃		220,2
97	B31		--CH ₃	--H		> 300 Desc.

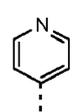
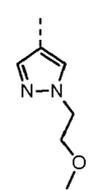
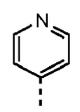
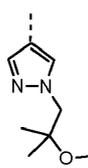
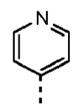
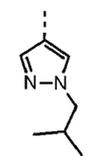
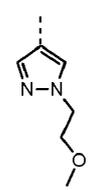
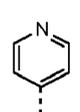
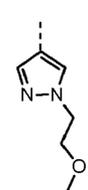
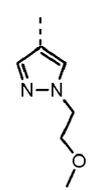
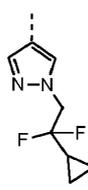
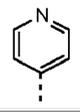
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
98	B31			--H		n.d.
99	B31		--CH ₃			> 300 Desc.
100	B31			--CH ₃		200,1
101	B31			--CH ₃		223,2
102	B31			--H		212,1
103	B31		--CH ₃	--H		n.d.
104	B33		--CH ₃	--H		116,1
105	B33		--CH ₃	--H		127,0

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
106	B33			--H		118,0
107	B33		--CH ₃			137,4
108	B33		--CH ₃	--CH ₃		164,4
109	B33		--H	--H		n.d.
110	B34		--CH ₃	--CH ₃		154,6
111	B34		--CH ₃	--H		179,6
112	B34		--H	--H		n.d.
113	B35		--CH ₃	--H		n.d.

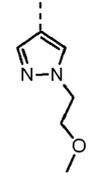
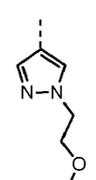
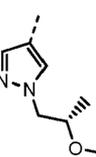
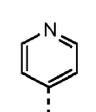
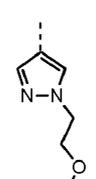
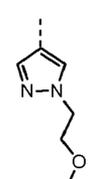
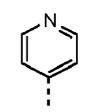
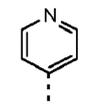
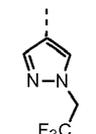
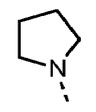
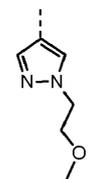
ES 2 651 296 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
114	B36		---CH ₃	---H		n.d.
115	B36		---CH ₃	---H		n.d.
116	B36		---CH ₃	---H		n.d.
117	B36		---CH ₃	---H		n.d.
118	B36		---CH ₃	---H		n.d.
119	B36			---H		n.d.
120	B36			---H		150,1
121	B36			---H		129,8

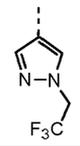
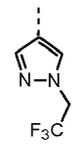
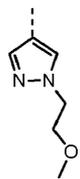
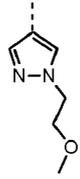
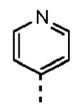
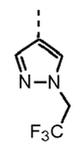
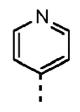
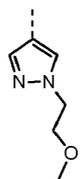
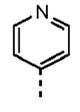
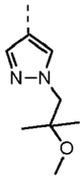
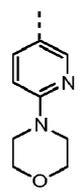
ES 2 651 296 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
122	B36		--CF ₃	--H		n.d.
123	B36		---CH ₃	---H		n.d.
124	B36		--CH ₃	--H		132,6
125	B36		---CH ₃			138,0
126	B36		---CH ₃			130,6
127	B36		---CH ₂ CH ₃	--H		120,8
128	B36		---CH ₃	--H		n.d.
129	B36		---CH ₃	---CF ₃		165,2

ES 2 651 296 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
130	B36		---CH ₃	---CF ₃		173,7
131	B36		---CH ₃	---H		n.d.
132	B36		---CH ₂ CH ₃	---H		174,4
133	B36		---CH ₃	---CH ₃		140,3
134	B36		---CH ₃	---CH ₃		138,5
135	B36		---CH ₃	---H		n.d.
136	B39		---CH ₃	---H		n.d.

ES 2 651 296 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
137	B39		--CH ₃	--H		n.d.
138	B39			--H		178,0
139	B39		--CF ₃	--H		132,6
140	B39		--OCH ₃	--H		> 300 Desc.
141	B39			--H		n.d.
142	B39			--H		114,0
143	B39			--H		138,0
144	B39		--H	--H		190,7
145	B39		--CF ₃	--H		n.d.

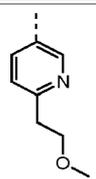
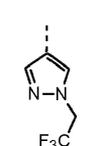
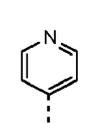
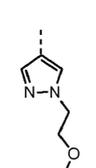
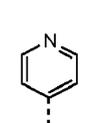
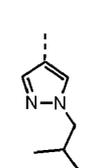
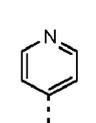
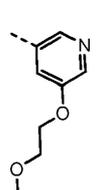
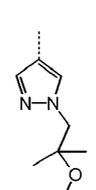
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³		P. f. (°C)
						
146	A69		--CH ₃	--Cl		n.d.
147	A69		--CH ₃	--Cl		> 300 Desc.
148	B36			--H		191,2
149	B1		--CH ₃	--H		167,7
150	A69			--Cl		n.d.

Tabla 2: Datos fisicoquímicos para algunos compuestos (nd = no determinado)

Datos de LCMS: [M+H]⁺ significa la masa protonada de la base libre del compuestos, Rt significa tiempo de retención (en minutos), método se refiere al método usado para la LCMS.

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
4	381	382	3.08	5
5	381	382	3.07	5
6	367	368	2.64	5
7	373	374	2.31	5

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
8	376	375	2.68	5
9	361	362	2.20	5
10	371	372	2.61	5
11	339	340	1.98	5

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
12	369	370	2.65	5
13	393	394	2.87	5
14	385	386	2.63	5
15	393	394	3.14	5
16	369	370	2.40	5
17	353	354	2.32	5
18	397	398	2.99	5
19	380	381	2.29	5
20	345	346	1.86	5
21	361	362	2.21	5
21a	361	362	2.20	5
22	379	380	2.83	5
23	367	368	3.30	1
24	359	360	2.17	5
25	367	368	2.41	5
26	353	354	2.0	5
27	379	380	2.28	5
28	323	324	2.44	5
29	395	396	2.78	5
30	379	380	1.25	5
31	372	373	2.15	5
32	337	338	3.43	2
33	335	336	1.99	5
34	394	395	3.00	5
35	340	341	3.39	1

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
36	342	343	3.02	1
37	370	371	2.31	5
38	396	397	3.03	5
39	309	310	1.98	5
40	413	414	3.06	5
41	409	410	3.26	5
42	409	410	2.72	5
43	421	422	3.31	5
44	387	388	3.03	5
45	407	408	3.33	5
46	398	399	2.92	5
47	395	396	2.81	5
48	387	388	2.61	5
49	375	376	2.55	5
50	399	400	3.08	5
51	367	368	2.44	5
52	355	356	2.32	5
53	421	422	3.61	5
54	393	394	2.74	5
55	413	414	3.36	5
56	385	386	2.89	5
57	331	332	1.76	5
58	412	413	2.92	5
59	401	402	3.03	5
60	359	360	2.19	5

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
61	358	359	3.31	1
62	393	394	4.07	1
63	380	381	2.29	5
64	421	422	3.16	5
65	365	366	3.38	5
66	353	354	3.35	5
67	353	354	3.35	5
68	394	395	2.58	5
69	383	384	2.71	5
70	386	387	2.45	5
71	412	413	3.21	5
72	401	402	2.40	5
73	395	396	3.26	5
74	409	410	3.55	5
75	420	421	3.41	5
76	381	382	2.74	5
77	392	393	1.34	5
78	419	420	3.08	5
79	419	420	3.36	5
80	411	412	3.11	5
81	411	412	2.78	5
82	365	366	2.18	5
83	315	316	2.23	5
84	363	364	3.61	5
85	447	448	3.88	5

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
86	355	356	3.07	5
87	341	342	3.03	5
88	329	330	2.56	5
89	364	365	2.84	5
90	352	353	2.56	5
91	380	381	2.28	5
92	364	365	2.72	5
93	352	353	2.51	5
94	420	421	3.16	5
95	405	406	4.34	1
96	385	386	1.26	5
97	371	372	1.08	5
98	405	406	1.86	5
99	411	412	1.68	5
100	419	420	2.07	5
101	411	412	1.89	5
102	397	398	1.68	5
103	379	380	1.33	5
104	351	352	3.20	5
105	351	352	3.07	5
106	349	350	3.28	5
107	363	364	3.33	5
108	337	338	2.78	5
109	309	310	2.35	5
110	349	350	3.10	5

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
111	327	328	2.54	5
112	321	322	2.61	5
113	394	395	2.42	5
114	334	335	2.03	4
115	375	376	2.57	1
116	284	285	1.98	1
117	368	369	2.68	1
118	374	375	3.12	2
119	368	369	2.48	5
120	370	371	2.70	5
121	362	363	2.45	5
122	388	389	2.31	5
123	362	363	2.87	2
124	332	333	2.56	5
125	382	383	2.58	5
126	374	375	2.39	5
127	356	357	2.18	5
128	388	389	2.75	5
129	402	403	2.59	5
130	410	411	2.94	5

Comp. N°	P. f.	[M+H] ⁺	R _t	Método
131	356	357	2.81	1
132	348	349	2.69	2
133	356	357	2.75	2
134	348	349	2.64	2
135	358	359	2.84	2
136	326	327	2.91	4
137	366	367	2.69	4
138	392	393	3.11	5
139	396	397	2.63	5
140	358	359	2.30	5
141	384	385	3.08	1
142	360	361	2.95	2
143	388	389	2.84	5
144	366	367	2.16	5
145	407	408	2.88	5
146	400	401	2.7	4
147	368	369	2.67	4
148	358	359	4.11	5
149	361	362	2.11	5

D. Ejemplos farmacológicos

5 Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de PDE10, particularmente de PDE10A. El comportamiento de los inhibidores de PDE10 según la Fórmula (I) *in vitro* y usando un modelo de estereotipado inducido por apomorfina *in vivo* se muestra en la Tabla 3. La selectividad *in vitro* hacia PDE10A, la ocupación y los resultados usando hiperlocomoción inducida por PCP, los modelos de respuesta de evitación condicionada, la hiperlocomoción inducida por SCH-23390 en ratones y la prueba de reconocimiento de objetos en ratas de compuestos seleccionados se muestran en las tablas 4 a 7.

Ensayo in vitro de PDE10A

10 PDE10A recombinante de rata (rPDE10A2) se expresó en células Sf9 usando una construcción de baculovirus de rPDE10A recombinante. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína de rPDE10A se

purificó mediante cromatografía con quelato metálico en Ni-sepharose 6FF. Los compuestos probados se disolvieron y se diluyeron DMSO al 100% hasta una concentración 100 veces de la concentración final en el ensayo. Se añadieron diluciones de compuesto (0,4 µl) en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de enzima rPDE10A en tampón de incubación y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de 60 nM de cAMP y 0,008 µCi de ³H-cAMP. La reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de solución de detención que consistía en 17,8 mg/ml de cuentas de SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de PED. Después de la sedimentación de las cuentas durante 30 minutos, se midió la radiactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores del blanco, la enzima se omitió de la reacción y se reemplazó por tampón de incubación. Se obtuvieron valores de control mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1% en lugar del compuesto. El mismo principio de ensayo se aplica para la medida de la afinidad del compuesto para otros miembros de la familia de PDE con modificaciones apropiadas en el tampón de incubación, la concentración de sustrato, el tiempo de incubación y la solución de detención. Una visión general de los diferentes protocolos se presenta en la tabla A. Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de suma mínima de cuadrados a la gráfica de % de valor de control sustraído con la valor del blanco frente a la concentración de compuesto y el valor de la concentración inhibidora semimáxima (IC₅₀) se deriva de esta curva.

Tabla A: Condiciones de ensayo para la medida de la actividad de fosfodiesterasa mediante SPA

Enzima	Tampón de incubación	Concentración final de sustrato	³ H Sustrato µCi/pocillo	Solución de detención	Tiempo de incubación (min)
hPDE1B1	B*	cAMP 1 µM	0,016	1*	30
hPDE2A	A*	cGMP 10 µM	0,01	2*	40
hPDE3A	A*	cAMP 0,1 µM	0,024	2*	60
hPDE4D3	A*	cAMP 1 µM	0,008	1*	60
hPDE5A3	A*	cGMP 1 µM	0,01	2*	60
hPDE6AB	A*	cGMP 0,1 µM	0,01	2*	120
hPDE7A1	A*	cAMP 60 nM	0,008	1*	60
hPDE8A1	A*	cAMP 0,3 µM	0,01	1*	60
hPDE9A	C*	cGMP 60 nM	0,008	2*	60
rPDE10A2	A*	cAMP 60 nM	0,008	1*	60
hPDE11A4	A*	cGMP 0,3 µM	0,01	1*	30

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

Los compuestos de la invención son generalmente selectivos para PDE10 en comparación con otras PDEs y hay unos pocos que también tienen afinidad para PDE1B1, 4D3 y 5A3. La Tabla 4 proporciona datos de algunos compuestos según la invención.

30 Estereotipado inducido por apomorfina en ratas (APO)

El estereotipado inducido por apomorfina (1,0 mg/kg, i.v.) (olida, lamida, mascado compulsivos) se puntuó cada 5 min a lo largo de la primera hora después de la inyección de apomorfina, después de un intervalo de 1 hora de pretratamiento con el compuesto de prueba. El sistema de puntuación era: (3) pronunciado, (2) moderado, (1) ligero y (0) ausente. Criterios para la inhibición del estereotipado inducida por fármaco: menos de 6 puntuaciones de 3 (0,16% de falsos positivos), menos de 6 puntuaciones de ≥ 2 (0,0% de falsos positivos) o menos de 7 puntuaciones de ≥ 1 (0,81% de falsos positivos).

Ocupación de PDE10

Se realizaron experimentos de respuesta a la dosis o de una sola dosis para medir la ocupación de PDE10 1 hora después de la administración subcutánea (s.c.) u oral (p.o.). Ratas Wistar macho (200 g) se trataron mediante la administración s.c. o p.o. de diversos inhibidores de PDE10. El radioligando de PDE10 [³H]-MP-10 (10 µCi/animal)

se inyectó intravenosamente (i.v.) 30 minutos antes del sacrificio. Los cerebros se extirparon inmediatamente de la calavera y se congelaron rápidamente. Se cortaron secciones cerebrales de veinte μm de grosor usando un criostato-microtomo, se montaron descongeladas en portaobjetos de microscopio y se cargaron en un aparato de obtención de imágenes β para cuantificar la ocupación de PDE10 en el cuerpo estriado.

5 Hiperlocomoción inducida por PCP en ratas

Aparato

Se registró la actividad motriz [actividad horizontal (locomoción) y la actividad vertical (levantamiento)] en ratas Wiga macho (peso corporal: 175-275 g; alojadas durante la noche en grupos de 7 ratas) usando monitores de actividad basados en microprocesadores (MED Associates; longitud x anchura x altura: 43,2 x 43,2 x 41,5 cm) a lo largo de un período de 30 min. La resolución del sistema se graduó a 100 ms. La distancia total se definió como la distancia recorrida, medida por cambios en el número o la localización de rayos xy interrumpidos (situados en dos series de 32 haces de luz infrarroja (separados 1,25 cm) perpendiculares entre sí en un plano horizontal 2,0 cm por encima del suelo). La actividad vertical se definió como el número de períodos de descansos continuos presentados por una serie infrarroja de 32 haces de luz en un plano horizontal 13 cm por encima del suelo. La intensidad de la luz dentro de los medidores de actividad (medida en el centro al nivel del suelo) varaba entre 110 y 130 LUX.

Hiperlocomoción inducida por PCP en ratas

Ratas Wiga macho (de 200 a 260 g) se pretrataron con compuesto de prueba o disolvente (10 ml/kg, s.c.) y se pusieron en jaulas individuales. A un intervalo predefinido posterior (60 min.), las ratas se estimularon con PCP (1,25 mg/kg, i.v.) y la actividad motriz se midió a lo largo de un período de 30 min empezando inmediatamente después de la estimulación con PCP. Se adoptaron los siguientes criterios de todo o nada para los efectos inducidos por fármacos: (1) inhibición (< 11000 recuentos; 2,9% de falsos positivos en 102 ratas de control), (2) bloqueo (< 500 recuentos; 0,0% de falsos positivos). Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 5 posteriormente.

Prueba de respuesta de evitación condicionada (CAR)

Aparato

El aparato consistía en una caja interna rodeada por una caja externa. La caja interna estaba compuesta por cuatro paredes de material sintético transparente (longitud x anchura x altura: 30 x 30 x 30 cm), una parte superior abierta y un suelo de rejilla formado por 15 pares de barras de hierro (2 mm de diámetro; 6 mm de distancia entre barras). Las barras impares y pares estaban conectadas con un fuente de corriente alterna (1,0 mA; Coulbourn Instruments Solid State Shocker/Distributor), que se podía interrumpir mediante un interruptor. La caja externa estaba compuesta por el mismo material (longitud x anchura x altura: 40 x 40 x 36 cm), también con una parte superior abierta, con una distancia de 5 cm entre la caja interna y la externa en todos los lados. Para disminuir la cantidad de estímulos ambientales, tres paredes de la caja externa se hicieron opacas. La pared frontal se dejó transparente para permitir la inspección necesaria del animal durante la prueba. El borde superior de la caja externa e interna servía como un objetivo para las ratas sobre el que saltar con las patas delanteras y traseras, respectivamente.

35 Acondicionamiento de evitación y selección de animales

Desde su llegada al laboratorio el día experimental, las ratas Wiga Wistar macho (230 ± 30 g) se alojaron en jaulas individuales proporcionadas con material útil como lecho. Las ratas recibían 5 sesiones de entrenamiento a intervalos de tiempo de 15 min a lo largo de un período de 1 h durante el cual las ratas se acondicionaron para evitar un choque eléctrico: la rata se puso sobre el suelo de rejilla no electrificado y la rejilla se electrificó 10 s más tarde durante no más de 30 s, si la rata no saltaba fuera de la caja. Solamente las ratas que mostraban respuestas de evitación correctas en las 3 últimas sesiones de entrenamiento se incluían para experimentos adicionales, y recibían el compuesto de prueba o disolvente inmediatamente después de la última sesión de entrenamiento.

Sesiones experimentales

Las ratas se probaron 3 veces, es decir 60, 90 y 120 min después de la inyección del compuesto de prueba o el disolvente. Se registró la latencia a la evitación. La respuesta de evitación mediana obtenida a lo largo de tres sesiones experimentales para cada rata se usó para cálculos adicionales. Una latencia de evitación mediana > 8 s se seleccionó como un criterio de todo o nada para la inhibición de la evitación inducida por fármaco (que se produce solamente en 1,5% de ratas de control pretratadas con disolvente; $n = 66$). Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 5 posteriormente.

Hipolocomoción en ratones inducida por SCH-23390

5 La hipolocomoción inducida por SCH-23390 (0,08 mg/kg, i.v.) se evaluó a lo largo de un período de 30 min que empezaba inmediatamente después de la estimulación con SCH-23390 en ratones NMRI macho pretratados 0,5 h antes con compuesto de prueba o disolvente. La actividad promediada en ratones de control tratados con disolvente era 1540 ± 559 recuentos (media \pm DE; $n = 103$). Criterio para la inversión inducida por fármaco de la hipolocomoción inducida por SCH-23390: distancia total: > 2500 recuentos (2,9% de falsos positivos en los controles).

Prueba de reconocimiento de objetos

Métodos

10 Animales

60 ratas Lister encapuchadas hembra (Charles River, RU) se usaron como sujetos para estos estudios y pesaban $248 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$. Se dejó a las ratas un período de aclimatación a la unidad animal de al menos 7 días antes del comienzo de la experimentación. Las ratas se alojaron en grupos de 5 bajo condiciones de laboratorio estándar bajo un ciclo de 12 h de luz:oscuridad, luces encendidas a las 0700 h. Toda la prueba se llevó a cabo en la fase de luz. Se proporcionaron libremente alimento y agua. Todos los experimentos se efectuaron según the Animals Scientific Procedures Act, R.U. 1986 y fueron aprobados por el grupo de revisión ética de the University of Bradford.

Tratamiento

20 Se disolvieron 40 mg de compuesto de prueba en 5 ml solución de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBC) al 40%. La solución se trató con ultrasonidos hasta que se disolvía completamente. Se añadieron 2 ml de agua estéril y el pH se midió y se ajustó con solución de NaOH (0,1 N) para obtener pH ~ 4 . Finalmente, se añadió agua estéril hasta un volumen final de 10 ml. A continuación, esta solución de reserva se diluyó en HPBC al 20% para obtener las concentraciones finales.

25 Se disolvieron 100 mg de PQ10 en una solución de HPBC al 40% y 8 mg de ácido tartárico. La solución se trató con ultrasonidos hasta que se disolvía completamente. Se añadieron 5 ml de agua estéril y el pH se midió y se ajustó con solución de NaOH (0,1 N) para obtener pH ~ 4 . Finalmente, se añadió agua estéril hasta un volumen final de 10 ml.

30 El compuesto de prueba se administró en dosis de 0,3 y 1,0 mg/kg a través de la vía oral 30 min antes de la prueba.

Se administró PQ10 en una dosis de 1,0 mg/kg a través de la vía oral 30 min antes de la prueba.

Memoria de reconocimiento de objetos

35 Ciertas pruebas preclínicas permiten la observación de déficits cognitivos relativamente sutiles en la rata que se asemejan a los síntomas cognitivos en sujetos con esquizofrenia. Los déficits cognitivos observados se observan en comportamientos tales como memoria episódica, que se pueden medir mediante tareas de reconocimiento tales como el nuevo paradigma de reconocimiento de objetos (NOR). Una tarea de memoria de reconocimiento permite la comparación entre estímulos presentados e información previamente almacenada. Ennaceur, A Delacour, J (1988) A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats Behav Brain Res 31: 47-59 describió la prueba NOR en ratas que se basaba en la exploración diferencial de objetos familiares y nuevos. La prueba de NOR es un paradigma etológicamente pertinente no recompensado basado en el comportamiento exploratorio espontáneo de ratas que mide la memoria episódica. Cada sesión consiste en dos ensayos. En el primer ensayo, las ratas se exponen a dos objetos idénticos en un campo abierto. Durante el segundo ensayo, las ratas se exponen a dos objetos diferentes, un objeto familiar procedente del primer ensayo y un nuevo objeto. El reconocimiento de objetos en ratas se puede medir como la diferencia en el tiempo transcurrido explorando el objeto familiar y el nuevo. Se ha mostrado que las ratas emplean más tiempo explorando el nuevo objeto. Se encontró que las ratas son capaces de discriminar entre el objeto familiar y el nuevo cuando el intervalo entre ensayos está entre 3 minutos y 1-3 horas, pero no cuando es mayor de 24 horas, aunque este efecto puede depender del sexo en la rata. La duración de cada ensayo también es importante como una preferencia para el nuevo objeto solo se extiende durante los primeros 1 o 2 minutos, tiempo después del cual la preferencia disminuye a medida que ambos objetos se hacen familiares y se exploran igualmente.

Procedimiento

Distribución de los grupos de tratamiento

Las ratas fueron asignadas aleatoriamente a los 8 grupos de tratamiento

5 Habitación

Se dejó que las ratas se habituaran a la caja de prueba vacía y el ambiente de la habitación para la prueba conductual durante 1 h en día 1. Antes de la prueba conductual el día 2, se les dio a las ratas una habituación de 3 min adicional.

Prueba conductual

- 10 Después del período de habituación de 3 min, se les dieron a las ratas dos ensayos de 3 min (T1 y T2) que estaban separados por un intervalo entre ensayos de 1 min en la jaula de alojamiento durante el cual se cambiaban los objetos.

T1=ensayo 1, el ensayo de adquisición

En este ensayo, se dejó que los animales exploraran dos objetos idénticos (A1 y A2) durante 3 min.

- 15 T2=ensayo 2, el ensayo de retención

En este ensayo, los animales exploraron un objeto familiar (A) procedente de T1 y un nuevo objeto (B) durante 3 min. El objeto familiar presentado durante T2 era un duplicado del objeto presentado en T1 a fin de evitar cualesquiera rastros olfativos.

Exploración de objetos

- 20 La exploración de objetos se definió por lametazos, olfateos o toques del objeto con las patas delanteras de los animales mientras olfateaban, pero no empujan, rodean, permaneces o se sientan sobre el objeto. El tiempo de exploración (s) de cada objeto (A1, A2, A y B) en cada ensayo se registró usando dos cronógrafos y se calcularon los siguientes factores.

- 25 Tiempo de exploración total de ambos objetos en el ensayo de adquisición (s).

Tiempo de exploración total de ambos objetos en el ensayo de retención (s).

- 30 Habitación de la actividad exploratoria. La actividad locomotriz (LMA) incluía el tiempo de exploración, según se mide por el número de líneas cruzadas, para ambos ensayos.

Índice de discriminación (DI), que se calculó como se muestra posteriormente:

$$\frac{\text{tiempo transcurrido explorando el nuevo objeto} - \text{tiempo transcurrido explorando el objeto familiar}}{\text{tiempo total transcurrido en explorar los objetos}}$$

El comportamiento en todos los ensayos se registró en video para la puntuación posterior con enmascaramiento.

Criterios de exclusión

- 35 Si un animal no exploraba uno o ambos objetos en el ensayo de adquisición, ese animal no se incluían en el análisis final, es decir, si el tiempo de exploración es 0 segundos en cualquier objeto en la adquisición, ese animal se excluía.

Análisis estadístico

5 Todos los datos se expresan como media \pm EEM, (n = 3 a 10 por grupo) y se analizador mediante un ANOVA bidireccional (los factores son: fármaco y tiempo de exploración de los dos objetos) o ANOVA unidireccional (LMA y DI) con análisis adicional mediante una prueba de la t de Student post-hoc (tiempo transcurrido explorando objetos en los ensayos de adquisición y retención) o la prueba de la t de Dunnett (LMA y DI). Cuando se usaba la prueba de la t de Student para analizar el tiempo transcurrido explorando objetos, la significación se basaba en la diferencia en el tiempo transcurrido explorando el objeto nuevo o familiar, no en comparación con el vehículo. Para el índice de discriminación, se usaron pruebas de la t de Dunnett para comparar valores frente al grupo tratado con PCP/Veh, y frente al grupo de Veh/Veh, según fuera apropiado. Los resultados mostraban que la PCP subcrónica (2 mg/kg ip dos veces al día durante 7 días seguido por un período de 7 días libre de fármaco) producía un déficit cognitivo selectivo en la fase de retención de la tarea de NOR en ratas hembra.

Los efectos del tratamiento agudo con compuesto 1 (0,3-1,0 mg/kg) o el comparador PQ10 eran selectivos para la fase de retención de la tarea de NOR.

15 Tabla 3. Datos farmacológicos para compuestos según la invención

pIC_{50} corresponde al $-\log IC_{50}$ expresado en mol/l

ED_{50} es la dosis a la que 50% de los animales probados muestran el efecto.

n. p. significa no probado

20 n.d. significa que el compuesto se encontraba no activo a 2,5 o a 10 mg/kg (siendo lo último indicado como (a)), tomado como valor liminar, y no se probaba adicionalmente

* significa que el compuesto no era soluble y se probaba oralmente como una suspensión.

\leq significa que el compuesto se encontraba activo en 60% de los animales al nivel de dosis indicado; \geq significa que en 30% de los animales el compuesto se encontraba activo al nivel de dosis indicado

ES 2 651 296 T3

Comp. N°	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
141	8.00	n.d.*
10	7.94	1.2
50	7.84	0.8
142	7.84	5
46	7.76	n.d.
143	7.76	1.2
135	7.74	3.1*
5	7.72	n.d.
54	7.68	1.2
87	7.66	n.d.
124	7.65	1.2
6	7.63	n.d.
93	7.60	n.d.
105	7.60	n.d.
148	7.60	5
7	7.59	0.3
137	7.59	n.d.
3	7.58	0.8
20	7.56	n.d.
123	7.56	n.d.
38	7.54	n.d.
122	7.52	n.d.
26	7.51	n.d.
27	7.5	n.d.
25	7.47	n.d.*
131	7.46	3.1
115	7.45	n.d.*(a)
35	7.42	5
55	7.42	n.d.
138	7.40	n.d.*(a)
4	7.39	n.d.
29	7.36	≥ 2.5
80	7.35	n.d.

Comp. N°	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
102	7.35	n.d.
44	7.34	n.d.
91	7.33	1.2
2	7.33	n.d.
37	7.30	1.5
45	7.30	n.d.
76	7.30	n.d.
118	7.30	≤ 10*
126	7.30	n.d.
128	7.30	n.d.(a)
56	7.29	n.d.
83	7.29	n.d.
114	7.28	n.d.
146	7.28	n.t.
104	7.27	n.d.
17	7.26	n.d.*
95	7.26	n.d.*
22	7.25	0.5
36	7.25	5
1	7.24	1.3
92	7.24	n.d.
145	7.23	n.d.
31	7.22	n.d.
119	7.21	n.d.*(a)
106	7.18	n.d.
90	7.17	n.d.
147	7.17	5
139	7.16	n.d.*
39	7.15	n.d.
132	7.15	n.d.(a)
32	7.11	5
33	7.11	≥ 2.5*
24	7.10	n.d.

Comp. N°	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
28	7.08	1.2
71	7.08	≥ 2.5*
125	7.08	≥ 2.5
67	7.06	n.d.(a)
47	7.04	n.d.
42	7.03	n.d.
133	7.02	3.1
73	7.01	n.d.
111	7.01	n.d.
117	7.01	n.t.
21	6.99	1.5
51	6.98	n.d.
134	6.98	5
19	6.97	5
98	6.96	n.d.
9	6.95	n.d.
23	6.95	n.d.
127	6.95	2.0
48	6.94	≥ 2.5
88	6.94	n.d.
34	6.93	n.d.
40	6.93	n.d.
14	6.92	n.d.
16	6.92	3.1
30	6.91	7.1
72	6.91	≥ 2.5*
78	6.91	n.d.
70	6.90	n.d.
77	6.89	n.d.
89	6.88	n.d.*
116	6.88	n.d.*(a)
63	6.87	n.d.(a)
97	6.85	n.d.

Comp. N°	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
82	6.84	n.d.
149	6.82	n.d.
21a	6.82	n.t.
108	6.81	n.d.
68	6.80	≥ 2.5*
113	6.80	n.d.
8	6.79	n.d.
65	6.79	n.d.(a)
18	6.77	5
140	6.76	n.d.(a)
66	6.75	n.d.(a)
101	6.75	n.d.
58	6.73	n.d.
96	6.73	n.d.
43	6.72	n.d.
60	6.72	n.d.
11	6.71	n.d.
13	6.71	n.d.
81	6.71	n.d.
49	6.68	n.d.
53	6.67	n.d.
130	6.66	n.d.*(a)
12	6.65	n.d.
59	6.63	n.d.
121	6.63	n.d.(a)
109	6.60	n.d.
62	6.59	n.d.*
103	6.59	n.d.
79	6.58	n.d.
86	6.58	n.d.
107	6.57	n.d.
15	6.52	n.d.*
99	6.52	n.d.

Comp. N°	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
69	6.49	n.d.
144	6.49	n.p.
110	6.48	n.p.
61	6.47	1.2
84	6.43	n.p.
94	6.42	n.p.
41	6.39	n.d.
57	6.37	n.p.
112	6.37	n.p.
75	6.35	n.p.

Comp. N°	PDE10A2 pIC ₅₀	APO ED ₅₀ (mg/kg)
52	6.33	n.d.
64	6.32	n.d.*
136	6.28	n.p.
74	6.23	n.p.
85	6.18	n.p.
120	6.16	n.d.(a)
100	6.14	n.p.
129	5.58	n.p.
150	n.p.	n.p.

Tabla 4. Selectividad *in vitro* de compuestos según la invención (expresada como pIC₅₀).

Comp. N°	PDE 10A2	PDE 11A4	PDE 1B1	PDE 2A	PDE 3A	PDE 4D3	PDE 5A3	PDE 6AB	PDE 7A	PDE 8A1	PDE 9A
10	7,94	5,85	n.p.	5,18	<5	5,9	5,89	n.p.	<5	n.p.	<5
50	7,84	n.p.	n.p.	5,16	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
142	7,84	5,74	n.p.	5,26	5,29	5,55	5,94	n.p.	5,3	n.p.	<5
143	7,76	5,71	n.p.	5,4	5,84	5,29	6,19	n.p.	5,23	n.p.	<5
135	7,74	5,23	n.p.	<5	5,13	<5	5,59	n.p.	<5	n.p.	<5
54	7,68	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
124	7,65	5,27	n.p.	5,06	5,16	5,13	5,71	n.p.	5,27	n.p.	<5
148	7,6	5,72	n.p.	5,36	5,5	5,59	5,91	n.p.	5,54	n.p.	<5
7	7,59	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
3	7,58	<5	n.p.	<5	<5	<5	5,1	n.p.	<5	n.p.	<5
131	7,46	<5	n.p.	<5	<5	<5	5,07	n.p.	<5	n.p.	<5
35	7,42	<5	n.p.	<5	5,13	<5	<5	n.p.	<5	n.p.	<5
29	7,36	<5	n.p.	5,92	<5	<5	5,35	n.p.	<5	n.p.	<5
91	7,33	<5	n.p.	<5	<5	<5	5,07	n.p.	<5	n.p.	<5
37	7,3	4,4	n.p.	4,27	4,96	4,51	5,22	n.p.	4,34	n.p.	<4
118	7,3	<5	n.p.	<5	<5	<5	5	n.p.	<5	n.p.	<5
146	7,28	<5	n.p.	<5	<5	<5	5,72	n.p.	5,07	n.p.	<5
1	7,24	4,13	5,28	4,4	4,01	4,51	4,77	4,07	4,16	4,11	<4
22	7,25	5,17	n.p.	5,23	<4,3	5,56	5,46	n.p.	4,55	n.p.	<4,3
36	7,25	<5	n.p.	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
147	7,17	5,42	n.p.	<5	<5	5,42	5,93	n.p.	5,45	n.p.	<5
32	7,11	<5	n.p.	<5	<5	<5	<5	n.p.	<5	n.p.	<5
33	7,11	<5	n.p.	<5	<5	<5	<5	n.p.	<5	n.p.	<5
28	7,08	4,52	n.p.	4,57	4,52	4,88	4,86	n.p.	4,59	n.p.	<4
71	7,08	n.p.	n.p.	5,64	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.

Comp. N°	PDE 10A2	PDE 11A4	PDE 1B1	PDE 2A	PDE 3A	PDE 4D3	PDE 5A3	PDE 6AB	PDE 7A	PDE 8A1	PDE 9A
125	7,08	5,35	n.p.	5,07	<5	5,68	5,9	n.p.	<5	n.p.	<5
133	7,02	<5	n.p.	<5	<5	<5	5,62	n.p.	<5	n.p.	<5
117	7,01	5	n.p.	<5	<5	<5	<5	n.p.	<5	n.p.	<5
21	6,99	<4,3	n.p.	4,32	<4,3	4,55	4,72	n.p.	<4,3	n.p.	<4,3
30	6,91	<5	n.p.	<5	<5	<5	<5	n.p.	<5	n.p.	<5
134	6,98	5,27	n.p.	5,09	<5	5,26	6,23	n.p.	5,31	n.p.	<5
19	6,97	<5	n.p.	<5	<5	<5	<5	n.p.	<5	n.p.	<5
127	6,95	<5	n.p.	<5	<5	<5	5,33	n.p.	<5	n.p.	<5
48	6,94	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
16	6,92	<5	n.p.	<5	<5	<5	<5	n.p.	<5	n.p.	<5
72	6,91	n.p.	n.p.	5,98	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
68	6,8	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
18	6,77	<5	n.p.	<5	<5	<5	5	n.p.	<5	n.p.	<5
144	6,49	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
110	6,48	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
61	6,47	<5	<5	5,1	<5	<5	5,57	n.p.	<5	n.p.	<5
84	6,43	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
94	6,42	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
57	6,37	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
112	6,37	n.p.	n.p.	5,09	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
75	6,35	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
136	6,28	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
74	6,23	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
85	6,18	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
100	6,14	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
129	5,58	n.p.	n.p.	<5	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.

Tabla 5. Datos farmacológicos para compuestos según la invención en la prueba de ocupación.

Oc. significa ocupación; ED₅₀ significa dosis eficaz; SD dosis única; DR significa respuesta a la dosis; sc significa administración subcutánea; po significa *per os*, administración oral; * los datos entre paréntesis significan el % de ocupación a la dosis más alta probada.

5

Comp. N°	Oc. PDE10 <i>in vivo</i>	ED ₅₀ sc (mg/kg)	ED ₅₀ po (mg/kg)	SD sc % de ocupación a 10 mg/kg	SD po % de ocupación a 10 mg/kg
1	DR sc y po	0,48	1,4	76%	n.p.
3	DR sc	2,0	n.p.	n.p.	n.p.
7	DR sc	1,6	n.p.	n.p.	n.p.
16	SD sc	n.p.	n.p.	52%	n.p.
18	SD sc	n.p.	n.p.	46%	n.p.
19	SD sc	n.p.	n.p.	57%	n.p.
21	DR sc y po	2,6	14	61%	n.p.
22	DR sc	0,94	n.p.	n.p.	n.p.

ES 2 651 296 T3

Comp. N°	Oc. PDE10 <i>in vivo</i>	ED ₅₀ sc (mg/kg)	ED ₅₀ po (mg/kg)	SD sc % de ocupación a 10 mg/kg	SD po % de ocupación a 10 mg/kg
28	DR sc	1,1	n.p.	n.p.	n.p.
30	DR sc	>10 (6%)*	n.p.	n.p.	n.p.
35	SD sc	n.p.	n.p.	67%	n.p.
37	DR sc	2,2	n.p.	67%	n.p.
48	DR po	n.p.	4,3	n.p.	n.p.
62	SD po	n.p.	n.p.	n.p.	38%
65	SD sc	n.p.	n.p.	17%	n.p.
66	SD sc	n.p.	n.p.	29%	n.p.
67	SD sc	n.p.	n.p.	1%	n.p.
114	SD sc	n.p.	n.p.	72%	n.p.
118	SD po	n.p.	n.p.	n.p.	4%
121	SD sc	n.p.	n.p.	0%	n.p.
124	DR sc	3,0	n.p.	n.p.	n.p.
125	DR sc	>10 (42%)*	n.p.	n.p.	n.p.
127	SD sc	n.p.	n.p.	4%	n.p.
128	SD sc	n.p.	n.p.	40%	n.p.
130	SD po	n.p.	n.p.	n.p.	6%
131	SD sc	n.p.	n.p.	59%	n.p.
132	SD sc	n.p.	n.p.	44%	n.p.
137	SD po	n.p.	n.p.	n.p.	12%
138	SD po	n.p.	n.p.	n.p.	11%
140	SD po	n.p.	n.p.	n.p.	0%
142	SD sc	n.p.	n.p.	78%	n.p.
147	SD sc	n.p.	n.p.	22%	n.p.
148	SD sc	n.p.	n.p.	66%	n.p.
21a	DR sc y po	2,6	14	61%	n.p.

Tabla 6. Datos farmacológicos para compuestos según la invención en las pruebas de PCP, CAR y SCH-23390.

Comp. N°	PCP ED ₅₀ (mg/kg)	CAR ED ₅₀ (mg/kg)	SCH-23390 ED ₅₀ (mg/kg)
1	2,0	4,7	7,1
21	6,1	5,4	5

Tabla 7. Efectos del compuesto 1 sobre la memoria a corto plazo

Día 1: La capacidad del tratamiento agudo con compuesto 1 (0,3-1,0 mg/kg, p.o.) o PQ10 (1 mg/kg, p.o) para invertir el efecto de PCP subcrónica (2 mg/kg, i.p. dos veces al día durante siete días) sobre el tiempo de exploración (s) durante el ensayo de retención (T2) de un objeto familiar y un nuevo objeto en el ensayo de retención de 3 min en ratas hembra

	Vehículo + 20% HPBCD	PCP + 20% HPBCD	PCP + comp. nº 1 (0,3 mg/kg)	PCP + comp. nº 1 (1,0 mg/kg)	PCP + PQ10 (1 mg/kg)
T2(A) (segundos)	7,5 (± 1,4395)	17,5 (± 2,1042)	11,8 (± 2,6709)	10,7 (± 1,8622)	7,9 (± 1,6017)
T2(B) (segundos)	19,9 (± 3,6346)**	17,4 (± 2,2716)	17,6 (± 2,7899)*	22,3 (± 3,2251)**	19,9 (± 3,247)**
DI	0,3748 (± 0,1695)	-0,005 (± 0,0357)	0,3014 (± 0,1405)	0,3335 (± 0,0804)	0,4193 (± 0,0772)
LMA (nº de líneas cruzadas)	62,8 (± 4,567518)	69,5 (± 5,647517)	56,5 (± 6,107503)	56,4 (± 7,212951)	65,5 (± 5,518152)

Los datos se expresan como la media ± e.e.m (n=3-10 por grupo) y se analizaron mediante ANOVA y la prueba de la t de Student post-hoc. *P<0,05- *P<0,01; diferencia significativa entre el tiempo transcurrido explorando el objeto familiar (A) y el nuevo (B). La diferencia en el tiempo de exploración del objeto nuevo y el familiar se analiza mediante la prueba de la t de Student.

E. Ejemplos de composición proféticos

"Ingrediente activo", según se usa en estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras del mismo.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada 1 mililitro contenga de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Producto inyectable

Se prepara una composición parenteral al agitar 1,5% en peso de ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

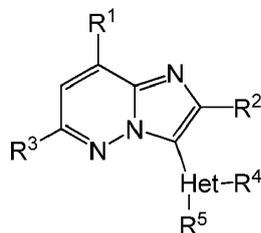
Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina filante	15 g
Agua	hasta 100 g

En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

- 5 o una forma estereoisómera del mismo, en donde
- R¹ se selecciona de piridinilo, morfolinilo y pirrolidinilo;
- R² se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, metoxi y trifluorometilo;
- R³ se selecciona de hidrógeno, cloro, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- 10 Het se selecciona de piridinilo y pirazolilo;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; isobutilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; (2,2-difluorociclopropil)metilo; 2,2-difluoro-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; 2-metoxipropilo; (2*S*)-2-metoxipropilo; 2-isopropoxietilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; isopropoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; ciclopropilmetoxi; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metilpropoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; (piridin-3-il)metilo; 2-(pirrolidin-1-il)etilo; isopropilamino; morfolin-4-ilo; pirrolidin-1-ilo; piperacin-1-ilo; (3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; y (3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; y
- 15 R⁵ es hidrógeno o metilo
- o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 20 2. El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisómera del mismo, en donde
- R¹ se selecciona de morfolinilo y piridinilo;
- 25 R² se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, y ciclopropilo;
- R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, y ciclopropilo;
- 30 Het es piridinilo o pirazolilo;
- R⁴ se selecciona de etilo; isopropilo; isobutilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2-hidroxi-2-metilpropilo; 2,2-difluoro-2-ciclopropiletilo; ciclopropilo; 2-metoxietilo; (2*S*)-2-metoxipropilo; 2-etoxietilo; etoximetilo; 1-etoxi-1-metiletilo; 1-metoxi-1-metiletilo; 2-metoxi-1,1-dimetiletilo; 3-metoxi-3-metilbutilo; 3-metoxipropilo; 2-metoxi-2-metil-propilo; 2-metoxietoxi; 2-metoxi-2-metil-propoxi; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; piperacin-1-ilo; y (3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-ilo; and
- 35 R⁵ es hidrógeno o metilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 40 3. El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisómera del mismo, en donde
- R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; y
- 45 Het se selecciona de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y 1*H*-pirazol-4-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisómera del mismo, en donde

5 R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10

5. El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisómera del mismo, en donde

R¹ es morfolin-4-ilo;

15 R² es metilo;

R³ es hidrógeno;

Het es piridin-3-ilo;

20

R⁴ es 2-metoxietilo; y

R⁵ es hidrógeno;

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

6. El compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde el compuesto es

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

hidrocloruro de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 1a),

30 maleato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 1b),

monohidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 1c),

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

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

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

35 3-[6-(1-etoxi-1-metiletal)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 5),

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

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

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

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

40 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 10),

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

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

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

- 6-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 14),
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 15),
 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 16),
 3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 17),
 5 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 18),
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 19),
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 20),
 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 21),
 hidrocloreuro de 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 21a),
 10 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 22),
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 23),
 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 24),
 3-[6-(2-etoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 25),
 3-[2-(2-metoxietil)-4-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 26),
 15 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 27),
 3-(6-etil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 28),
 3-[6-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 29),
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperacil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 30),
 2-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 31),
 20 2-metil-3-[6-(1-metiletil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 32),
 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 33),
 3-[6-[(3*R*)-3-metoxi-1-pirrolidinil]-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 34),
 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 35),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 36),
 25 3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 37),
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 38),
 hidrocloreuro de 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 45a),
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 45),

- 3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 48),
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 50),
 5-[2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridacin-3-il]- α,α -dimetil-2-piridinoetanol (compuesto 54),
 3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 61),
 5 2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 68),
 2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 71),
 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 72),
 2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 91),
 3-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 118),
 10 2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 124),
 6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 125),
 2-etil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 127),
 3-[1-[(2*S*)-2-metoxipropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 131),
 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 133),
 15 3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 134),
 2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 135),
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 142),
 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 143),
 6-cloro-3-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 147), o
 20 2-ciclopropil-3-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina (compuesto 148),
 o una forma estereoisómera, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
7. El compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-
 25 metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde el compuesto es el monohidrato del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una
 30 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el uso como un medicamento.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica según la
 35 reivindicación 9, para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central
 seleccionado del grupo de trastornos psicóticos; psicosis inducida por fármacos; trastornos de ansiedad; trastornos
 del movimiento; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que
 comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o la cognición; trastornos de adicción a fármacos;
 dolor y trastornos metabólicos.

12. El compuesto para el uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno psicótico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

5 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con un agente farmacéutico adicional para el uso en el tratamiento o la prevención de una afección como las citadas en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12.

10 14. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como la definida en la reivindicación 9, caracterizado por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15. Un producto que comprende

(a) un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y

15 (b) un agente farmacéutico adicional,

como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección como la citada en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12.