

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 884**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2010 E 10760968 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2480546**

54 Título: **Derivados de imidazopiridina o imidazopirimidina como inhibidores de fosfodiesterasa 10A**

30 Prioridad:

24.09.2009 EP 09171253

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

06.03.2015

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALBERATI, DANIELA;
ALVAREZ SÁNCHEZ, RUBÉN;
BLEICHER, KONRAD;
FLOHR, ALEXANDER;
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN;
KOERNER, MATTHIAS;
KUHN, BERND;
PETERS, JENS-UWE y
RUDOLPH, MARKUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

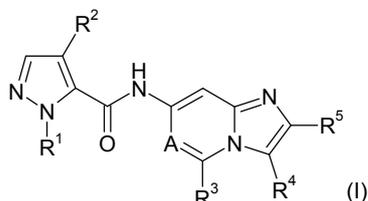
ES 2 530 884 T3

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).

DESCRIPCION

Derivados de imidazopiridina o imidazopirimidina como inhibidores de fosfodiesterasa 10A

5 La invención se refiere a nuevos derivados de imidazopiridina con la fórmula (I)



en la que

A es N o C(R⁶);

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o fluoroalquilo inferior;

R² es halógeno, C(O)NR⁷R⁸ o C(O)OR⁹;

R³ es hidrógeno, NR¹⁰R¹¹, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior o fluoro-alcoxi inferior;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, fluoroalquilo inferior, alcoxi inferior o fluoro-alcoxi inferior;

R⁵ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoroalquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior e hidroxilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, CN, cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior o fluoro-alcoxi inferior;

R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fluoroalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, NH₂-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)₂-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, hidroxilo-alcoxi inferior-alquilo inferior, NH₂C(O)-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)C(O)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)₂C(O)-alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior-oxetanol-alquilo inferior, oxo-tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranil-alquilo inferior, oxo-tetrahidrofuranil-alquilo inferior, hidroxilo-fluoroalquilo inferior, tetrahidrofuranilo, arilo y heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoroalquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior e hidroxilo, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidínulo, morfolinilo, 5,6-dihidro-8-H-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazinilo, 3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazinilo, 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazinilo, [1,4]oxazepanilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-C(O), alcoxi inferior-alquilo inferior, oxo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, N(alquilo inferior)₂, NH₂, N(H,alquilo inferior), fluoroalquilo inferior, fluoroalquilo inferior-C(O), alcoxi inferior y fluoro-alcoxi inferior;

R⁹ es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoroalquilo inferior;

R¹⁰ y R¹¹ independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo inferior o fluoroalquilo inferior, o R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidínulo y piperazinilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables. Además, la invención está relacionada con un proceso para la fabricación de los compuestos anteriores, preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como el uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora que se caracteriza por síntomas episódicos positivos como ilusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis y síntomas negativos persistentes como embotamiento afectivo, falta de atención y dejadez social, y deterioro cognitivo (Lewis DA y Lieberman JA, *Neuron*, 28:325-33, 2000). Durante décadas la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a intervenciones terapéuticas que involucran el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A y Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000). Esta aproximación farmacológica, al margen de mejorar los síntomas positivos en los pacientes esquizofrénicos, no está dirigida a los síntomas negativos y cognitivos que son los mejores predictores del resultado funcional (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 174 (supl. 28): 44-51, 1999). Además, el tratamiento antipsicótico actual está asociado con efectos adversos como aumento de peso, síntomas extrapiramidales o efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, relacionados con su farmacología inespecífica.

En conclusión, sigue habiendo una necesidad de desarrollar nuevos antipsicóticos con una eficacia y perfil de seguridad mejorados. Se propuso un modelo complementario de esquizofrenia a mediados de 1960 que se basaba

en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema del glutamato por compuestos como la fenciclidina (PCP) y agentes relacionados (ketamina) que son antagonistas del receptor NMDA no competitivos. Es interesante, que en voluntarios sanos la acción psicomimética inducida por PCP acción incorpora síntomas positivos y negativos así como disfunción cognitiva, pareciéndose mucho de esta manera a la esquizofrenia en pacientes (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999).

Los nucleótidos cíclicos, adenosina monofosfato cíclica (cAMP) y cíclico guanosina monofosfato cíclica (cGMP) son segundos mensajeros ubicuos responsables de mediar la respuesta biológica de una serie de señales extracelulares, que incluye neurotransmisores, la luz y hormonas. cAMP y cGMP regulan una serie de procesos intracelulares particularmente en las neuronas del sistema nervioso central activando las quinasas dependientes de cAMP y cGMP que después fosforilan las proteínas involucradas en la regulación de la transmisión sináptica, diferenciación y supervivencia neuronal.

Un mecanismo crucial para controlar los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares y por lo tanto la señalización de nucleótidos cíclicos mediante la hidrólisis del enlace fosfodiéster 3',5' mediante fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de enzimas ampliamente expresadas codificadas por 21 genes diferentes en humanos, con cada gen codificando varias variantes de corte y empalme (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725–748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1–38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174–179, Manallack, D.T. et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48 (10), 3449-3462).

Las familias de PDE difieren en su especificidad de sustrato por los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a los inhibidores. Además, están localizados diferencialmente en el organismo, entre las células de un órgano e incluso dentro de las células. Estas diferencias conducen a una involucración diferenciada de las familias de PDE en las diferentes funciones fisiológicas.

PDE10A es un sustrato dual de PDE codificado por un único gen tal como se describió en 1999 por tres grupos de investigación diferentes (Fujishige K., et al., *Eur J Biochem* (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., *Gene* (1999) 234(1):109-117). PDE10A se diferencia del resto de miembros de la familia de multigenes con respecto a la secuencia de aminoácidos (779 aa), patrón de expresión específico de tejido, afinidad por cAMP y cGMP y el efecto sobre la actividad de PDE mediante inhibidores específicos y generales.

PDE10A presenta una de las distribuciones más restrictivas de cualquier familia de PDE expresadas principalmente en el cerebro, en particular en el núcleo accumbens y el putamen caudado. Adicionalmente el tálamo, el bulbo olfativo, el hipocampo y el córtex frontal muestran niveles moderados de expresión de PDE10A. Se ha sugerido que todas estas áreas cerebrales están involucradas en la patofisiología de la esquizofrenia y psicosis, lo que sugiere un papel central de PDE10A en esta enfermedad mental devastadora. Fuera del sistema nervioso central, la expresión del transcrito de PDE10A también se observa en tejidos periféricos como la glándula tiroidea, la glándula pituitaria, las células pancreáticas secretoras de insulina y los testículos (Fujishige, K. et al., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438–18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485). Por otro lado, la expresión de la proteína PDE10A se ha observado sólo en los ganglios entéricos, en los testículos y en el esperma epididimal (Coskran T.M, et al., *J. Histochem. Cytochem.* 2006, 54 (11), 1205-1213).

En el estriado, tanto el mRNA como la proteína se expresan sólo en el medio que contiene GABA (ácido γ -aminobutírico) de las neuronas de proyección espinosas hacen de ellos una diana interesante para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Fujishige, K. et al., *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., *Brain Res.* 2003, 985, 113-126). Las neuronas espinosas del medio estriado son el principal punto de entrada y primer sitio de integración de información en el circuito de los ganglios basales del cerebro de los mamíferos. Los ganglios basales son una serie de núcleos subcorticales interconectados que integran la entrada cortical generalizada con señalización dopaminérgica para planear y ejecutar los patrones motores y cognitivos relevantes mientras que suprime los patrones indeseados o irrelevantes (Graybiel, A.M. *Curr. Biol.* 2000, 10, R509–R511 (2000).

Se ha utilizado la papaverina, un inhibidor relativamente específico de PDE10A, y ratones knockout PDE10A para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de PDE10A. La inhibición de esta enzima farmacológicamente o a través de la disrupción génica, provoca una reducción de la actividad y una reducción de la respuesta a estimulantes psicomotores. LA inhibición también reduce la respuesta condicionada de evitación, una respuesta en el comportamiento que es predictiva para la actividad clínica antipsicótica (Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374-385).

Además, la inhibición de PDE10A conlleva la mejora potencial de los síntomas negativos y cognitivos asociados a la esquizofrenia. En efecto, se ha visto que la papaverina atenúa los déficits en el aprendizaje de cambio extradimensional inducido en ratas mediante el tratamiento subcrónico con PCP, un paradigma animal de la hipofunción del receptor de NMDA (Rodefer, J.S., et al., *Eur. J. Neuroscience* 2005, 2,; 1070-1076). Además, se ha observado el aumento de la interacción social en los ratones deficientes de PDE10A2 (Sano, H. *J. Neurochem.* 2008, 105, 546-556). Cierta información sobre antecedentes puede hallarse en WO 2007/082806, WO 2009/112679, EP 1570847 y WO2007/098169.

Las enfermedades que pueden tratarse con inhibidores de PDE10A incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que se cree que están mediadas en parte por disfunción de los ganglios basales, de otras partes del sistema nervioso central y de otros tejidos que expresan PDE10A. En particular, las enfermedades pueden tratarse, cuando la inhibición de PDE10A pueda tener efectos terapéuticos.

Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, ciertos trastornos psicóticos como la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno ilusorio o trastornos psicóticos inducidos por sustancias, trastornos de ansiedad como pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo o trastorno de ansiedad generalizado, trastornos obsesivo/compulsivos, adicciones a drogas, trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson o síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva como la enfermedad de Alzheimer o demencia por múltiples infartos, trastornos del estado de ánimo como depresión o trastornos bipolares, o condiciones neuropsiquiátricas como psicosis, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) o trastornos relacionados con la falta de atención.

Los compuestos de la presente invención son también adecuados para el tratamiento de diabetes y trastornos relacionados como la obesidad, mediante la regulación del sistema de señales cAMP.

Los inhibidores de PDE10A pueden también ser útiles para prevenir a las neuronas de experimentar apoptosis al aumentar los niveles de cAMP y cGMP y, así, pueden poseer propiedades antiinflamatorias. Los trastornos neurodegenerativos tratables con inhibidores de PDE10A incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejías o daño espinal.

El crecimiento de células cancerígenas se ve inhibido por cAMP y cGMP. Así, si se elevan los niveles de cAMP y cGMP, los inhibidores de PDE10A pueden también utilizarse para el tratamiento de diferentes tumores sólidos y neoplasias hematológicas como carcinoma de células renales o cáncer de mama.

A no ser que se indique de otra manera, las siguientes definiciones se establecen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diferentes términos utilizados para describir la invención en este documento.

En esta especificación el término "inferior" se utiliza para indicar un grupo que contiene de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena sencilla o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior, tal como se describen más adelante, también son grupos alquilo preferibles.

El término "alquilo inferior", sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena sencilla o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ve ejemplificado mediante radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

El término "fluoroalquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono o multisustituídos con flúor. Ejemplos de grupos fluoro-alquilo inferior son por ejemplo, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2$.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en el que R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en el que R' es un alquilo inferior.

El término "fluoro-alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}''\text{-O-}$, en el que R'' es fluoroalquilo inferior. Ejemplos de grupos fluoro-alcoxi inferior son por ejemplo, $\text{CFH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_2\text{H-O}$, $\text{CF}_3\text{-O}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{-O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH-O}$, y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2\text{-O}$.

El término "hidroxi-alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxilo-alquilo inferior son por ejemplo, hidroxilo-metilo, hidroxilo-etilo, hidroxilo-propilo, 3-hidroxilo-propilo, 2-hidroxilo-propilo, 3-hidroxilo-prop-2-ilo, 2,3-dihidroxilo-propilo y 1,3-dihidroxilo-prop-2-ilo.

El término "hidroxi-alcoxi inferior" se refiere a un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxilo-alcoxi inferior son por ejemplo, hidroxilo-metoxi, hidroxilo-

etoxi, hidroxi-propoxi, 3-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-propoxi, 3-hidroxi-prop-2-oxi, 2,3-dihidroxi-propoxi y 1,3-dihidroxi-prop-2-oxi.

5 El término "hidroxi-fluoro-alquilo inferior" se refiere a un grupo fluoro-alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido por 1 a 3 grupos hidroxi. Ejemplos de grupos hidroxi-fluoro-alcoxi inferior son por ejemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo.

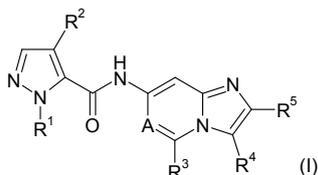
10 El término "arilo", sólo o en combinación, se refiere al grupo fenilo o naftilo, preferiblemente el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido, a no ser que se especifique específicamente de otra manera, por 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, NO₂, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, carboxi-alquilo inferior, H₂NC(O), (H,alquilo inferior)NC(O), (alquilo inferior)₂NC(O), fluoroalquilo inferior, alquilo inferior-SO₂, alquilo inferior-SO₂O, alquilo inferior-SO₂-NH, alquilo inferior-SO₂-N(alquilo inferior), H₂NSO₂, (H,alquilo inferior)NSO₂, (alquilo inferior)₂NSO₂, ciano, heteroarilo, cicloalquilo, fenilo y feniloxi. Los sustituyentes preferibles pueden ser halógeno, 15 alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos preferiblemente como se describe en la descripción y reivindicaciones de más adelante.

20 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o de un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, como furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo y isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo preferibles son piridinilo o tiazolilo. A no ser que se especifique específicamente de otra manera, un grupo heteroarilo puede tener 25 opcionalmente un patrón de sustitución como se ha descrito anteriormente en conexión con el término "arilo". Además, los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos preferiblemente como se ha descrito en la descripción y reivindicaciones más adelante.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son sales de compuestos de fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a dichas sales. Compuestos de fórmula (I) que comprenden un grupo 35 ácido, como por ejemplo, un grupo COOH, pueden además formar sales con bases. Ejemplos de dichas sales son las sales alcalinas, alcalinotérreas y de amonio como por ejemplo, sal de Na-, K-, Ca- y trimetilaonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" también se refiere a dichas sales. Las sales obtenidas mediante la adición de un ácido son preferibles.

40 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca los derivados de los compuestos de fórmula (I), en el que el grupo carboxi se ha convertido en un éster. Los ésteres de alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y de aralquilo son ejemplos de ésteres adecuados. Los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo son 45 los ésteres preferibles. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" además abarca los compuestos de fórmula (I) en que los grupos hidroxi se han convertido en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos a los organismos vivos.

50 En detalle, la presente invención está se refiere a compuestos de fórmula (I)



en los que

A es N o C(R⁶);

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o fluoroalquilo inferior;

R² es halógeno, C(O)NR⁷R⁸ o C(O)OR⁹;

55 R³ es hidrógeno, NR¹⁰R¹¹, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior o fluoro-alcoxi inferior;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, fluoroalquilo inferior, alcoxi inferior o fluoro-alcoxi inferior;

R^5 es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoroalquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior e hidroxí;

R^6 es hidrógeno, halógeno, CN, cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior o fluoro-alcoxi inferior;

R^7 y R^8 independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fluoroalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, NH_2 -alquilo inferior, $N(H,alquilo\ inferior)$ -alquilo inferior, $N(alquilo\ inferior_2)$ -alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, hidroxí-alcoxi inferior-alquilo inferior, $NH_2C(O)$ -alquilo inferior, $N(H,alquilo\ inferior)C(O)$ -alquilo inferior, $N(alquilo\ inferior_2)C(O)$ -alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí-alquilo inferior-oxetanil-alquilo inferior, oxo-tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranil-alquilo inferior, oxo-tetrahidrofuranil-alquilo inferior, hidroxí-fluoroalquilo inferior, tetrahidrofuranilo, arilo y heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoroalquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior e hidroxí, o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidínilo, morfolínilo, 5,6-dihidro-8-H-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazinilo, 3,4-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazinilo, 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazinilo, [1,4]oxazepanilo, piperazinilo, tiomorfolínilo y 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-C(O), oxo, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, $N(alquilo\ inferior_2)$, NH_2 , $N(H,alquilo\ inferior)$, fluoroalquilo inferior, fluoroalquilo inferior-C(O), alcoxi inferior y fluoro-alcoxi inferior;

R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoroalquilo inferior;

R^{10} y R^{11} independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo inferior o fluoroalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piperidinilo, morfolínilo, pirrolidinilo, azetidínilo y piperazinilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior; y sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) son sales fisiológicamente aceptables de los mismos e individualmente preferibles y son ésteres fisiológicamente aceptables de los mismos e individualmente preferibles, con los compuestos de fórmula (I) siendo particularmente preferibles.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C asimétricos y pueden por lo tanto existir como una mezcla enantiomérica, mezcla de estereoisómeros o como compuestos ópticamente puros.

Una realización preferible de la presente invención está relacionada con compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, en el que A es N. Otros compuestos preferibles son aquellos, en los que A es $C(R^6)$ y R^6 es como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, más preferiblemente metilo.

Otra realización preferible de la presente invención está relacionada con compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, en el que R^2 es $C(O)NR^7R^8$ y R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente. Es preferible además, que R^3 sea hidrógeno o $NR^{10}R^{11}$ y R^{10} y R^{11} sean como se ha definido anteriormente. Son particularmente preferibles los compuestos, en los que R^3 es hidrógeno.

En otra realización preferible de la presente invención, R^4 es hidrógeno o alquilo inferior, más preferiblemente hidrógeno. Además, es preferible que R^5 sea fenilo o tiazolilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno. Más preferiblemente, R^5 es fenilo.

Otros compuestos preferibles de acuerdo con la presente invención son aquellos, en los que R^6 es hidrógeno, halógeno, CN o cicloalquilo, particularmente aquellos, en los que R^6 es hidrógeno, CN, bromo, cloro o ciclopropilo.

Otros compuestos preferibles de la presente invención son aquellos, en los que R^7 y R^8 independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fluoroalquilo inferior, cicloalquilo, $N(H,alquilo\ inferior)$ -alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, hidroxí-alcoxi inferior-alquilo inferior, $N(alquilo\ inferior_2)C(O)$ -alquilo inferior, alcoxi inferior, 3-(hidroxí-alquilo inferior)-oxetan-3-il-alquilo inferior, 2-oxo-tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranil-alquilo inferior, hidroxí-fluoroalquilo inferior, tetrahidrofuranilo, fenilo y piridinilo, o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidínilo, morfolínilo, 5,6-dihidro-8-H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 3,4-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazinilo, 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazinilo, [1,4]oxazepanilo, piperazinilo, tiomorfolínilo y 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1] heptilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-C(O), alcoxi inferior-alquilo inferior, oxo, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, $N(alquilo\ inferior_2)$. Preferiblemente, R^7 y R^8 independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior e hidroxí-alquilo inferior, o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en azetidínilo y morfolínilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 2 sustituyentes

independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. Más preferiblemente, R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 3-metoxipropilo y 3-hidroxipropilo, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoroazetidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, azetidino-1-ilo o 3-hidroxiazetidino-1-ilo.

5 Otra realización preferible de la presente invención se refiere a compuestos como se ha definido anteriormente, en el que R⁹ es alquilo inferior. Otros compuestos preferibles de la presente invención son aquellos, en los que R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperidino o morfolino.

10 En particular, los compuestos preferibles son los compuestos de fórmula (I) descritos en los ejemplos como compuestos individuales así como las sales farmacéuticamente aceptables. Además, los sustituyentes tal como se encuentran en los ejemplos específicos descritos más adelante, individualmente constituyen realizaciones preferibles individuales de la presente invención.

Los compuestos preferibles de fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en:

- 15 (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-amida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-dimetilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-dimetilamida 3-[(2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
20 dicarboxílico,
(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-metilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-dimetilamida 3-[(2-(3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
25 4-dimetilamida 3-[(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
1-Metil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
5-(2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
1-Etil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
30 (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
5-(6-Ciano-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
4-(metil-propil-amida) 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
35 dicarboxílico,
(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-Difluoro-acetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
carboxílico,
3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
40 4-ciclopropilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-[metil-(2-metilamino-etil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-
3,4-dicarboxílico,
4-dietilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
45 4-[(2-hidroxietil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
4-terc-butilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-isopropilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
50 (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-
carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
4-[(3-hidroxipropil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
55 dicarboxílico,
4-[(2-(2-hidroxietoxi)-etil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-
3,4-dicarboxílico,
4-dimetilcarbamoilmetil-amida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
60 4-(metoxi-metil-amida) 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
4-[(3-hidroximetil-oxetan-3-ilmetil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-
pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-[(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-
65 pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-[(2-hidroxipropil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-

dicarboxílico,
4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
5 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(1-metil-3,4-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
10 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahydro-furan-3-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
15 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazina-7-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-[(1,4]oxazepan-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
20 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-((S)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
25 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-Dioxo-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
30 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
35 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroximetil-morfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-fenilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida]4-piridin-4-ilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amida]3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
40 4-[(1-hidroximetil-propil)-amida]3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
45 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida]3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-[(2-metoxi-etil)-amida]3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
50 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
3-[[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-amida] 4-dimetilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
55 4-[(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
(6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
60 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-5-piperidin-1-il-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
(6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
65

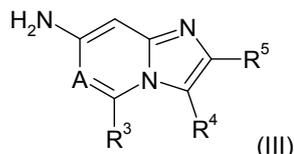
(6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 5 (5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 3-[(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 10 3-[(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 15 1-Metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 20 4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, y
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
 y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

25 Particularmente los compuestos preferibles de fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en: 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-Difluoro-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 30 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 35 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroxi-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 40 (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 45 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, y
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
 y sales farmacéuticamente aceptables.

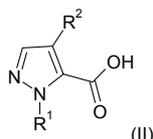
50 Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general (I) en esta invención pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse en el compuesto parental *in vivo*.

La invención se refiere además con un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, dichos procesos comprenden la reacción de un compuesto de fórmula (II)

55



con un compuesto de fórmula (II)



en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se ha definido anteriormente.

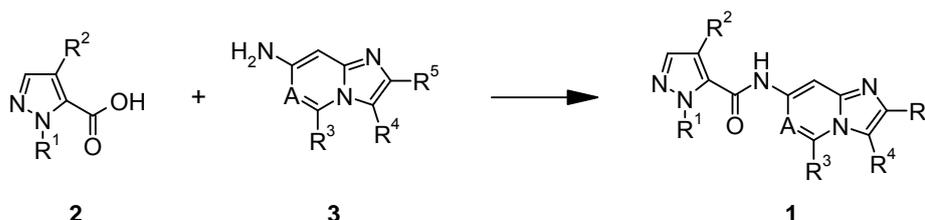
5 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo bajo las condiciones descritas en los ejemplos o bajo las condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en solventes como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, diclorometano, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidona (NMP) y similares a temperaturas en el rango de por ejemplo, entre -10 y 120 °C, pero normalmente entre 0 °C y temperatura ambiente, a presión atmosférica o presión elevada. La reacción puede llevarse a cabo en un paso o en varios pasos. Si la reacción se lleva a cabo en un paso, la conversión se logra normalmente con un reactivo de acoplamiento, como N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), anhídrido propilfosfónico, y similares (en la bibliografía están descritos un gran número de reactivos de acoplamiento químicamente diferentes). Si la reacción se lleva a cabo en varios pasos, el ácido (II) se transforma normalmente en una especie reactiva como un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, por ejemplo mediante reacción con cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de fosforoxi, cloruro de oxalilo, o similares, con o sin un solvente como diclorometano, con o sin un aditivo como DMF. Esta se convierte entonces en otro paso mediante la adición de la amina (III) en el producto (I). El segundo paso se lleva a cabo normalmente en un solvente como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, diclorometano, acetato de etilo, 1-metil-2-pirrolidona (NMP) y similares a temperaturas en el rango de por ejemplo, -10 a 120 °C, pero normalmente entre 0 °C y temperatura ambiente, a presión atmosférica o presión elevada. A menudo es ventajoso añadir una base, como trietilamina o diisopropiltilamina, a la mezcla de reacción.

Los compuestos de fórmula (II) y (III) pueden prepararse mediante los métodos conocidos en la materia o como se describe más adelante o en analogía a las mismas. A no ser que se indique de otra manera, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se ha descrito anteriormente.

La presente invención también está relacionada con compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, cuando se preparan mediante un proceso como se ha descrito anteriormente.

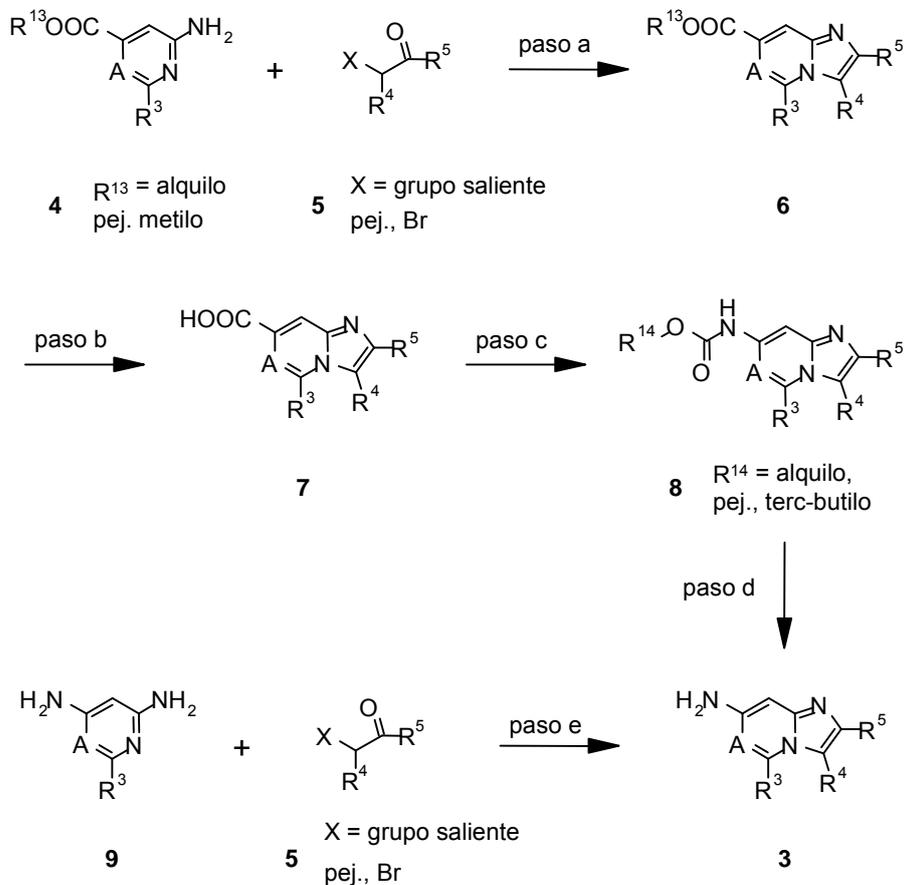
30 Los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse a partir de los bloques de construcción 2 y 3 de acuerdo con el Esquema 1. La conversión, denominada comúnmente acoplamiento de amida, puede lograrse de varias maneras. En un método, el ácido 2 se activa con un reactivo de acoplamiento, como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), y convertirse mediante la adición de la amina 3 en el producto deseado 1. En otro método, el ácido 2 se activa mediante transformación en un cloruro de ácido, por ejemplo, mediante la reacción con cloruro de tionilo. El cloruro de ácido se convierte entonces mediante la adición de la amina 3 en el producto deseado 1. Una base, por ejemplo, diisopropiltilamina (DIPEA), se añade normalmente para unir el HCl liberado.

Esquema 1



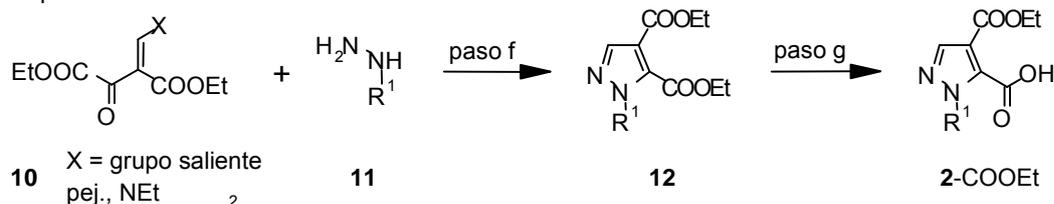
Los compuestos de fórmula 3 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2: Un compuesto con la fórmula general 4, como un éster de ácido 2-amino-isonicotínico (sustituido), reacciona con un compuesto 5, como una 2-bromoacetofenona (sustituida), con una base adecuada, como NaHCO₃, para proporcionar 6 (paso a). El éster 6 se saponifica, por ejemplo, mediante reacción con KOH (paso b). El ácido obtenido 7 se somete entonces a una reacción de redistribución-degradación para proporcionar un carbamato 8 (paso c). Muchas variantes de dicha reacción de redistribución -degradación son conocidas; por ejemplo, si el paso c se cumple mediante un tratamiento con azida de difenilfosforilo y una base en terc-butanol, se obtiene una amina Boc-prottegida 8 (R¹⁴ = tBu). Estas últimas condiciones son una variante de una reacción conocida como la degradación de Curtius. El carbamato obtenido 8 puede entonces transformarse en una amina mediante condiciones de reacción adecuadas dependiendo de la naturaleza de R¹⁴ (paso d); por ejemplo, si R¹⁴ = tBu, la transformación puede lograrse normalmente mediante tratamiento con, ácido por ejemplo, ácido trifluoroacético. Alternativamente, los compuestos de fórmula 3 pueden prepararse a partir de piridindiaminas o pirimidindiaminas 9 mediante reacción con 5, y una base adecuada, como NaHCO₃ (paso e).

Esquema 2



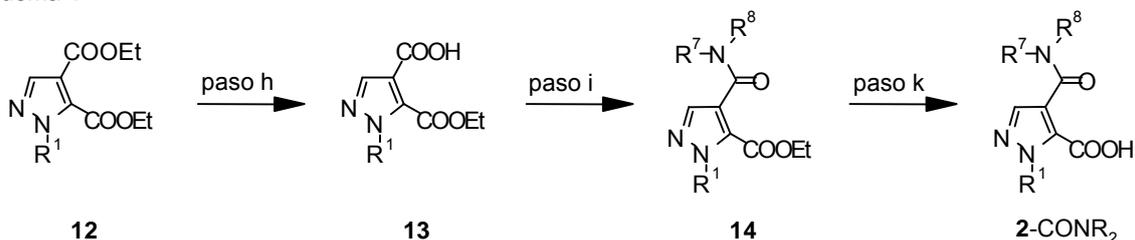
Los compuestos de fórmula 2 con $\text{R}^2 = \text{COOEt}$ pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3, en fuerte analogía a los procedimientos conocidos: El compuesto 10 reacciona con una hidrazina, o una sal de la misma, para proporcionar un pirazol 12 (paso f, similar al método de A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Rečnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik *J. Heterocyclic Chem.* 2003, 40(3), 487-498). La mono-saponificación selectiva del diéster 12 proporciona entonces 2-COOEt (paso g, similar al método de Pérez et al., solic. de patente española ES 493459).

Esquema 3



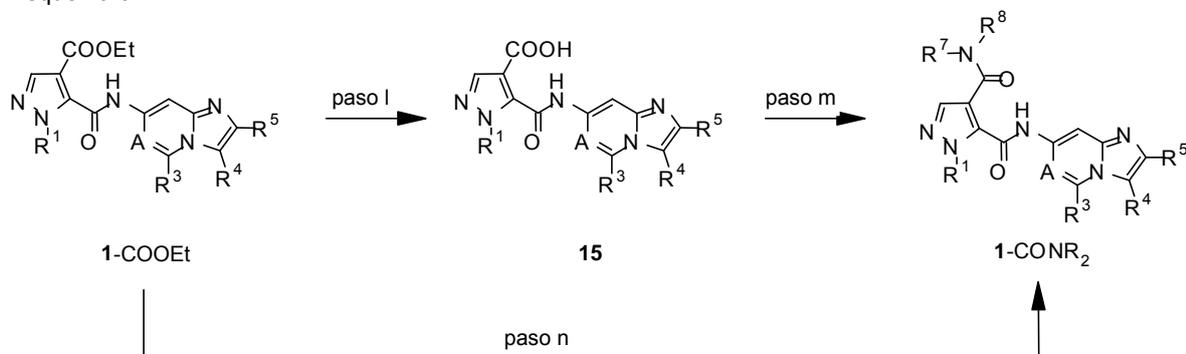
Los compuestos de fórmula 2 con R² = CONR⁷R⁸ pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4: El diéster 12 puede monosaponificarse selectivamente en 13 mediante una transformación bioquímica (enzimática) adecuada (paso h). El ácido obtenido se activa entonces, por ejemplo, con un reactivo de acoplamiento como anhídrido propilfosfónico, y reacciona con una amina primaria o secundaria para proporcionar la amida 14 (paso i). 14 puede saponificarse, por ejemplo, mediante reacción con NaOH, para proporcionar 2-CONR₂ (paso k).

Esquema 4



Los compuestos de fórmula 1 pueden transformarse adicionalmente de acuerdo con el Esquema 5. Por ejemplo, 1-COOEt puede saponificarse, por ejemplo, mediante reacción con KOH, para proporcionar 15 (paso l). Tras la activación con un reactivo adecuado como TBTU, el ácido 15 puede convertirse con una amina primaria o secundaria en 1-CONR₂ (paso m). Alternativamente, 1-COOEt puede convertirse directamente en 1-CONR₂, por ejemplo, mediante reacción con una amina como metilamina (paso n).

Esquema 5



Todas las reacciones se realizan normalmente en un solvente adecuado y bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

Las sales correspondientes pueden obtenerse con ácidos mediante métodos estándar conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto de fórmula (I) en un solvente adecuado como por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del correspondiente ácido. Los productos pueden aislarse normalmente mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible para formar dicha sal es por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica como por ejemplo, M(OH)_n, en el que M = metal o catión de amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el solvente mediante evaporación o liofilización.

La conversión de compuestos de fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo por ejemplo, mediante tratamiento de un grupo carboxi adecuado presente en la molécula con un alcohol adecuado utilizando por ejemplo, un reactivo de condensación como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU), o mediante reacción directa con un alcohol adecuado bajo condiciones ácidas, como por ejemplo en presencia de un ácido mineral fuerte como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Los compuestos con un grupo hidroxilo pueden convertirse en ésteres con ácidos adecuados mediante métodos análogos.

En la medida que su preparación no está descrita en los ejemplos, los compuestos de fórmula (I) así como todos los productos intermediarios pueden prepararse de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos establecidos anteriormente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, conocidos en la materia o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la materia o en analogía a la misma.

5 Como se ha descrito anteriormente, se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención inhiben la actividad de PDE10A. Los compuestos de la presente invención pueden por lo tanto utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas mediante inhibidores de PDE10A. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, ciertos trastornos psicóticos como la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno ilusorio o trastornos psicóticos inducidos por sustancias, trastornos de ansiedad como pánico, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo o trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a drogas, trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson o síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva como la enfermedad de Alzheimer o demencia por múltiples infartos, trastornos del estado de ánimo como depresión o trastornos bipolares, o condiciones neuropsiquiátricas como psicosis, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) o trastornos relacionados con la falta de atención. Otros trastornos son diabetes y trastornos relacionados, como diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejías o daño espinal, tumores sólidos y neoplasias hematológicas como carcinoma de células renales o cáncer de mama.

20 La invención por lo tanto también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25 La invención abarca asimismo compuestos como se ha descrito anteriormente para utilizar como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas mediante inhibidores de PDE10A, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno ilusorio, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, pánico, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a drogas, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia por múltiples infartos, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con la falta de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

40 La invención también abarca el uso de compuestos como se ha definido anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de enfermedades que están moduladas mediante inhibidores de PDE10A, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno ilusorio, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, pánico, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a drogas, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia por múltiples infartos, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con la falta de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

50 La invención también está relacionada con el uso de compuestos como se ha descrito anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de enfermedades que están moduladas mediante inhibidores de PDE10A, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno ilusorio, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, pánico, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a drogas, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia por múltiples infartos, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con la falta de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama. Dichos medicamentos comprenden un compuesto como se ha descrito anteriormente.

65 La prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia es una indicación preferible. Además, la prevención y/o tratamiento de síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia es preferible.

Se llevaron a cabo las siguientes pruebas para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La actividad PDE10 de los compuestos de la presente invención se determinó utilizando a un método basado en el Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) similar a uno descrito anteriormente (Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707).

PDE10A1 y PDE10A2 son dos variantes de corte y empalme de PDE10A. Estas 2 variantes de corte y empalme conocidas, difieren en la parte N-terminal de la proteína. Los dominios catalíticos de PDE10A1 y PDE10A2 son idénticos. El ensayo para PDE10A2 descrito más adelante es por lo tanto también representativo para PDE10A1 y también para PDE10A en general.

El ensayo PDE10A2 se realizó en un procedimiento de dos pasos en placas microtituladas de 96 pocillos. La mezcla de reacción de 80 μ l contenía HEPES 20 mM / $MgCl_2$ 10 mM / tampón 0,05 mg/ml (pH 7,5), cGMP 50 nM (Sigma) y [3H]-cGMP 50 nM (GE Healthcare), PDE10A2 0,25 nM con o sin un compuesto de prueba específico. Se utilizó un rango de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que produce el 50% del efecto (por ejemplo, CI_{50} , la concentración del competidor que inhibe el 50% de actividad del PDE10A2). Se analizó la actividad no específica sin la enzima. La reacción se inició mediante la adición de la solución con sustrato (cGMP y [3H]-cGMP) y se permitió el progreso durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó mediante la transferencia de 50 μ l de la mezcla de reacción en un OptiPlate (Perkin Elmer) que contenía 25 μ l de cuentas de centelleo YSi-SPA (GE Healthcare) en solución de sulfato de zinc 18 mM (reactivo de bloqueo). Tras 1 h en agitación, la placa se centrifugó un minuto a 1000 rpm para permitir la sedimentación de las cuentas. Tras esto, se midieron las cuentas radioactivas en un lector de placas de centelleo Perkin Elmer TopCount.

El dominio catalítico de PDE10A2 humano, los residuos serina 449 a aspartato 789, se amplificaron mediante PCR utilizando cDNA (Origene) y los oligonucleótidos 5'-GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTA-GTACCTAGAGGATCAAGCATTGTACTTCAGAAG-3' (Id. de Sec. N° 1) (con el punto de recombinación *A*t**t**B1 en negrita y el sitio de escisión de la proteasa de trombina cursiva) y 5'-GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTCAAT CTTCAGATGCAGCTG-3' (Id. de Sec. N° 2) (con el punto de recombinación *A*t**t**B2 en negrita) que confieren los puntos de recombinación Gateway. El producto de PCR se utilizó en una reacción de recombinación BP con pDONR221 un pENTR Thm-PDE10A2(S449-D789) generado que se verificó su secuencia de DNA y después se utilizó en una reacción de recombinación LR con una versión modificada Gateway de pET11a. El vector de expresión resultante, placT7.2 H6-(gwl)-Thm-PDE10A2(S449-D789) se confirmó mediante secuenciación de DNA y se transformó en la cepa de *E. coli* BL21(DE3) pLysS y la proteína recombinante se produjo en medio TB a 20°C mediante inducción con IPTG a una concentración final de 0,5mM a una densidad óptica de 1,0 a 600nm durante 20 horas. Alrededor del 30% de la proteína estaba en la fracción soluble del homogenado celular. La proteína se purificó utilizando cromatografía secuencial sobre Ni-NTA y HiTrapQ/HiTrapS. Tras la digestión con trombina a temperatura ambiente una cromatografía HiTrapChelating/HiTrap con benzamindina eliminó las impurezas, la proteína sin escindir y la trombina. La purificación final de PDE10A2(S449-D789) se realizó mediante una cromatografía de exclusión en columna Superdex de tamaño 75 equilibrada con HEPES 25 mM pH 8,4, NaCl 0,15 M. El rendimiento de proteína pura fue de 2 mg/litro de volumen de cultivo que es relativamente bajo. La pureza de la proteína fue de >95%, monomérica y monodispersada como se muestra mediante SDS-PAGE, HPLC y ultracentrifugación analítica.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) preferiblemente poseen un valor de CI_{50} por debajo de 10 μ M, preferiblemente por debajo de 5 μ M, más preferiblemente por debajo de 1 μ M. Preferiblemente, los valores de CI_{50} están por encima de 0,01nM. La siguientes tabla muestra los datos de algunos ejemplos.

Ejemplo	inhibición de PDE10A2 CI_{50} [μ mol/l]
1	0,0252
2	0,0039
3	0,0002
5	0,0450
10	0,0027
11	0,0107
14	0,0022
17	0,0003
19	0,0010
20	0,0001
21	0,0021
24	0,0023
26	< 0,0001
27	0,0115
28	0,0007
29	0,0018
33	0,0023
35	0,0009
36	0,0019

Ejemplo	inhibición de PDE10A2 Cl_{50} [$\mu\text{mol/l}$]
37	0,0035
39	0,0033
41	0,0018
43	0,0031
46	0,0010
48	0,0008
50	0,0003
52	0,0047
53	0,0033
55	0,0043
59	0,0006
62	0,0126
65	0,0418
66	0,0020
67	0,0001
69	0,0010
70	0,0003
72	0,0008
74	0,0007
75	0,0010
80	0,0070
82	0,0001
84	0,0027
85	0,0006
86	0,0003
89	0,0001

- 5 Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o suspensiones o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferible la administración oral.
- 10 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de forma que sea familiar a cualquier experto en la materia trayendo los compuestos de fórmula I descritos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores adecuados terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.
- 15 Los materiales transportadores adecuados no son sólo materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo no obstante, no serán necesarios los transportadores en el caso de las cápsulas blandas de gelatina). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales transportadores adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.
- 20
- 25
- 30 Los estabilizadores habituales, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes se tienen en consideración como adyuvantes farmacéuticos.
- 35 La dosis de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y condición individual del paciente y la forma de administración, y deberá ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se tiene en consideración una dosis diaria de alrededor

de 0,1 a 2000 mg, especialmente de alrededor de 1 a 500 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético concreto el compuesto puede administrarse con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, entre 1 y 3 unidades de dosificación.

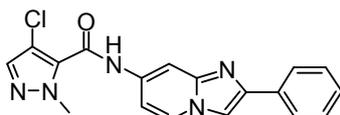
- 5 Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 0,1 a 500 mg, preferiblemente 1-200 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle.

Ejemplos

10 Ejemplo 1

(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1: 2-Fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de metilo

- 15 Una mezcla de 2-amino-isonicotinato de metilo (5 g, 32 mmol), ω -bromoacetofenona (6,47 g, 32 mmol), NaHCO_3 (2,95 g, 35 mmol) y metanol (30 ml) se calentó bajo una atmósfera de argón a reflujo (3 h). Tras enfriar, se añadió agua (20 ml), la mezcla se agitó a TA (15 min), y se filtró. El sólido obtenido se lavó (agua, metanol, éter dietílico) y se secó al vacío. El producto (6,8 g, 85%) se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 253,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Paso 2: ácido 2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico

- 20 Una solución de NaOH en agua (1N, 54 ml, 54 mmol) se añadió a una suspensión de 2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de metilo (6,8 g, 27 mmol) en una mezcla de etanol (50 ml) y agua (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo (2 h). La solución clara obtenida se enfrió, se vertió sobre hielo picado (50 g); se añadió HCl (25%, 10 ml). La mezcla se filtró entonces, y el precipitado se lavó (etanol) y se secó al vacío. El sólido obtenido (6,36 g, 99%) se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 239,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Paso 3: (2-Fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de terc-butilo

- 25 Bajo una atmósfera de argón, se añadió azida de difenilfosforilo (8,16 g, 27 mmol) a una solución de 2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico ácido (6,36 g, 27 mmol) y trietilamina (5,40 g, 53 mmol) en *tert*-butanol (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó (NH_4Cl sat., agua, salmuera), y se secó (Na_2SO_4). El compuesto del título (4,81 g, 55%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH_2Cl_2 : MeOH = 100:0 – 60:40). EM (m/e) = 254,2 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+]$.

Paso 4: 2-Fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina

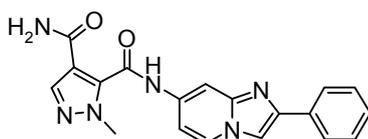
- 35 Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a una solución de (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de terc-butilo (4,81 g, 15 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se lavó entonces (agua, 2x50 ml), se secó (Na_2SO_4), y el solvente se evaporó. El compuesto del título (2,25 g, 73%) se obtuvo del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH_2Cl_2 : MeOH = 100:0 – 60:40). EM (m/e) = 210,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Paso 5: (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

- 40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, N-N-diisopropiletilamina (749 mg, 6 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 744 mg, 1,94 mmol) se añadieron a una solución de ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (310 mg, 1,94 mmol, Art-Chem B000148) en DMF (5 ml). Tras 30 min, se añadió 2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina (404 mg, 1,94 mmol), y la solución marrón se agitó durante el fin de semana (TA).
45 La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. Tras el secado (Na_2SO_4), el solvente se evaporó y el compuesto del título (170 mg, 25%) se aisló mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 50:50). EM (m/e) = 352,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 2

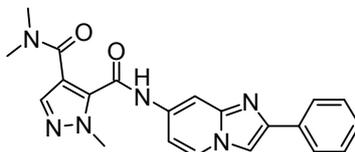
- 50 4-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando ácido 4-carbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Art-Chem, B025769) en el paso 5. EM (m/e) = 361,2 [M+H⁺].

Ejemplo 3

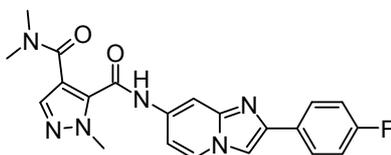
5 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Art-Chem, B026646) en el paso 5. EM (m/e) = 389,3 [M+H⁺].

Ejemplo 4

10 4-dimetilamida 3-[[2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

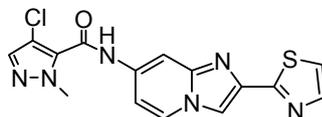


El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando bromuro de 4-fluorofenacilo en el paso 1, y ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Art-Chem, B026646) en el paso 5. EM (m/e) = 407,2 [M+H⁺].

15

Ejemplo 5

(2-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

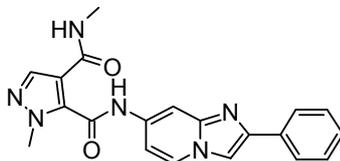


20

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando 2-bromo-1-tiazol-2-il-etanona en el paso 1. EM (m/e) = 359,0 [M+H⁺].

Ejemplo 6

25 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

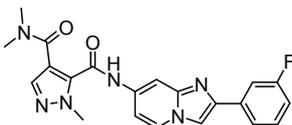


30

Se añadió metilamina (2N en metanol, 2 ml) a una solución de 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 10, 100 mg, 0,26 mmol) en THF (2 ml). La suspensión marrón clara se mantuvo durante 3 días a TA. El solvente se evaporó entonces y el compuesto del título (46 mg, 49%) se aisló del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 375,2 [M+H⁺].

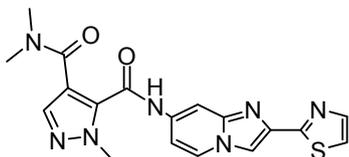
Ejemplo 7

4-dimetilamida 3-[[2-(3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



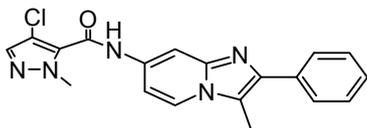
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando bromuro de 3-fluorofenacilo en el paso 1, y ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Art-Chem, B026646) en el paso 5. EM (m/e) = 407,2 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 8
4-dimetilamida 3-[(2-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

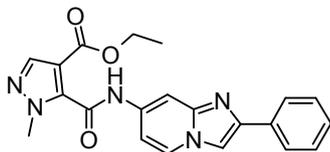


- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando 2-bromo-1-tiazol-2-il-etanona en el paso 1, y ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Art-Chem, B026646) en el paso 5. EM (m/e) = 396,1 [M+H⁺].

- 15 Ejemplo 9
(3-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando α-bromopropiofenona en el paso 1. EM (m/e) = 366,1 [M+H⁺].
Ejemplo 10
1-Metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



- 25 Paso 1: 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo
Bajo una atmósfera de argón, se añadieron metilhidrazina (1,15 g, 25 mmol) y HCl (36,5% en agua, 2,5 ml) a una solución de 2-dimetilaminometileno-3-oxo-succinato de dietilo (6,07 g, 25 mmol, obtenido mediante el método de Hanzlowsky et al., *J. Heterocyclic Chem.* 2003, 40(3), 487-498) en etanol (200 ml). La mezcla se calentó a 60 °C hasta que el análisis por HPLC indicó la desaparición del material de partida (2 h). El solvente se evaporó, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó (agua). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), el solvente se evaporó y el compuesto del título (2,06 mg, 36%) se aisló de la mezcla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 60:40). (El regioisómero 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo puede también aislarse, y puede distinguirse del producto deseado mediante NOE-¹H-RMN.) EM (m/e) = 227,2 [M+H⁺].

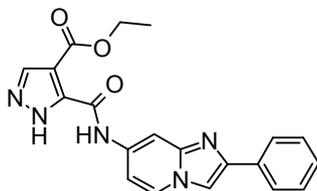
- 35 Paso 2: 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 4-etilo
(Este compuesto se preparó en fuerte analogía al método de Pérez et al., Solic de patente española. ES 493459.) Se suspendió 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo (2,06 g, 9,1 mmol) en una solución de NaOH (0,5M en agua, 20 ml, 10 mmol) y se calentó a reflujo (30 min). Si la conversión fue incompleta tras este periodo, indicado mediante control por HPLC, se añadieron pequeñas cantidades de NaOH en intervalos de 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió HCl, y se agitó durante otros 30 min (TA). El precipitado se filtró, se lavó (agua, poca) y se secó al vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (1,27 g, 70%), y se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 198 [M+H⁺].

- 45 Paso 3: 1-Metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 4-etilo en el paso 5. EM (m/e) = 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 11

5-(2-Fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

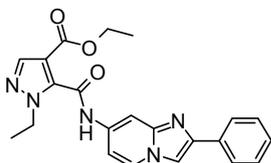
5



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 10, utilizando clorhidrato de hidrazina monohidrato en el paso 1. EM (m/e) = 376,4 [M+H⁺].

10 Ejemplo 12

1-Etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Paso 1: 2H-Pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo

15 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron clorhidrato de hidrazina monohidrato (1,91 g, 28 mmol) y HCl (36,5% en agua, 2,8 ml) a una solución de 2-dimetilaminometilen-3-oxo-succinato de dietilo (6,8 g, 28 mmol, obtenido mediante el método de Hanzlowsky et al., *J. Heterocyclic Chem.* 2003, 40(3), 487-498) en etanol (100 ml). La mezcla se calentó a 60 °C (3 h). El solvente se evaporó, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó (agua). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), el solvente se evaporó y el compuesto del título (1,81 mg, 31%) se aisló de la mezcla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 60:40). EM (m/e) = 383,3 [M+H⁺].

Paso 2: 2-Etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo

25 Se preparó al momento una solución de etanolato de sodio mediante la disolución de sodio (240 mg) en etanol (30 ml). Se disolvió 2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo (800 mg, 3,77 mmol) en esta solución de etanolato de sodio (11 ml) y se agitó durante 10 min (TA), antes de añadir yoduro de etilo (1,4 g, 9 mmol) por goteo. Tras completar la adición, la mezcla se calentó a reflujo hasta que se consumió todo el material de partida (1 h). El solvente se evaporó entonces, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó (agua). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó, y el compuesto del título (280 mg, 31%) se aisló de la mezcla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 60:40). (El regioisómero 1-etil-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo puede también aislarse, y puede distinguirse del producto deseado mediante NOE-¹H-RMN.) EM (m/e) = 241,1 [M+H⁺].

Paso 3: 2-Etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 4-etilo

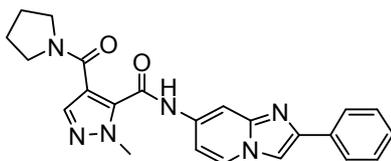
35 Se suspendió 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo (280 mg, 1,2 mmol) en una solución de NaOH (0,5M en agua, 2,8 ml) y se agitó a TA hasta que el análisis por HPLC indicó el consumo del material de partida (4 h). Se añadió HCl (1N, 1 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se evaporaron, y el compuesto del título (200 mg, 81%) se aisló de la mezcla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 60:40). EM (m/e) = 211,1 [M-H⁺].

Paso 4: 1-Etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

40 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 4-etilo en el paso 5. EM (m/e) = 404,4 [M+H⁺].

Ejemplo 13

(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1: Ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico

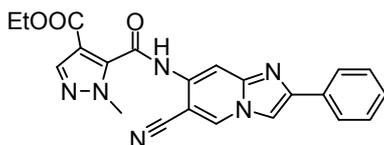
KOH (1,67 g, 26 mmol) se añadió a una solución de 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 10, 6,65 g, 17 mmol) en etanol (150 ml) y la mezcla se calentó a reflujo (4 h). El solvente se evaporó y se añadió agua y etanol (lo mínimo para evitar un precipitado pegajoso). Se añadió HCl (conc., 12 ml), la suspensión blanca se agitó durante 30 min (TA) y se filtró. El compuesto del título precipitado (7,19 g, 99%) se aisló y se secó al vacío. EM (m/e) = 362,2 [M+H⁺].

Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

Se añadieron TBTU (75 mg) y diisopropiletilamina (75 mg) a una solución de ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg) en DMF (2 ml), y la mezcla se agitó a TA (30 min). Se añadió pirrolidina (14 mg) a la solución marrón, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron. El compuesto del título (43 mg, 54%) se aisló del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 415,3 [M+H⁺].

Ejemplo 14

5-(6-Ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Paso 1: 7-Amino-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo

Se añadieron 2-bromoacetofenona (1,11g, 5,6 mmol) y NaHCO₃ (470 mg) a una solución de 3-ciano-4,6-diaminopiridina (500 mg, 3,7 mmol) en metanol (7,5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se añadió agua (4 ml), y el precipitado se filtró para proporcionar una primera cosecha del producto deseado. El filtrado se evaporó, se recogió en acetato de etilo y se lavó (agua, salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 60:40) para proporcionar una segunda cosecha del producto. Los aislados combinados se secaron para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 40%). EM (m/e) = 235,1 [M+H⁺].

Paso 2: 5-Clorocarbonil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

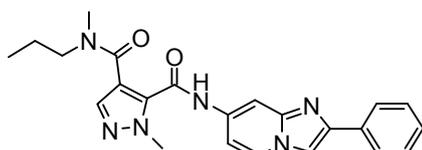
Una mezcla de 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 4-etilo (Ejemplo 10, pasos 1 - 3, 3 g, 15 mmol) y cloruro de tionilo (40 ml) se calentó a reflujo (4 h). El cloruro de tionilo se evaporó, y el residuo (3,38 g, 64%) se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación.

Paso 3: 5-(6-Ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente 5-clorocarbonil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (940 mg, 4,33 mmol) a una solución de 7-amino-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo (410 mg, 1,8 mmol) y trietilamina (363 mg) en diclorometano (8 ml), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron. El compuesto del título (310 mg, 42%) se obtuvo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 80:20 – 60:40). EM (m/e) = 413,3 [M+H⁺].

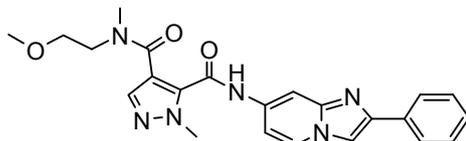
Ejemplo 15

4-(metil-propil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando N-metil-N-propilamina en el paso 2. EM (m/e) = 417,3 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 16
4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando (2-metoxi-etil)-metil-amina en el paso 2. EM (m/e) = 433,3 [M+H⁺].

Ejemplo 17

(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-Difluoro-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

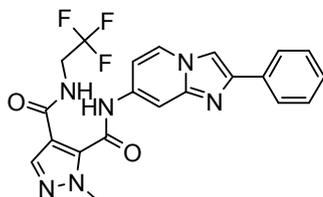
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 3,3-difluoro-acetidina en el paso 2. EM (m/e)



= 437,1 [M+H⁺].

Ejemplo 18

3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2,2,2-trifluoro-etilamina en el paso 2. EM (m/e) = 443,3 [M+H⁺].

Ejemplo 19

- 25 4-ciclopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando ciclopropilamina en el paso 2. EM (m/e) = 401,3 [M+H⁺].

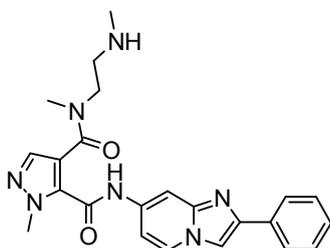
Ejemplo 20

- 30 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



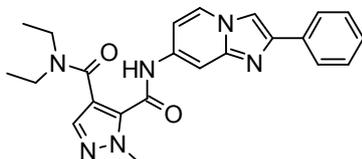
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando morfolina en el paso 2. EM (m/e) = 431,3 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 21
4-[metil-(2-metilamino-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



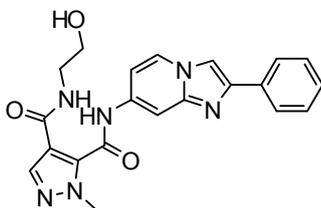
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina en el paso 2. EM (m/e) = 432,3 [M+H⁺].

Ejemplo 22
4-dietilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



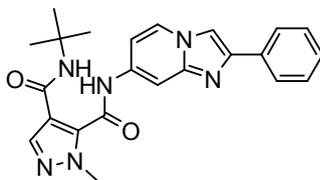
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando dietil-amina en el paso 2. EM (m/e) = 417,3 [M+H⁺].

- 20 Ejemplo 23
4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-amino-etanol en el paso 2. EM (m/e) = 405,3 [M+H⁺].

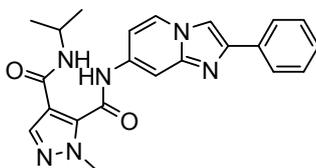
- 25 Ejemplo 24
4-*tert*-butilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando *tert*-butilamina en el paso 2. EM (m/e) = 417,3 [M+H⁺].

5

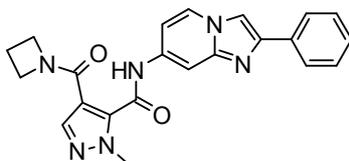
Ejemplo 25
4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando isopropilamina en el paso 2. EM (m/e) = 403,4 [M+H⁺].

10

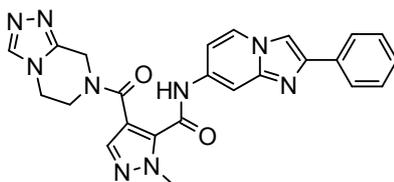
Ejemplo 26
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando acetidina en el paso 2. EM (m/e) = 401,3 [M+H⁺].

15

Ejemplo 27
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

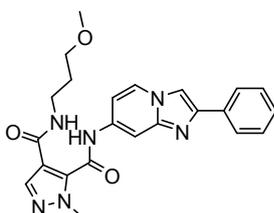


20

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina en el paso 2. EM (m/e) = 468,3 [M+H⁺].

Ejemplo 28
4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

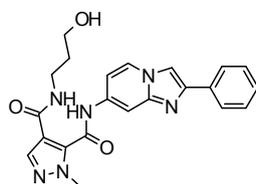
25



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 3-metoxi-propilamina en el paso 2. EM (m/e) = 433,2 [M+H⁺].

Ejemplo 29

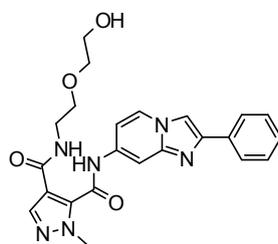
5 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 3-amino-propan-1-ol en el paso 2. EM (m/e) = 419,1 [M+H⁺].

10 Ejemplo 30

4-[[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

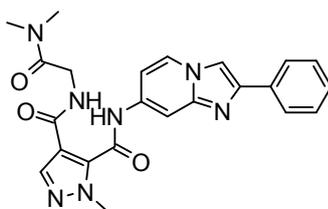


15 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-(2-amino-etoxi)-etanol en el paso 2. EM (m/e) = 449,2 [M+H⁺].

Ejemplo 31

4-dimetilcarbamoilmetil-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

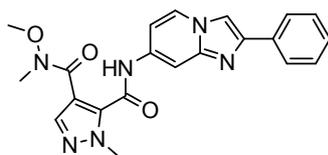
20



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-amino-N,N-dimetil-acetamida en el paso 2. EM (m/e) = 446,2 [M+H⁺].

25 Ejemplo 32

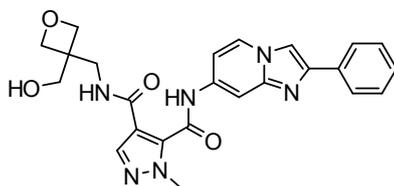
4-(metoxi-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



30 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando O,N-dimetil-hidroxilamina en el paso 2. EM (m/e) = 405,3 [M+H⁺].

Ejemplo 33

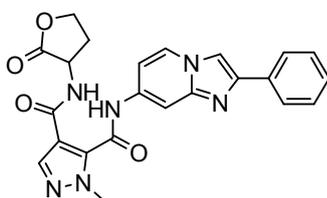
4-[(3-hidroximetil-oxetan-3-ilmetil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



5 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando (3-aminometil-oxetan-3-il)-metanol en el paso 2. EM (m/e) = 461,3 [M+H⁺].

Ejemplo 34

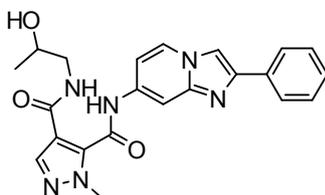
10 4-[(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 3-amino-dihidro-furan-2-ona en el paso 2. EM (m/e) = 445,2 [M+H⁺].

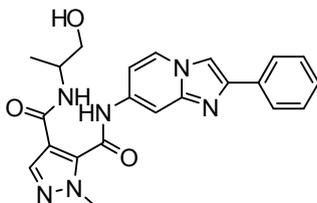
15 Ejemplo 35

4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 1-amino-propan-2-ol en el paso 2. EM (m/e) = 419,2 [M+H⁺].

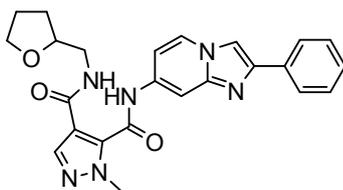
20 Ejemplo 36
4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



25 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-amino-propan-1-ol en el paso 2. EM (m/e) = 419,2 [M+H⁺].

Ejemplo 37

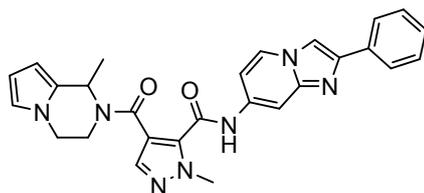
30 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando C-(tetrahydro-furan-2-il)-metilamina en el paso 2. EM (m/e) = 445,3 [M+H⁺].

Ejemplo 38

- 5 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(1-metil-3,4-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

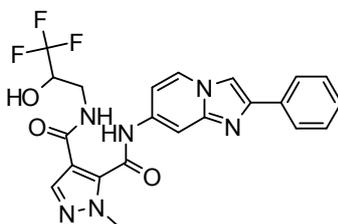


El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol [1,2-a]pirazina en el paso 2. EM (m/e) = 480,2 [M+H⁺].

10

Ejemplo 39

- 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida] el ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



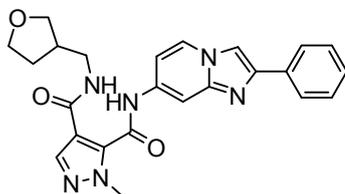
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol en el paso 2. EM (m/e) = 473,1 [M+H⁺].

15

Ejemplo 40

- 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

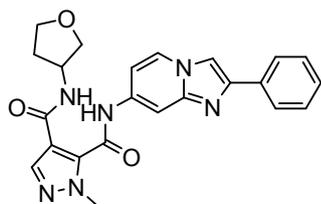
20



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando C-(tetrahydro-furan-3-il)-metilamina en el paso 2. EM (m/e) = 445,3 [M+H⁺].

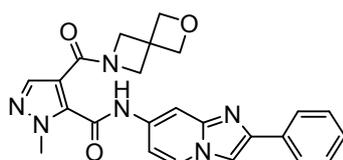
Ejemplo 41

- 25 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahydro-furan-3-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando tetrahidro-furan-3-ilamina en el paso 2. EM (m/e) = 431,3 [M+H⁺].

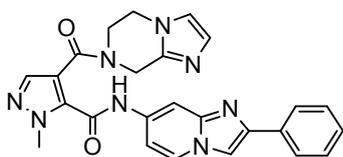
- 5 Ejemplo 42
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptano en el paso 2. EM (m/e) = 443,3 [M+H⁺].

Ejemplo 43

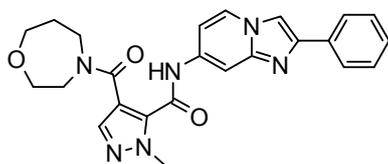
- 15 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazina-7-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazina en el paso 2. EM (m/e) = 467,2 [M+H⁺].

Ejemplo 44

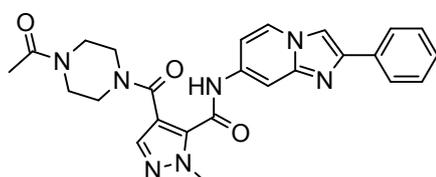
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando [1,4]oxazepan en el paso 2. EM (m/e) = 445,2 [M+H⁺].

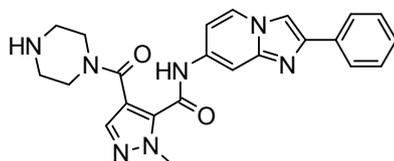
Ejemplo 45

- 30 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



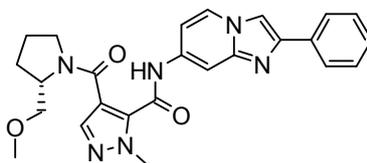
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 1-piperazin-1-il-etanona en el paso 2. EM (m/e) = 472,2 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 46
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



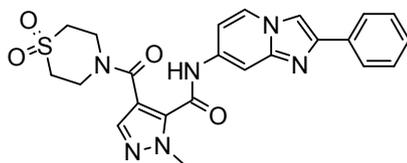
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando piperazina en el paso 2. EM (m/e) = 430,4 [M+H⁺].

Ejemplo 47
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-((S)-2-Metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



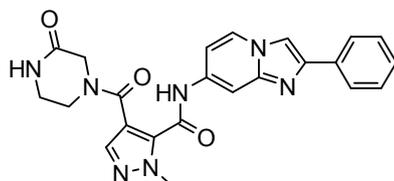
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando (S)-2-metoximetil-pirrolidina en el paso 2. EM (m/e) = 459,3 [M+H⁺].

- 20 Ejemplo 48
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



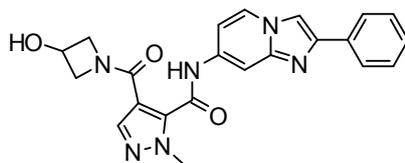
- 25 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando tiomorfolina 1,1-dióxido en el paso 2. EM (m/e) = 479,2 [M+H⁺].

Ejemplo 49
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



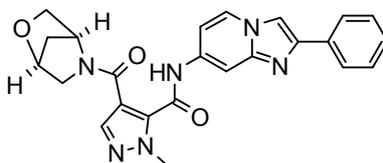
- 30 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando piperazin-2-ona en el paso 2. EM (m/e) = 444,3 [M+H⁺].

- 35 Ejemplo 50
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



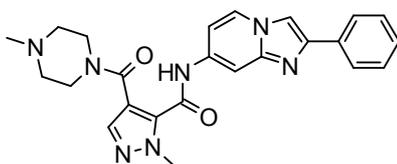
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando azetidín-3-ol en el paso 2. EM (m/e) = 417,3 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 51
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano en el paso 2. EM (m/e) = 443,3 [M+H⁺].

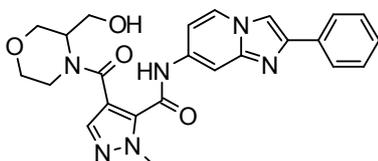
Ejemplo 52
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 1-metil-piperazina en el paso 2. EM (m/e) = 444,3 [M+H⁺].

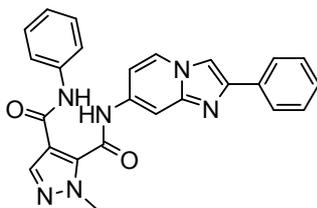
Ejemplo 53
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroximetil-morfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

- 20



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando morfolin-3-il-metanol en el paso 2. EM (m/e) = 461,2 [M+H⁺].

- 25 Ejemplo 54
4-fenilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

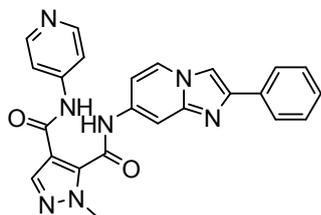


El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando fenilamina en el paso 2. EM (m/e) = 437,2 [M+H⁺].

5

Ejemplo 55

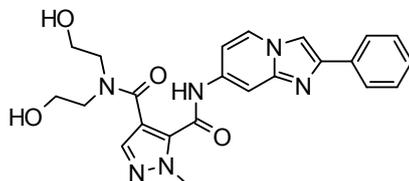
3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-piridin-4-ilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando piridin-4-ilamina en el paso 2. EM (m/e) = 438,2 [M+H⁺].

Ejemplo 56

4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

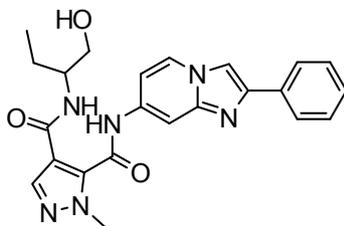


15

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol en el paso 2. EM (m/e) = 449,2 [M+H⁺].

Ejemplo 57

4-[(1-hidroximetil-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

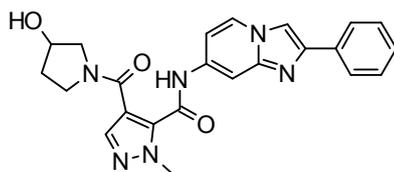


25

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-amino-butan-1-ol en el paso 2. EM (m/e) = 433,2 [M+H⁺].

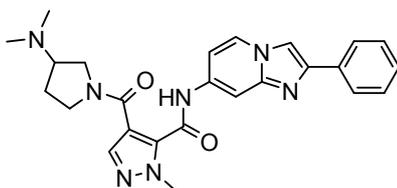
Ejemplo 58

30 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando pirrolidin-3-ol en el paso 2. EM (m/e) = 431,2 [M+H⁺].

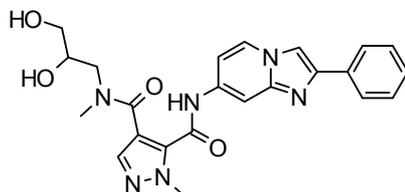
- 5 Ejemplo 59
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando dimetil-pirrolidin-3-il-amina en el paso 2. EM (m/e) = 458,3 [M+H⁺].

Ejemplo 60
4-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

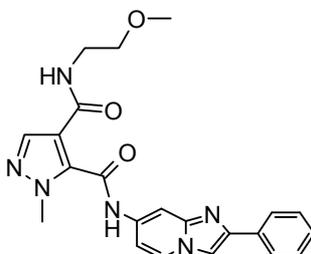
- 15



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 3-metilamino-propano-1,2-diol en el paso 2. EM (m/e) = 449,2 [M+H⁺].

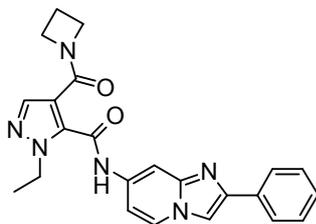
- 20

Ejemplo 61
4-[(2-metoxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-metoxi-etilamina en el paso 2. EM (m/e) = 419,2 [M+H⁺].

Ejemplo 62
(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1: ácido 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico

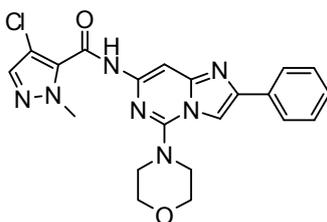
Se añadió KOH (70 mg) a una solución de 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 12, 215 mg, 0,53 mmol) en etanol (6 ml), y la mezcla se calentó a reflujo hasta que el control de HPLC indicó el consumo del material de partida (2 h). Tras enfriar, se añadió HCl (conc.) por goteo, hasta que el pH fue de ~2 (unas cuantas gotas). La suspensión se agitó a TA (30 min.) y después se filtró. El precipitado se lavó con un poco de etanol y se secó al vacío. El compuesto del título así obtenido (160 mg, 80%) se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 376,4 [M+H⁺].

Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se añadieron TBTU (82 mg) y diisopropilamina (83 mg) a una solución de ácido 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml). Tras agitar esta mezcla durante 30 min (TA), se añadió acetidina (37 mg, 0,65 mmol) a la solución marrón clara. La mezcla se agitó a TA durante la noche, y el compuesto del título (21 mg, 24%) se aisló de la mezcla mediante HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 415,3 [M+H⁺].

Ejemplo 63

(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1: 5-Morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina

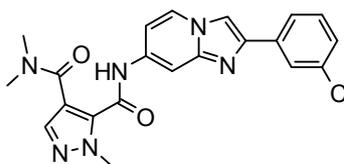
Una mezcla de 2-morfolin-4-il-pirimidina-4,6-diamina (1,0 g, 5,1 mmol), ω-bromoacetofenona (1,02 g, 5,1 mmol), NaHCO₃ (473 mg, 6 mmol) y metanol (15 ml) se calentó bajo una atmósfera de argón a reflujo (3 h). Tras enfriar, se añadió agua (10 ml) (el precipitado gomoso no pudo aislarse). El metanol se evaporó, el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó (agua), y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó y el compuesto del título (900 mg, 50%) se aisló de la mezcla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 80:20 – 60:40). EM (m/e) = 296,3 [M+H⁺].

Paso 2: (5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron tetrafluoroborato de N-N-diisopropiletilamina (121 mg) y 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 120 mg) a una solución del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,31 mmol, Art-Chem B000148) en DMF (3 ml). Tras 30 min, se añadió 5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina (110 mg, 0,37 mmol), y la solución negra se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. Tras el secado (Na₂SO₄), el solvente se evaporó y el compuesto del título (2 mg, 1,1%) se aisló mediante HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 438,2 [M+H⁺].

Ejemplo 64

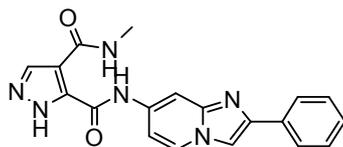
3-[[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-amida] 4-dimetilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1, utilizando bromuro de 3-clorofenacilo en el paso 1, y ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Art-Chem, B026646) en el paso 5. EM (m/e) = 423,1 [M+H⁺].

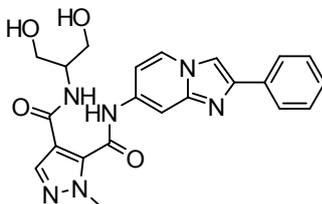
5 Ejemplo 65

4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 2H-pirazol-3,4-dicarboxílico ácido



10 Se añadió metilamina (2N en metanol, 2 ml) a una solución de 5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 11, 65 mg, 0,17 mmol) en THF (2 ml), y la mezcla se agitó a TA (48 h). Se añadió una cantidad adicional de metilamina (2N en metanol, 2 ml), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El solvente se evaporó y el compuesto del título (20 mg, 32%) se aisló del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 361,2 [M+H⁺].

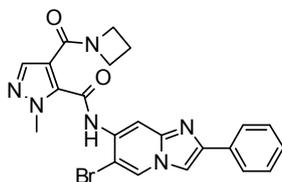
15 Ejemplo 66
4-[(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



20 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, utilizando 2-amino-propano-1,3-diol en el paso 2. EM (m/e) = 435,2 [M+H⁺].

Ejemplo 67

4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ácido (6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida



25 Paso 1: 6-Bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de metilo
2-Bromoacetofenona (17,29 g, 87 mmol) y NaHCO₃ (8,03g, 96 mmol) se añadieron a una solución de 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo (20,07g, 87 mmol) en metanol (240 ml), y la mezcla se calentó a reflujo (5 h). Tras enfriar a TA, se añadió agua (75 ml), y la suspensión marrón se agitó (15 min) y se filtró. El precipitado se lavó con una pequeña cantidad de metanol. El compuesto del título (10,11 g, 35%) se secó al vacío y se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación.

30 Paso 2: ácido 6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico
Se añadió NaOH (1N, 61 ml) a una suspensión de 6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de metilo (10,11 g, 31 mmol) en una mezcla de agua (30 ml) y etanol (60 ml), y la mezcla se calentó a reflujo (2 h). La mezcla se enfrió (0°C) y se añadió lentamente HCl (conc., ~10 ml). La suspensión marrón oscura se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de etanol, y se secó al vacío. El compuesto del título obtenido (9,47 g, 98%) se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 318,9 [M+H⁺].

35

Paso 3: (6-Bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de terc-butilo

Bajo una atmósfera de argón, se añadió azida de difenilfosforilo (8,20 g, 29 mmol) a una solución de ácido 6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (9,16 g, 29 mmol) y trietilamina (5,8 g, 58 mmol) en *terc*-butanol (86 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó (NH₄Cl sat.), y se secó (Na₂SO₄). El compuesto del título (2,75 g, 25%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 50:50). EM (m/e) = 388,1 [M+H⁺].

Paso 4: 6-Bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina

Se añadió Ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de (6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de *terc*-butilo (2,75 g, 7,1 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se lavó entonces (agua, 2×50 ml), se secó (Na₂SO₄), y el solvente se evaporó para proporcionar una primera cosecha del producto deseado. La fase acuosa se alcalinizó mediante la adición de NaOH (conc. 14 ml), y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar una segunda cosecha del producto deseado. Las cosechas combinadas (2,02 g, 99%) se utilizaron en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 288,0 [M+H⁺].

Paso 5: 5-(6-Bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de 5-clorocarbonil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (preparada como en el Ejemplo 14, Paso 2, 2,35 g, 10,8 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió por goteo durante 20 min a una solución enfriada (0 °C) de 6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina (1,56 g, 5,4 mmol) y trietilamina (877 mg) en diclorometano (20 ml); la mezcla se agitó entonces a TA (30 min). La mezcla se lavó (agua), y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El compuesto del título (460 mg, 23%) se aisló mediante filtración sobre una columna de gel de sílice con diclorometano como eluyente, y se utilizó sin una posterior purificación en el siguiente paso. EM (m/e) = 470,1 [M+H⁺].

Paso 6: ácido 5-(6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

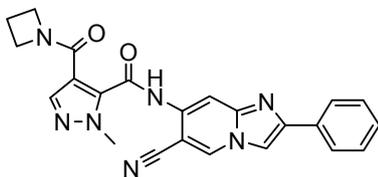
Se añadió NaOH (3N, 0,65 ml) a una solución de 5-(6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (460 mg, 0,98 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y metanol (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de NaOH (3N, 0,65 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo (1 h). Tras enfriar a TA, se añadió HCl (conc., ~0,7 ml) a la mezcla enfriada, y la suspensión marrón se agitó a TA (15 min). La suspensión se filtró entonces, y el compuesto del título precipitado (150 mg, 35%) se lavó con una pequeña cantidad de agua, se secó al vacío, y se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 440,3 [M+H⁺].

Paso 7: (6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

TBTU (159 mg) y diisopropiltilamina (128 mg) se añadieron a una solución de ácido 5-(6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (145 mg, 0,33 mmol) en DMF (3 ml), y la solución marrón clara se agitó a TA (30 min). Se añadió acetidina (56 mg, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó (agua). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El compuesto del título (32 mg, 20%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 50:50 – 0:100), seguida de HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 479,1 [M+H⁺].

Ejemplo 68

(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Paso 1: 7-Amino-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo

Se añadieron 2-bromoacetofenona (1,11 g, 5,6 mmol) y NaHCO₃ (470 mg) a una solución de 3-ciano-4,6-diaminopiridina (500 mg, 3,7 mmol) en metanol (7,5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar, se añadió agua (4 ml) y el precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar una primera cosecha del producto deseado. El filtrado se evaporó, el residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó (agua, salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 50:50) para proporcionar una segunda cosecha del producto deseado. Las cosechas combinadas proporcionaron el compuesto del título (350 mg, 40%). EM (m/e) = 235,1 [M+H⁺].

(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 67, Pasos 5 – 7, utilizando 7-amino-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo en el paso 5. EM (m/e) = 426,1 [M+H⁺].

Ejemplo 69

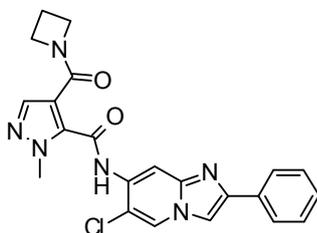
- 5 (6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 67, Pasos 5 – 7, utilizando 7-amino-2-fenil-imidazo[1,2-



a]piridina-6-carbonitrilo (preparada como en el Ejemplo 68, Paso 1) en el paso 5, y morfolina en el paso 7. EM (m/e) = 456,2 [M+H⁺].

10 Ejemplo 70

(6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Paso 1: 6-Cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina

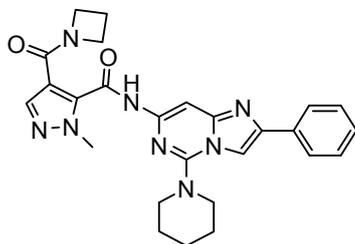
- 15 Una mezcla de (6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de terc-butilo (preparada como en el Ejemplo 67, Paso 3, 1,00 g, 2,6 mmol), NiCl₂ (668 mg, 5,1 mmol) y NMP (1-metil-2-pirrolidona, 8 ml) se calentó en un tubo sellable en un horno microondas a 230 °C (5 min). La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de Na₂CO₃ (2N). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El compuesto del título (240 mg, 38%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 50:50 – 0:100). EM (m/e) = 244,1 [M+H⁺].

20 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 67, Pasos 5 – 7, utilizando 6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina en el paso 5. EM (m/e) = 435,3 [M+H⁺].

Ejemplo 71

- 25 (2-fenil-5-piperidin-1-il-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Paso 1: 2-Fenil-5-piperidin-1-il-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina

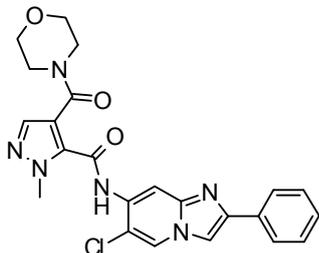
- 30 El compuesto del título se preparó en analogía al 5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina (Ejemplo 63, Paso 1) a partir de 2-piperidin-1-il-pirimidina-4,6-diamina. EM (m/e) = 294,2 [M+H⁺].

(2-fenil-5-piperidin-1-il-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 67, Pasos 5 – 7, utilizando 2-fenil-5-piperidin-1-il-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina en el paso 5. EM (m/e) = 485,2 [M+H⁺].

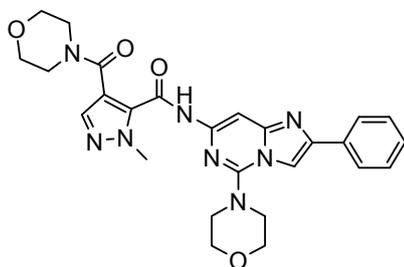
Ejemplo 72

(6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 70, utilizando morfolina en el paso final. EM (m/e) = 465,3 [M+H⁺].

5 Ejemplo 73
(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

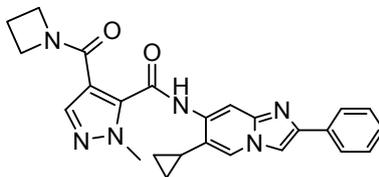


10 Paso 1: ácido 1-metil-5-(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico
El compuesto del título se preparó en analogía al ácido 5-(6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 67, Paso 4 – 6), utilizando 5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina (preparada como en el Ejemplo 63, Paso 1) en el paso 4. EM (m/e) = 448,3 [M+H⁺].

15 (5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, Paso 2, utilizando morfolina y ácido 1-metil-5-(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (m/e) = 517,2 [M+H⁺].

20 Ejemplo 74
(6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



25 Paso 1: del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico 3-etilo éster

Se añadió X-Zyme 6134 (20%, 90 mg) a una suspensión de 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo (preparada como en el Ejemplo 10, Paso 1, 4,5 g, 19,5 mmol) en KPI (100 mM, pH 7,2, 450 ml). Se añadió lentamente una solución de hidróxido sódico (1 M, cantidad total 23,2 ml) necesaria para mantener el pH constantemente a 7,2 durante el curso de la reacción. Tras 18,5 h, la mezcla de reacción se extrajo con terc-butilo metil éter (TBME) para eliminar los productos secundarios no deseados. La fase acuosa se acidificó entonces (pH 3,9) mediante la adición de H₂SO₄, y se extrajo varias veces con TBME. Durante estas extracciones, el pH de la fase acuosa se ajustó mediante la adición de H₂SO₄ en un rango de pH entre 4,2 y 3,8. Tras el secado (Na₂SO₄) y la evaporación de las fases orgánicas combinadas, se obtuvo una primera cosecha del compuesto del título (2,90 g, 74%) como un sólido gris claro. Se obtuvo otra cosecha adicional del compuesto del título (0,21 g, 5,3%) mediante la adición de salmuera a la fase acuosa, se repitió la extracción con TBME, el secado (Na₂SO₄) de las fases orgánicas combinadas, y la evaporación.

35

Paso 2: 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50% en acetato de etilo, 8,0 ml) a una solución enfriada (0 °C) del 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 3-etilo (1,00 g, 5,0 mmol), acetidina (576 mg, 10,1 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2,0 g) en acetato de etilo (40 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y durante la noche a TA. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto del título obtenido (1,32 g, 99%) se utilizó en el siguiente paso sin una posterior purificación. EM (m/e) = 238,3 [M+H⁺].

Paso 3: ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se añadió NaOH (1N, 10 ml) a una solución de 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,32 g, 5,0 mmol) en THF (50 ml), y la mezcla se agitó a TA (3,5 h). La mezcla se neutralizó mediante la adición de HCl (1N, 10 ml). La mezcla se evaporó al vacío y el compuesto del título, que contenía en teoría 2 equiv. de NaCl, (1,72 g, 99%) se utilizó en el paso 6 sin una posterior purificación. EM (m/e) = 210,2 [M+H⁺].

Paso 4: (6-Ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de terc-butilo

(6-Bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo 67, Paso 1 – 3, 600 mg, 1,54 mmol), ácido ciclopropilborónico (265 mg, 3,12 mmol), fosfato potásico (1,64 g), triciclohexilfosfina (95 mg), y acetato de paladio(II) (38 mg) se colocaron en un frasco de fondo redondeado, y el frasco se rellenó con una atmósfera de Argón. Se añadieron tolueno (15 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El compuesto del título (470 mg, 87%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 60:40). EM (m/e) = 350,4 [M+H⁺].

Paso 5: 6-Ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina

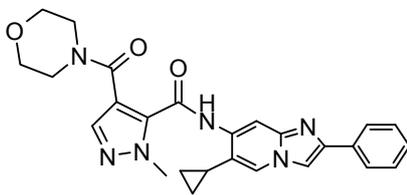
Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución de (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-carbamato de terc-butilo (470 mg, 1,35 mmol) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se agitó a TA (1 h). La mezcla se recogió entonces en diclorometano y se lavó. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El compuesto del título (204 mg, 61%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano : metanol = 100:0 – 90:10). EM (m/e) = 250,1 [M+H⁺].

Paso 6: (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50% en acetato de etilo, 0,59 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina (100 mg, 0,40 mmol), ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Paso 3, 167 mg, 0,51 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (311 mg) en acetato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y durante la noche a TA. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto del título (31 mg, 18%) se aisló del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 441,3 [M+H⁺].

Ejemplo 75

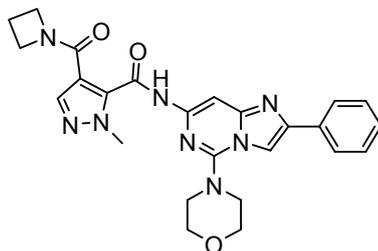
(6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 74, utilizando morfolina en el paso 2. EM (m/e) = 471,4 [M+H⁺].

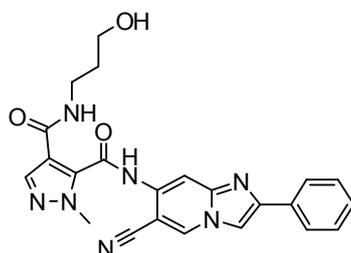
Ejemplo 76

(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



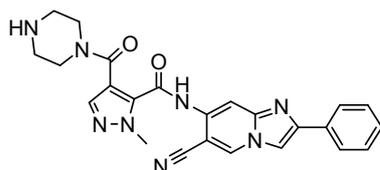
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 13, Paso 2, utilizando acetidina y ácido 1-metil-5-(5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 73, Paso 1). EM (m/e) = 487,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 77
3-[(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



10 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 67, Pasos 5 – 7, utilizando 7-amino-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo (preparada como en el Ejemplo 68, Paso 1) en el paso 5, y 3-amino-propan-1-ol en el paso 7. EM (m/e) = 444,4 [M+H⁺].

15 Ejemplo 78
(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

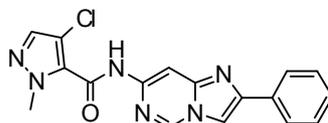


20 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 67, Pasos 5 – 7, utilizando 7-amino-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo (preparada como en el Ejemplo 68, Paso 1) en el paso 5, y piperazina en el paso 7. EM (m/e) = 455,3 [M+H⁺].

25 Ejemplo 79
3-[(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 67, Pasos 5 – 7, utilizando 7-amino-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo (preparada como en el Ejemplo 68, Paso 1) en el paso 5, y 1-amino-propan-2-ol en el paso 7. EM (m/e) = 444,4 [M+H⁺].

30 Ejemplo 80
(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1: 2-Fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina

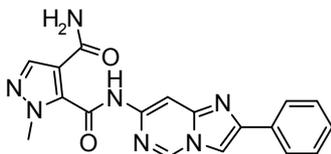
5 ω -Bromoacetofenona (9,04 g, 45 mmol) y NaHCO₃ (4,30 g, 50 mmol) se añadieron a una solución de 4,6-diaminopirimidina (5,00 g, 0,45 mmol) en metanol (80 ml), y la mezcla se calentó a reflujo (3 h). Tras enfriar, se añadió agua (40 ml), y la suspensión se agitó a TA (15 min). El compuesto del título precipitado (5,62 g, 59%) se aisló mediante filtración, se lavó con pequeñas cantidades de agua y metanol, y se secó al vacío. EM (m/e) = 211,1 [M+H⁺].

Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

10 DMF (8 ml) y diisopropiletilamina (738 mg) se añadieron al ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (916 mg, 5,7 mmol) y TBTU (1,83 g), y la mezcla se agitó a TA (10 min). Se añadió 2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilamina (400 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua (35 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El compuesto del título (45 mg, 6,7%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 – 60:40), seguido de HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 353,1 [M+H⁺].

Ejemplo 81

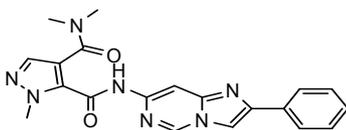
20 4-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



25 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 80, utilizando ácido 4-carbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico en el paso 2. EM (m/e) = 362,2 [M+H⁺].

Ejemplo 82

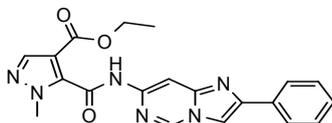
4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



30 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 80, utilizando ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico en el paso 2. EM (m/e) = 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 83

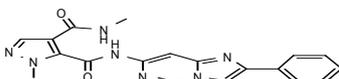
35 1-Metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



40 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 80, utilizando 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxiato de 4-etilo (Ejemplo 10, Paso 1 – 2) en el paso 2. EM (m/e) = 391,2 [M+H⁺].

Ejemplo 84

4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

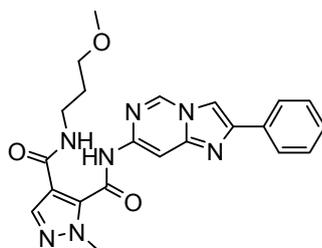


45

Se añadió metilamina (2N en metanol, 4 ml) a una solución de 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (180 mg, 0,46 mmol) en THF (4 ml). La suspensión marrón clara se agitó durante el fin de semana, el solvente se evaporó y el compuesto del título (15 mg, 8,7%) se aisló del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano : acetato de etilo = 60:40 – 0:100) seguido de HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 376,2 [M+H⁺].

Ejemplo 85

4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

10 Paso 1: ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico

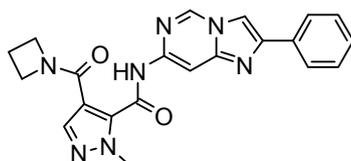
Se añadió KOH (15 ml de una solución de 0,26 g en 25 ml de etanol) a 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 83), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y se acidificó con HCl (25%, 0,7 ml). El precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de etanol, y se secó al vacío. El compuesto del título obtenido se utilizó sin una posterior purificación en el siguiente paso. EM (m/e) = 363,2 [M+H⁺].

15 Paso 2: 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

En un tubo sellable, se añadió 3-metoxi-propilamina (21 mg, 0,236 mmol) a una mezcla de ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,193 mmol), TBTU (74 mg, 0,231 mmol), diisopropilamina (75 mg, 0,581 mmol) y DMF (2 ml), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El compuesto del título se obtuvo de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa (Agilent Zorbax XdB-columna C18, tiempo de análisis ~7min, tasa de flujo 30ml/min, gradiente del solvente H₂O/CH₃CN = 95:5 – 5:95). EM (m/e) = 434,2 [M+H⁺].

Ejemplo 86

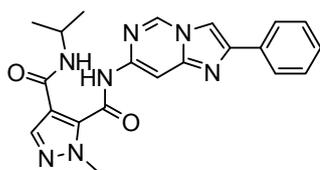
(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 85, utilizando acetidina en el paso 2. EM (m/e) = 402,3 [M+H⁺].

Ejemplo 87

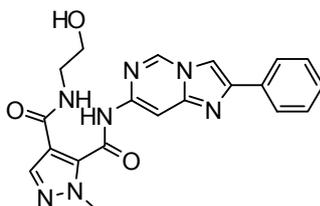
35 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico 4-isopropilamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 85, utilizando isopropilamina en el paso 2. EM (m/e) = 404,3 [M+H⁺].

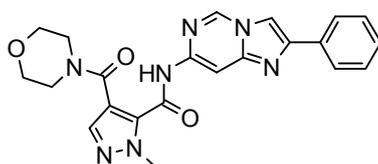
40 Ejemplo 88

4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 85, utilizando 2-amino-etanol en el paso 2. EM (m/e) = 406,3 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 89
(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida-2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico ácido



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 85, utilizando morfolina en el paso 2. EM (m/e) = 432,3 [M+H⁺].

- 10 Ejemplo A
Los comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
Metilcelulosa de hidroxipropilo	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 15 El ingrediente activo se tamizó y mezcló con la celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico y se comprimió para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacaron con una solución acuosa/ suspensión de la película de recubrimiento mencionada anteriormente.

- 20 Ejemplo B
Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de forma convencional::

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizaron y mezclaron y rellenaron en cápsulas de tamaño 2.

- 25 Ejemplo C
Las soluciones inyectables pueden presentar la siguiente composición:
- | | |
|--------------------------|-------------------|
| Compuesto de fórmula (I) | 3,0 mg |
| Polietilenglicol 400 | 150,0 mg |
| Ácido acético | c.s. hasta pH 5,0 |

Agua para soluciones inyectables hasta 1,0 mL

El ingrediente activo se disolvió en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyecciones (parte). El pH se ajustó a 5,0 mediante ácido acético. el volumen se ajustó a 1,0 mL mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtró, se rellenó en viales utilizando una cantidad apropiada y se esterilizó.

5 Ejemplo D

Las cápsulas blandas de gelatina que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de forma convencional:

Contenido de la cápsula	
Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

10 El ingrediente activo se disolvió en una mezcla fundida caliente del resto de ingredientes y la mezcla se rellenó en cápsulas blandas de gelatina de un tamaño apropiado. Las cápsulas blandas de gelatina rellenas se trataron de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo E

Los sobres que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de forma convencional:

Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato magnésico	10,0 mg
Aromatizantes	1,0 mg

15 El ingrediente activo se mezcló con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con el estearato magnésico y los aromatizantes y se rellenó en sobres.

20 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

<120> Nuevos derivados de imidazopiridina

25 <130> 26379 WO

<150> PE09171253.9

<151> 2009-09-24

30 <160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

35 <210> 1

<211> 65

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial

40 <220>

<223> Cebador de PCR

<400> 1

ES 2 530 884 T3

ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt agtacctaga ggatcaagca
60

ttgtacttc agaag
65

5

<210> 2

<211> 48

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Cebador de PCR

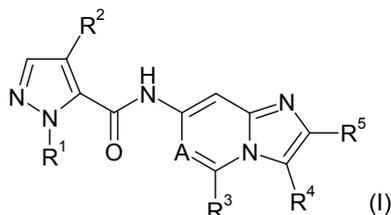
<400> 2

ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc aatcttcaga tgcagctg 48

15

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula (I)
en los que



- 5 A es N o C(R⁶);
 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o fluoroalquilo inferior;
 R² es halógeno, C(O)NR⁷R⁸ o C(O)OR⁹;
 R³ es hidrógeno, NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fluoro-alquilo C₁₋₇ o fluoro-alcoxi C₁₋₇;
 10 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, fluoroalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o fluoro-alcoxi C₁₋₇;
 R⁵ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fluoroalquilo C₁₋₇,
 fluoro-alcoxi C₁₋₇ e hidroxilo;
 R⁶ es hidrógeno, halógeno, CN, cicloalquilo, alquilo C₁₋₇, cicloalquil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fluoro-
 15 alquilo C₁₋₇ o fluoro-alcoxi C₁₋₇;
 R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇,
 alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, fluoroalquilo C₁₋₇, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₇, NH₂-alquilo C₁₋₇, N(H,alquilo C₁₋₇)-alquilo
 C₁₋₇, N(alquilo C₁₋₇)₂-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, NH₂C(O)-alquilo C₁₋₇,
 N(H,alquilo C₁₋₇)C(O)-alquilo C₁₋₇, N(alquilo C₁₋₇)₂C(O)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇-oxetanil-alquilo C₁₋₇,
 20 tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranil-alquilo C₁₋₇, oxo-tetrahydrofuranil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-fluoroalquilo C₁₋₇,
 tetrahydrofuranilo, arilo y heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 3
 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇,
 fluoroalquilo C₁₋₇, fluoro-alcoxi C₁₋₇ e hidroxil, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman
 un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidínilo, morfolínilo, 5,6-dihidro-8-H-
 25 [1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazinilo, 3,4-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazinilo, 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptilo, 5,6-dihidro-8H-
 imidazo[1,2-a]pirazinilo, [1,4]oxazepanilo, piperazinilo, tiomorfolínilo y 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptilo, dicho
 heterociclilo puede estar sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del
 grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇-C(O), alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, oxo, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇,
 N(alquilo C₁₋₇)₂, NH₂, N(H,alquilo C₁₋₇), fluoroalquilo C₁₋₇, fluoroalquilo C₁₋₇-C(O), alcoxi C₁₋₇ y fluoro-alcoxi C₁₋₇;
 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, o fluoroalquilo C₁₋₇;
 30 R¹⁰ y R¹¹ independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o fluoroalquilo C₁₋₇, o R¹⁰ y R¹¹,
 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que
 consiste en piperidinilo, morfolínilo, pirrolidinilo, azetidínilo y piperazinilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido
 opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno,
 alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fluoro-alquilo C₁₋₇ y fluoro-alcoxi C₁₋₇;
 35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es N.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es C(R⁶) y R⁶ es como se ha definido en la
 40 reivindicación 1.
4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇.
5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que R¹ es metilo.
- 45 6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que R² es C(O)NR⁷R⁸ y R⁷ y R⁸ son
 como se ha definido en la reivindicación 1.
7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que R³ es hidrógeno o NR¹⁰R¹¹ y R¹⁰
 50 y R¹¹ son como se ha definido en la reivindicación 1.
8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que R³ es hidrógeno.
9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇.
- 55 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que R⁴ es hidrógeno.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en el que R⁵ es fenilo o tiazolilo, que puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno.
12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en el que R⁵ es fenilo.
13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que R⁶ es hidrógeno, halógeno, CN o cicloalquilo.
14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en el que R⁶ es hidrógeno, CN, bromo, cloro o ciclopropilo.
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en el que R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, fluoroalquilo C₁₋₇, cicloalquilo, N(H,alquilo C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, hidroxialcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, N(alquilo C₁₋₇)₂C(O)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, 3-(hidroxialquilo C₁₋₇)-oxetan-3-il-alquilo C₁₋₇, 2-oxo-tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₇, hidroxifluoroalquilo C₁₋₇, tetrahidrofuranilo, fenilo y piridinilo, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidino, morfolinilo, 5,6-dihidro-8-H-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazinilo, 3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazinilo, 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazinilo, [1,4]oxazepanilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇-C(O), alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, oxo, hidroxialquilo C₁₋₇, N(alquilo C₁₋₇)₂.
16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en el que R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ e hidroxialquilo C₁₋₇, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste en azetidino y morfolinilo, dicho heterociclilo pueden estar sustituido opcionalmente por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxialquilo.
17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en el que R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 3-metoxi-propilo y 3-hidroxipropilo, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro-azetidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, azetidino-1-ilo o 3-hidroxiazetidino-1-ilo.
18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en el que R⁹ es alquilo C₁₋₇.
19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, en el que R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo o morfolinilo.
20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, seleccionados del grupo que consiste en (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, amida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida]del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-dimetilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-dimetilamida 3-[(2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-metilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-dimetilamida 3-[(2-(3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-dimetilamida 3-[(2-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (3-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 1-Metil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 5-(2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 1-Etil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 5-(6-Ciano-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 4-(metil-propil-amida) 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-Difluoro-acetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-ciclopropilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-[metil-(2-metilamino-etil)-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

- 4-dietilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-terc-butilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 5 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-carbonil)-2-metil-
 2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 10 4-[[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 4-dimetilcarbamoilmetil-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 4-(metoxi-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 15 4-[(3-hidroximetil-oxetan-3-ilmetil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 4-[(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 20 4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(1-metil-3,4-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-
 2H-pirazol-3-carboxílico,
 25 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 30 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(tetrahidro-furan-3-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazina-7-carbonil)-2-metil-2H-
 35 pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-[(1,4]oxazepan-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(4-Acetil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(S)-2-Metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 40 carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-Dioxo-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroxi-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 45 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-
 2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroximetil-morfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 50 4-fenilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-piridin-4-ilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(1-hidroximetil-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 55 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 4-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 60 4-[(2-metoxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(acetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido del ácido,
 (5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 3-[[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-amida] 4-dimetilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 65 4-[(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,

5 (6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-5-piperidin-1-il-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 10 (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (5-morfolin-4-il-2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 15 3-[(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 (6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 3-[(6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 20 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 1-Metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
 25 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 30 4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico y
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, seleccionados del grupo que
 35 consiste en
 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido del ácido 4-(3,3-difluoro-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 40 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 45 dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-Hidroxi-acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-bromo-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-ciano-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 50 (6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (6-ciclopropil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 55 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(acetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, y
 (2-fenil-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 1 - 21 y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

23. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso como sustancias terapéuticas activas
 65 para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos
 asociados a la esquizofrenia, trastorno ilusorio, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad,

- 5 pánico, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a drogas, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia por múltiples infartos, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con la falta de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.
- 10 24. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno ilusorio, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, pánico, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a drogas, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia por múltiples infartos,
- 15 trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con la falta de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.