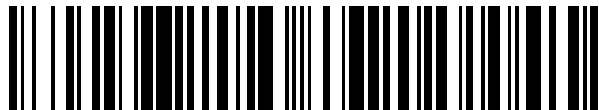


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 332**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2011 PCT/US2011/026424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11109267**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2011 E 11751129 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2542084**

54 Título: **Inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa y su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos**

30 Prioridad:

**04.03.2010 US 310386 P**

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

**06.04.2018**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**WOLKENBERG, SCOTT;  
HARRISON, SCOTT, T.;  
BARROW, JAMES, C.;  
ZHAO, ZHIJIAN;  
KETT, NATHAN;  
ZARTMAN, AMY y  
MELAMED, JEFFREY**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 662 332 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa y su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos

La presente invención se refiere a compuestos específicos de pirimidinona que son inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a los usos de los mismos para prevenir y tratar trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en general en tres categorías; positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos incluyen alucinaciones, delirios y comportamiento desorganizado, mientras que los síntomas negativos se caracterizan por una falta de placer y/o de interés en la vida. El déficit cognitivo incluye dificultades en la organización del pensamiento y en la priorización de tareas. Los pacientes con trastorno bipolar generalmente presentan cambios de humor circulares que van desde depresión severa hasta manía severa con o sin características psicóticas. La esquizofrenia y el trastorno bipolar están entre las formas más graves de trastornos psiquiátricos que provocan déficits cognitivos superpuestos (Tasman *et al.*, Psychiatry, West Sussex, John Wiley & Sons, Ltd., Second Edition, Volume 1, 2003, pp 254-272; y Sadock and Sadock, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7 ed., Vol. 1, 2005, Philadelphia, Pa.; Lippincott Williams & Wilkins, pp 236-272 and 1330-1395) y tienden a ser crónicos/progresivos. A diferencia de los síntomas positivos, se cree que los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia tienen un mayor impacto en la discapacidad a largo plazo, en el resultado del tratamiento y en la recuperación funcional (Addington and Addington, 1993; Green, 1996). La insatisfacción con el tratamiento se atribuye a falta de eficacia o a efectos secundarios intolerables e inaceptables. Los efectos secundarios han sido asociados con importantes sucesos adversos metabólicos, extrapiramidales, prolácticos y cardíacos. Véase, Lieberman *et al.*, N. Engl. J. Med. (2005) 353:1209-1223.

Aunque se cree que están implicadas múltiples rutas en la patogénesis de la esquizofrenia que llevan a los síntomas negativos y cognitivos, se ha puesto mucha atención en la reducción de la neurotransmisión de dopamina en la corteza prefrontal (Weinberger, 1987; Weinberger *et al.*, 1988; Akil *et al.*, 1999). La evidencia de una reducción de la neurotransmisión de dopamina en la corteza prefrontal está respaldada por la reducción del flujo sanguíneo cerebral regional o la hipoactivación de la corteza prefrontal dorsolateral en los pacientes con esquizofrenia (Weinberger *et al.*, 1988; Daniel *et al.*, 1991; Okubo *et al.*, 1997; Abi-Dargham *et al.*, 2002). Los déficits prefrontales relacionados con la esquizofrenia, independientemente del tratamiento o del estado psicótico, se han correlacionado con un rendimiento deficiente en tareas de función ejecutiva (p. ej. test de n-back o de clasificación de cartas de Wisconsin) que evalúan el compromiso prefrontal (Weinberger *et al.*, 1986, 1988; Carter *et al.*, 1998; Callicott *et al.*, 2000; Barch *et al.*, 2001). Además de los déficits en la función ejecutiva, la reducción de la neurotransmisión de la dopamina en la corteza prefrontal está implicada en varias actividades cerebrales, incluyendo; atención, actividades hedónicas, recompensas naturales y actividades biológicas tales como la señalización celular. Por lo tanto, un compuesto que mejora selectivamente la neurotransmisión de dopamina dentro de la corteza prefrontal puede tener potencial terapéutico para el tratamiento de los síntomas cognitivos y negativos.

Los niveles de dopamina en el cerebro se determinan por biosíntesis y liberación, así como por su velocidad de difusión, recaptación y degradación. La catecol-O-metiltransferasa (COMT), es una enzima importante implicada en la degradación de la dopamina en la corteza. La COMT convierte la dopamina en 3-metoxitiramina y el metabolito de la dopamina ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) en ácido homovanílico (HVA) (Boulton and Eisenhofer, 1998). De hecho, la COMT actúa sobre una variedad de catecolaminas biogénicas así como cateolestrógenos, productos fitoquímicos dietéticos y ácido ascórbico. En las estructuras subcorticales (por ejemplo, cuerpo estriado), la señalización dopaminérgica se regula principalmente mediante la eliminación de la dopamina de la hendidura sináptica a través de la captación rápida por el transportador de dopamina (DAT) y/o el transportador de norepinefrina (NET). La regulación de la transmisión de dopamina en la corteza prefrontal es marcadamente diferente. El DAT está menos densamente expresado en las sinapsis dentro de la corteza prefrontal donde se elimina la dopamina por captación a través de NET, difusión o metabolismo por la COMT y la monoaminoxidasa (Mazei *et al.*, 2002; Moron *et al.*, 2002; Lewis *et al.*, 2001; Sesack *et al.*, 1998; Smiley *et al.*, 1994). Por lo tanto, se puede predecir que los inhibidores de la COMT aumenten selectivamente la señalización dopaminérgica cortical y de ese modo mejoren la función cognitiva.

El gen COMT está localizado en la región del cromosoma 22q11.21 que se ha relacionado con la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el ADHD (trastorno de hiperactividad con déficit de atención) y la dependencia de sustancias (Williams, *et al.*, 2003 y Takahashi *et al.*, 2003). Hay dos isoformas principales de la COMT, la COMT unida a la membrana (MB-COMT) es la forma predominante implicada en la degradación de la dopamina del lóbulo frontal sináptico en el cerebro humano (Lachman *et al.*, Pharmacogenetics (1996) 6(3): 243-250). La otra forma es la COMT soluble (S-COMT) que se transcribe desde un promotor diferente que la MB-COMT y, por lo demás, es idéntica a la MB-COMT humana menos 50 aminoácidos en el N-terminal de la proteína. En los seres humanos, la actividad de COMT está modulada por un polimorfismo de un solo nucleótido en Val158Met (MB-COMT). Debido a diferencias en la termoestabilidad de la enzima, los portadores homocigotos de Met tienen una actividad COMT más baja, los heterocigotos presentan actividad intermedia y los portadores homocigotos de Val tienen una mayor actividad enzimática (Chen *et al.*, 2004). A pesar de las diferencias observadas en la actividad basadas en el genotipo, se ha demostrado solo una relación moderada entre el genotipo Val158Met y el rendimiento cognitivo mediante metanálisis en individuos normales, mientras que no se ha observado ningún efecto en la esquizofrenia. Sobre la base de una

relación en U invertida que se cree que existe entre la activación del receptor de dopamina y el funcionamiento cortical prefrontal, estos hallazgos podrían reconciliarse con el hecho de que el estado de enfermedad, junto con múltiples factores ambientales y genéticos, contribuyen a la eficiencia prefrontal y los niveles de dopamina (revisado en Tunbridge *et al.*, Biol Psych, 2006).

- 5 En este contexto, el documento WO 02/06242 A2 describe diversas pirimidinonas sustituidas con amino o con alcoxi, en las que son particularmente preferidos los sustituyentes amino o alcoxi ramificados o voluminosos.

Aunque la clozapina, Zyprexa, Risperdal y otros fármacos antipsicóticos han sido útiles para el tratamiento de los síntomas positivos y discutibles para los síntomas negativos de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, no han estado libres de efectos secundarios tales como agranulocitosis, sedación, aumento de peso, hiperlipidemia e hiperglucemia, todos los cuales limitan sus aplicaciones (Tasman *et al.*, 2003; Sadock and Sadock 2005). Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de medicamentos que traten efectivamente los síntomas negativos y el déficit cognitivo, que no tengan efectos secundarios importantes, y que sean eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión, la dependencia de sustancias y ADD/ADHD, etc. Tales medicamentos se podrían usar también para reducir dichos síntomas cuando aparezcan como parte de otro síndrome psiquiátrico o cuando sean incidentales a un trastorno neurológico.

La presente invención se refiere a compuestos de pirimidinona que son inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), y son útiles en el tratamiento y prevención de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que está implicada la COMT.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a dichos compuestos y composiciones para uso en la prevención o tratamiento de aquellas enfermedades en las que está implicada la enzima COMT.

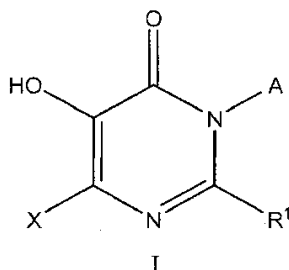
La presente invención se refiere además a dichos compuestos y composiciones para uso en un método para tratar los síntomas asociados con un trastorno psiquiátrico, que comprende la administración a un paciente de una dosis farmacológicamente eficaz de una composición que comprende una pirimidinona inhibidora de COMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También, la presente invención se refiere a mejorar los síntomas negativos y déficit cognitivo asociados con la esquizofrenia, al aumento de los efectos de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, en el tratamiento de la depresión mayor, la fase depresiva del trastorno bipolar, enfermedades relacionadas con la deficiencia de DA tales como ADD/ADHD y la dependencia de sustancias (combatir las ansias asociadas con las adicciones al abuso de alcohol, opiáceos, cocaína, marihuana, anfetaminas, tabaco y/o las adicciones). La presente invención se refiere también a los compuestos y composiciones anteriores para uso en un método para el tratamiento de la adicción al tabaco y el aumento de peso/ansias de comida asociados con dejar de fumar o con el uso de antipsicóticos.

La presente invención se refiere también a los compuestos y composiciones anteriores para uso en un método para mejorar la cognición en lesiones de la cabeza y demencias.

Estos y otros aspectos de la invención se llevarán a cabo tras una inspección más detallada de la memoria descriptiva en su totalidad.

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la COMT de la fórmula I



40 incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde:

A representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de halo, OH, u Oalquilo;

45 X representa hidrógeno, OH, halo, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>1</sup> representa arilo C<sub>6-10</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, estando dichos arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente H, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>; o

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5-10 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de halo, OH, alqueno C<sub>2-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>;

10 R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>, C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, o O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos alquilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>;

15 R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, CHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, -O-, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, C(O)NHcicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OR<sup>2</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o CN, estando dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 o más alquilo C<sub>1-6</sub>; y n representa 0 a 5.

Una realización de la presente invención se lleva a cabo cuando A es hidrógeno o metilo y todas las demás variables son como se ha descrito originalmente. Una sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando A es hidrógeno. Otra sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando A es metilo.

20 Otra realización de esta invención se lleva a cabo cuando X es hidrógeno y todas las demás variables son como se ha descrito originalmente.

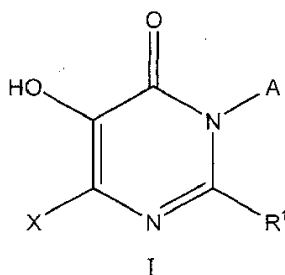
25 También otra realización de esta invención se lleva a cabo cuando R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo ambos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de Ra y todas las demás variables son como se ha descrito originalmente. Una sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando R<sup>1</sup> es fenilo. Otra sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando R<sup>1</sup> es piridilo.

Otra realización más de esta invención se lleva a cabo cuando el sustituyente R<sup>a</sup> sobre R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, halo, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub> y Oarilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>.

30 Otra realización de esta invención se lleva a cabo cuando el sustituyente R<sup>b</sup> sobre el R<sup>a</sup> de R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en halo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>.

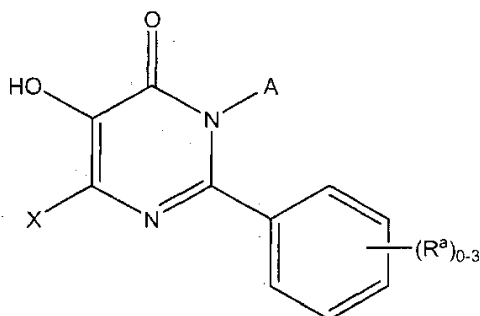
Se lleva a cabo otra realización de esta invención en la que cuando el sustituyente R<sup>a</sup> sobre R<sup>1</sup> es un heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, tiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolopiridilo, indolilo y bencimidazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>.

Otra realización de esta invención se lleva a cabo por la fórmula estructural I:



35 o sus sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde A, X y R<sup>1</sup> son como se han descrito previamente.

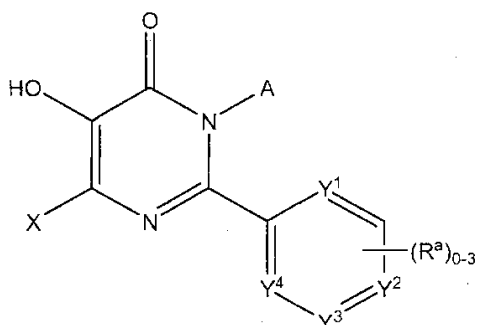
Otra realización más de esta invención se lleva a cabo por la fórmula estructural Ia:



Ia

o sus sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde A, X y R<sup>a</sup> son como se han descrito previamente. Una sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando A y X son ambos hidrógeno, y R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, halo, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub> y Oarilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> es como se ha descrito previamente y R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en halo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>. Se lleva a cabo otra sub-realización de la invención de la fórmula estructural Ia en la que cuando el sustituyente R<sup>a</sup> sobre R<sup>1</sup> es un heterociclilo éste se selecciona del grupo que consiste en piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, tiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolopiridilo, indolilo y bencimidazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>.

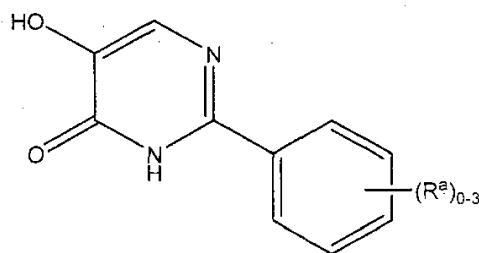
Otra realización más de esta invención se lleva a cabo por la fórmula estructural Ib:



Ib

o sus sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde A, X y R<sup>a</sup> son como se han descrito previamente y uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> es N mientras que los otros son CH. Una sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando Y<sup>2</sup> es N e Y<sup>1</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son todos CH. Otra sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando A y X son ambos hidrógeno, y R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, halo, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub> y Oarilo C<sub>6-10</sub>, dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> es como se ha descrito previamente y R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en halo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>. Se lleva a cabo otra sub-realización de la invención de la fórmula estructural Ib en la que cuando el sustituyente R<sup>a</sup> sobre R<sup>1</sup> es un heterociclilo éste se selecciona del grupo que consiste en piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, tiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolopiridilo, indolilo y bencimidazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>.

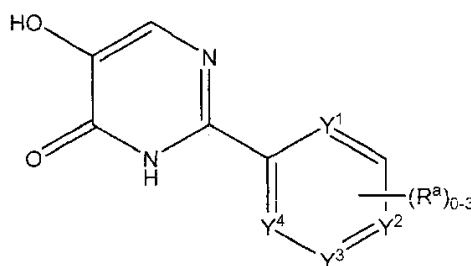
Otra realización de esta invención se lleva a cabo por la fórmula estructural IIa



IIa

o sus sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde  $R^a$  es como se ha descrito previamente. Una sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando  $R^a$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{NHSO}_2R^2$ , halo, CN,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y Oarilo  $\text{C}_{6-10}$ , dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^b$ ,  $R^2$  es como se ha descrito previamente y  $R^b$  se selecciona del grupo que consiste en halo,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OCHF}_2$ , y  $\text{CF}_3$ . Se lleva a cabo otra sub-realización de la invención de la fórmula estructural IIa en la que cuando el sustituyente  $R^a$  sobre  $R^1$  es un heterociclilo éste se selecciona del grupo que consiste en piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, tiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolopiridilo, indolilo y bencimidazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^b$ .

Otra realización más de esta invención se lleva a cabo por la fórmula estructural IIb:

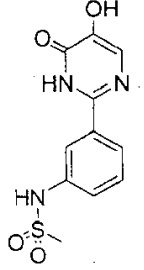
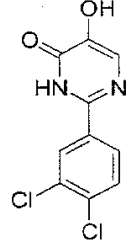
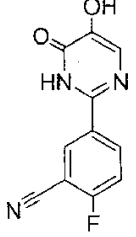
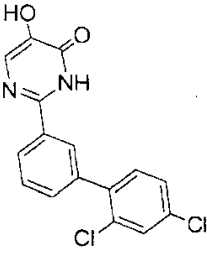
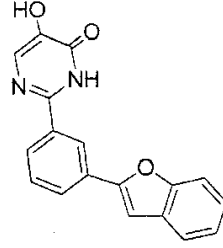
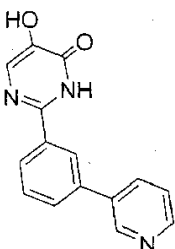


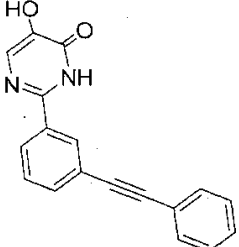
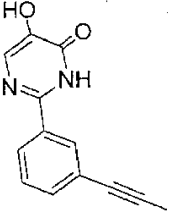
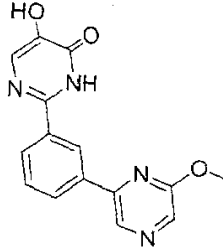
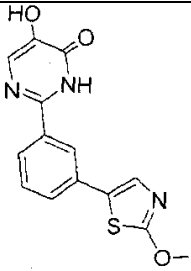
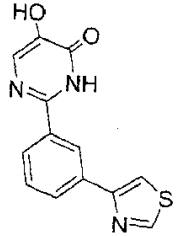
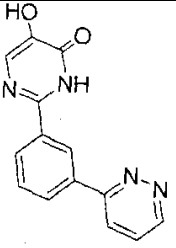
IIb

o sus sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde  $R^a$  es como se ha descrito previamente y uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  es N mientras que los otros son CH. Una sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando  $Y^2$  es N e  $Y^1$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  son todos CH. Otra sub-realización de esta invención se lleva a cabo cuando  $R^a$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{NHSO}_2R^2$ , halo, CN,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y Oarilo  $\text{C}_{6-10}$ , dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^b$ ,  $R^2$  es como se ha descrito previamente y  $R^b$  se selecciona del grupo que consiste en halo,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OCHF}_2$ , y  $\text{CF}_3$ . Se lleva a cabo otra sub-realización de la invención de la fórmula estructural IIb en la que cuando el sustituyente  $R^a$  sobre  $R^1$  es un heterociclilo éste se selecciona del grupo que consiste en piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, tiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolopiridilo, indolilo y bencimidazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^b$ .

Ejemplos de compuestos de esta invención se encuentran en la Tabla 1:

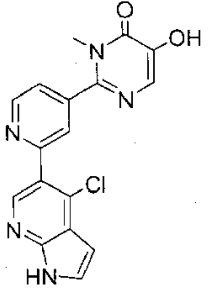
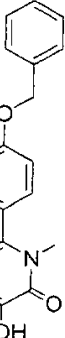
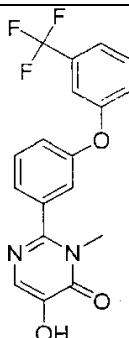
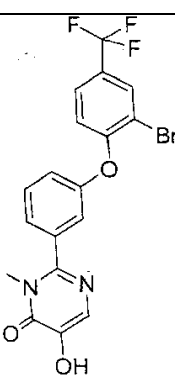
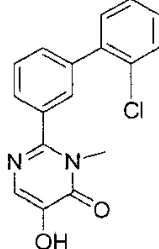
Compuesto N°	Estructura	Nombre según IUPAC	Masa exacta [M+H] <sup>+</sup>
1		5-hidroxi-2-piridin-3-ilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 190,1, encontrado 190,1

Compuesto N°	Estructura	Nombre según IUPAC	Masa exacta [M+H] <sup>+</sup>
2		N-[3-(5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)fenil]metano-sulfonamida	Calculado 282,1, encontrado 282,1
3		2-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona	Calculado 257,0, encontrado 257,0
4		2-fluoro-5-(5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)benzonitrilo	Calculado 232,1, encontrado 232,1
5		2-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona	Calculado 333,0, encontrado 333,0
6		2[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona	Calculado 305,1, encontrado 305,1
7		5-hidroxi-2-[3-(piridin-3-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 266,1, encontrado 266,1

Compuesto N°	Estructura	Nombre según IUPAC	Masa exacta [M+H] <sup>+</sup>
8		5-hidroxi-2-[3-(feniletinil)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 289,1, encontrado 289,1
9		5-hidroxi-2-[3-(prop-1-in-1-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 227,1, encontrado 227,1
10		5-hidroxi-2-[3-(6-metoxipirazin-2-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 297,1, encontrado 297,1
11		5-hidroxi-2-[3-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 302,1, encontrado 302,1
12		5-hidroxi-2-[3-(1,3-tiazol-4-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 272,0, encontrado 272,2
13		5-hidroxi-2-[3-(piridazin-3-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 267,1, encontrado 267,1



Compuesto N°	Estructura	Nombre según IUPAC	Masa exacta [M+H] <sup>+</sup>
14		2-[2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il]-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona	Calculado 346,1, encontrado 346,1
15		5-hidroxi-2-{2-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il}pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 326,2, encontrado 326,1
16		2-[2-[3-(difluorometoxi)fenil]piridin-4-il]-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona	Calculado 332,1, encontrado 332,1
17		2-[2-(2-fluorobifenil-4-il)piridin-4-il]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 374,1, encontrado 374,1
18		5-hidroxi-3-metil-2-[2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 320,1, encontrado 320,1

Compuesto N°	Estructura	Nombre según IUPAC	Masa exacta [M+H] <sup>+</sup>
19		2-[2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-4-il]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 354,1, encontrado 354,1
20		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 309,1, encontrado 309,1
21		5-hidroxi-3-metil-2-{3-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 363,1, encontrado 363,2
22		2-{3-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 441,0, encontrado 441,0
23		2-(2'-clorobifenil-3-il)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 313,1, encontrado 313,1

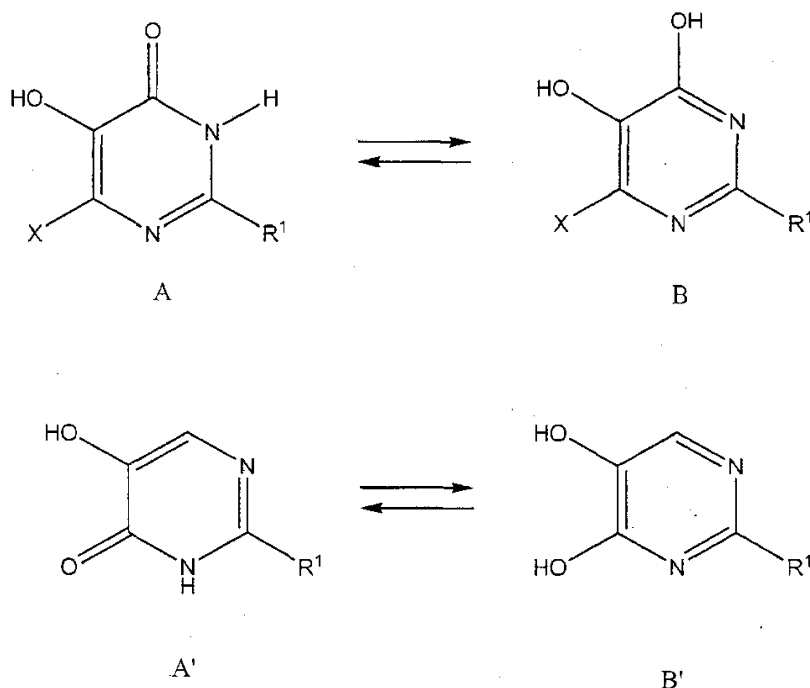
Compuesto N°	Estructura	Nombre según IUPAC	Masa exacta [M+H] <sup>+</sup>
24		5-hidroxi-3-metil-2-[3'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bifenil-3-il]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 361,1, encontrado 361,1
25		2-[3-(1-benzotiofen-3-il)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 335,1, encontrado 335,1
26		5-hidroxi-3-metil-2-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 351,1, encontrado 351,1
27		5-hidroxi-2-[3-(1H-indol-4-il)fenil]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 318,1, encontrado 318,1
28		2-[3-(1H-benzimidazol-5-il)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	Calculado 319,1, encontrado 319,1

Compuesto N°	Estructura	Nombre según IUPAC	Masa exacta [M+H] <sup>+</sup>
29		5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 295,1, encontrado 295,1
30		5-hidroxi-3-metil-2-(3-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona	Calculado 295,1, encontrado 295,1

o sus sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

5 Cuando cualquier variable (p. ej. arilo, heterociclo, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente de cualquier otra aparición. También, las combinaciones de sustituyentes o variables de sustituyentes se permiten solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 En adición, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como tautómeros y ambas formas tautómeras se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención, incluso aunque se represente una única estructura tautómera. Por ejemplo, cualquier reivindicación del compuesto A o A' que siguen, se entiende que incluye la estructura tautómera B o B', y viceversa, así como sus mezclas.



15 Cuando R<sup>b</sup> es -O- y está unido a un carbono se denomina grupo carbonilo y cuando está unido a un átomo de nitrógeno (p. ej., átomo de nitrógeno sobre un grupo piridilo) o un átomo de azufre se denomina grupo N-óxido y sulfóxido, respectivamente.

- Como se usa en la presente memoria, "alquilo" engloba los grupos que tienen el prefijo "alc o alq" tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanilo, alqueno, y alquino y significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, y heptilo. "Alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Preferiblemente, alqueno es alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Los alquenos preferidos son alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.
- "Alqueno," "alquino" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que contienen al menos un enlace C-C insaturado.
- Como se usa en la presente memoria, "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se describe aquí que contiene al menos un sustituyente flúor.
- El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado que contiene un anillo que tiene un número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.
- El término "C<sub>1-6</sub>" incluye alquilos que contienen 6, 5, 4, 3, 2, o 1 átomos de carbono.
- El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, incluye un grupo alquilo conectado al átomo que se conecta al oxígeno. El término "alcoxi" incluye también grupos alquil éter, donde el término 'alquilo' se ha definido antes, y 'éter' significa dos grupos alquilo con un átomo de oxígeno entre ellos. Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, metoximetano (también denominado 'dimetil éter'), y metoxietano (también denominado 'etil metil éter').
- Como se usa en la presente memoria, "arilo" pretende significar cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 miembros en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, o bifenilo.
- El término heterociclo, heterocíclico, o heterocíclico, como se usa en la presente memoria, representa un anillo heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico estable de 8 a 11 miembros que es saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado la creación de una estructura estable.
- El término heterociclo o heterocíclico incluye restos heteroarilo. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopirano, benzotiopirano, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirano, dihidrobenzotiopirano sulfona, 1,3-dioxolanilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.
- En otras realizaciones particulares, el grupo heterocíclico está fusionado con un grupo arilo o heteroarilo. Ejemplos de tales heterociclos fusionados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo y dihidrobenzofuranilo.
- El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria excepto donde se indique, representa un sistema de anillos monocíclico estable de 5 a 7 miembros o un sistema bicíclico estable de anillos heterocíclicos condensados de 9 a 10 miembros que contiene un anillo aromático, y cualquiera de estos anillos puede ser saturado, tal como piperidinilo, parcialmente saturado, o insaturado, tal como piridinilo, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazol, bencisotiazol, bencisoxazol, benzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol, y N-óxidos de los mismos.
- Ejemplos de heterocicloalquilos incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, imidazolinilo, pirolidin-2-ona, piperidin-2-ona, y tiamorfolinilo.
- El término "heteroátomo" significa O, S o N, seleccionados de manera independiente.

Un resto que está sustituido es aquel en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados independientemente con otro sustituyente químico. Como un ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,4-fluor-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentiloctilo. Se incluyen dentro de esta definición los metilenos (-CH<sub>2</sub>-) sustituido con oxígeno para formar carbonilo (-CO-).

A menos que se indique otra cosa, como se emplean en la presente memoria, cuando un resto (p. ej., cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" esto significa que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes no hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, oxo (p. ej., un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano, y grupos ureido. Los sustituyentes preferidos, que no están en sí mismos adicionalmente sustituidos (a menos que se indique expresamente otra cosa) son:

(a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino, y

(b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alqueno o arilalquilo imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ariloxycarbonilo, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, acilamino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, N,N dialquilcarbamoilo C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, aroilo, ariloxi, arilalquilo eter, arilo, arilo fusionado con un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo arilo, heterociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o cualquiera de estos anillos fusionado o espiro-fusionado con un cicloalquilo, heterocíclico, o arilo, en donde cada uno de los mencionados está además opcionalmente sustituido con uno o más restos listados en (a), anteriormente.

"Halógeno" y "Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "mamífero" o "mamíferos" incluye los seres humanos, así como animales, tales como perros, gatos, caballos, cerdos y ganado vacuno.

Todas las patentes, solicitudes y publicaciones de patentes citadas en la presente memoria, ya sea *supra* o *infra*, se consideran representativas de los conocimientos actuales de la técnica.

Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un," "una" y "el" "la" incluyen las referencias plurales a menos que el contenido dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un cebador" incluye dos o más de tales cebadores, y la referencia a "un aminoácido" incluye más de uno de tales aminoácidos.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una concentración de modulador del complejo de la enzima COMT suficiente para inhibir o aumentar el efecto del complejo de la enzima COMT.

"Tratar" o "tratamiento de" una enfermedad incluye: 1) prevenir la enfermedad, esto es hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no experimenta ni presenta los síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad, esto es, interrumpir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; 3) o aliviar el estado patológico, esto es, provocar la regresión temporal o permanente de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más dobles enlaces y por lo tanto pueden presentar isómeros cis/trans así como otros isómeros conformacionales. La presente invención incluye todos los posibles isómeros así como las mezclas de tales isómeros a menos que se indique específicamente otra cosa.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereoisómeros, y diastereoisómeros individuales.

En los compuestos de la fórmula genérica I, los átomos pueden presentar su abundancia de isótopos naturales, o uno o más de los átomos puede ser enriquecido artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención se supone que incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la fórmula genérica I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (<sup>1</sup>H) y deuterio (<sup>2</sup>H). El protio es el isótopo predominante del hidrógeno que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como el aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de las necesidades posológicas, o puede proporcionar un compuesto útil como un estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la fórmula genérica I se pueden preparar sin experimentación indebida por métodos

convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos de esta memoria utilizando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente.

5 Se debe entender que, como se usan en la presente memoria, las referencias a los compuestos de la fórmula estructural I se supone que incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se utilizan como precursores para los compuestos libres o en otras manipulaciones sintéticas.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, se puede preparar su correspondiente sal convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, de manganeso (mangánicas y manganosas), de potasio, de sodio, y de zinc. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como de aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como las aminas sustituidas presentes en la naturaleza y las sintetizadas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se puede formar sales incluyen resinas de cambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

25 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se puede preparar su correspondiente sal a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, y p-toluenosulfónico.

30 En una realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar la esquizofrenia o psicosis que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. El Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y los trastornos psicóticos inducidos por sustancias. Como se usa en la presente memoria, el término "esquizofrenia o psicosis" incluye el diagnóstico y clasificación de estos trastornos mentales como se describen en DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones englobados aquí incluyen, pero no se limitan a, afecciones o enfermedades tales como esquizofrenia o psicosis, incluyendo esquizofrenia (de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo, trastorno delirante, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general e inducido por sustancias o inducido por drogas (por ejemplo psicosis inducida por alcohol, amfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, y otros psicoestimulantes), psicosis trastorno psicótico, psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de la esquizofrenia" tales como trastornos de la personalidad esquizoide o esquizotípicos, trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, enfermedad asociada con psicosis (tal como depresión mayor, trastorno maniaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés post-traumático), incluyendo tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia y otras psicosis.

50 En otra realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar los trastornos cognitivos que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. El DSM-IV-TR también proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye los trastornos cognitivos incluyendo demencia, delirio, trastornos amnésicos y declive cognitivo asociado a la edad. Como se usa en la presente memoria, el término "trastornos cognitivos" incluye el diagnóstico y clasificación de estos trastornos como se describe en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones englobados aquí incluyen, pero no se limitan a, trastornos que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición, tales como demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multi-infarto, traumatismo, tumores intracraneales, traumatismo cerebral, problemas vasculares o ictus, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, SIDA, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias), enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia relacionada con SIDA, y demencia frontotemporal, delirio, trastornos amnésicos o declive cognitivo asociado a la edad.

En otra realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar trastornos de ansiedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. El DSM-IV-TR también proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos de ansiedad como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y ataque de pánico.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "trastornos de ansiedad" incluye el diagnóstico y clasificación de estos trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones englobados aquí incluyen, pero no se limitan a, trastornos de ansiedad tales como, trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y ansiedad debida a una afección médica general.

En otra realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. El DSM-IV-TR proporciona también una herramienta de diagnóstico que incluye la demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducida por el abuso de sustancias, y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos" incluye el diagnóstico y clasificación de estos trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR y la expresión pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones englobados aquí incluyen, pero no se limitan a, trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos, tales como delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad, adicción a las drogas, tolerancia y dependencia o abstinencia de sustancias incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos.

25 En otra realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar la obesidad o trastornos alimentarios asociados con la ingesta excesiva de alimentos y las complicaciones asociadas con los mismos, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En la actualidad, la obesidad está incluida en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (ICD-10) (Organización Mundial de la Salud 30 1992) como una afección médica general. El DSM-IV-TR proporciona también una herramienta de diagnóstico que incluye la obesidad en presencia de factores psicológicos que afectan a la condición médica. Como se usa en la presente memoria, el término "obesidad o trastornos alimentarios asociados con la ingesta excesiva de alimentos" incluye el diagnóstico y la clasificación de estas afecciones y trastornos médicos descritos en ICD-10 y DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y condiciones englobados aquí incluyen, pero no se limitan a, obesidad, bulimia nerviosa y trastornos compulsivos de la alimentación.

En otra realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar trastornos del estado de ánimo y depresivos que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Como se usa en la presente memoria, el término "trastornos del estado de ánimo y depresivos" incluye el diagnóstico y la clasificación de estas afecciones y trastornos médicos descritos en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones englobados en esta memoria incluyen, trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo incluyendo trastornos depresivos, episodio depresivo mayor del tipo leve, moderado o grave, un episodio de humor maníaco o mixto, un episodio de humor hipomaniaco, un episodio depresivo con características atípicas, un episodio depresivo con características melancólicas, un episodio depresivo con características catatónicas, un episodio de estado de ánimo con inicio posparto, depresión post-ictus; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo post-psicótico de la esquizofrenia, un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico tal como trastorno delirante o esquizofrenia, un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, depresión incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual (PDD), trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica general y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias.

En otra realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar el dolor que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Las realizaciones particulares del dolor son dolor de huesos y de articulaciones (osteoartritis), dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico y dolor neuropático. En otras realizaciones específicas, los compuestos de la invención proporcionan métodos para tratar otros tipos de trastornos relacionados, cognitivos, de aprendizaje y mentales, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos de aprendizaje, tales como un trastorno de la lectura, un trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, deterioro cognitivo asociado a la edad, trastorno generalizado del desarrollo incluyendo el trastorno autista, trastornos de atención tales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y trastorno de la conducta; un trastorno relacionado con el receptor NMDA, tal como autismo, depresión, olvido benigno, trastornos de aprendizaje infantil y lesión cerrada de cabeza; un trastorno o afección neurodegenerativa, tal



- como la neurodegeneración asociada con traumatismo cerebral, ictus, infarto cerebral, convulsiones epilépticas, intoxicación por neurotoxinas o neurodegeneración inducida por hipoglucemia; atrofia multisistémica; trastornos del movimiento, tales como acinesias y síndromes acinéticos rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de demencia de parkinsonismo-ALS y calcificación de ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos), enfermedad de Huntington, discinesia asociada a terapia con agonistas de dopamina, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad o debilidad muscular, incluyendo temblores; discinesias, incluyendo temblor (tal como temblor de reposo, temblor postural, temblor de intención y temblor esencial), síndrome de las piernas inquietas, corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonos (incluidos, mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (incluidos tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), distonía (incluidas, distonías generalizadas, idiopáticas, inducidas por fármacos, sintomáticas, paroxísticas y focales (tales como blefaroespasma, distonía oromandibular, espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre de escritor hemipléjico y distónico)); incontinencia urinaria; daño neuronal (incluido daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, pérdida y deterioro de la audición y edema cerebral); emesis; y trastornos del sueño, incluyendo insomnio y narcolepsia.
- De los trastornos anteriores, son de particular importancia el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, incluida la depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual (PDD), trastornos del aprendizaje, trastornos generalizados del desarrollo, incluido el trastorno autista, trastornos de atención incluyendo trastorno por déficit de atención/hiperactividad, autismo, trastornos de tics incluyendo trastorno de Tourette, trastornos de ansiedad incluyendo fobias y trastorno de estrés postraumático, trastornos cognitivos asociados con demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, espasticidad, mioclonos, espasmo muscular, tinnitus y deterioro y pérdida auditiva.

Los presentes compuestos son también para uso en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones que se indican en esta memoria.

- En otra realización específica, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar la enfermedad de Parkinson cuando se administran conjuntamente con L-DOPA, con o sin un inhibidor de la descarboxilasa de L-aminoácido aromático (AADC) tal como carbidopa, evitando el metabolismo de la L-DOPA mediado por COMT.

- Los presentes compuestos son además para uso en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente en combinación con otros agentes. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las cuales pueden ser útiles los compuestos de la presente invención o los otros fármacos, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los medicamentos solo. Dicho o dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención simultáneamente con uno o más de otros fármacos, puede ser deseable una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación puede incluir también terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más fármacos diferentes se administren en diferentes programas que se solapan. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se puedan usar en dosis más bajas que cuando se usa cada uno individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos adicionales. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más de otros ingredientes activos, en adición a un compuesto de la presente invención. La relación en peso del compuesto de la presente invención frente al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente invención frente al otro agente variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y

otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

5 En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de los otros agentes.

10 Por consiguiente, los presentes compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las indicaciones contempladas u otros fármacos que afectan a receptores o enzimas que o bien aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia o bien reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención. El compuesto de la invención y el otro agente se pueden coadministrar, ya sea en terapia concomitante o ya sea en una combinación fija.

En una realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, los AINE incluyendo ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloides.

15 En otra realización, el compuesto de la invención se puede emplear en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes anti-ansiedad, ciclopironas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatónicos, benzodiazepinas, barbitúricos y antagonistas de 5HT-2, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimida, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, antipsicóticos atípicos, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropión, buspriona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína de cloral, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprozepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxicina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclucalona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, trazazolam, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepínam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem, y sus sales, y combinaciones de los mismos, o el presente compuesto se puede administrar junto con el uso de métodos físicos tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

35 En otra realización, el compuesto de la invención se puede emplear en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal hidrocloreto o lactato) e hidrocloreto de trihexifenidilo (benzhexol), otros inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina tales como alantemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrobromuro de alantemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, hidrocloreto de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se usan comúnmente en una forma no salina.

45 En otra realización, el compuesto de la invención se puede emplear en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolepticos de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de butirofenona es el haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es la pimozida. Un ejemplo de indolona es la molindolona. Otros agentes neurolepticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolepticos cuando se usan en combinación con el compuesto de la invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrocloreto de clorpromazina, besilato de mesoridazina, hidrocloreto de tioridazina, maleato de acetofenazina, hidrocloreto de flufenazina, enato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, hidrocloreto de trifluoperazina, hidrocloreto de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina e hidrocloreto de molindona. La perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan comúnmente en una forma no salina. Por lo tanto, el compuesto de la invención se puede emplear en combinación con acetofenazina, alantemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

60 En otra realización, el compuesto de la invención se puede emplear en combinación con un agente antidepresivo o anti-ansiedad, incluyendo inhibidores de la recaptación de norepinefrina (que incluyen compuestos tricíclicos de

amina terciaria y compuestos tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, especialmente agonistas parciales de 5-HT<sub>1A</sub>, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida: venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los fármacos inhibidores de la COMT tienen un efecto beneficioso en los individuos enfermos si el principio o causa menor de la enfermedad se debe a la hipodopaminergia del lóbulo frontal por múltiples razones, incluida la sobreactividad de la COMT. Se espera que los inhibidores de la COMT sean más útiles en individuos con el promotor MB-COMT hipometilado y/o con genotipo Val/Val y Val/Met que aquellos con genotipo Met/Met.

Los medicamentos que son útiles en el tratamiento de estas enfermedades consisten en fármacos inhibidores de COMT o inhibidores de MB-COMT o una sal farmacéutica de los mismos solos o en la forma de una composición en la que se combinan con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Estos medicamentos se pueden usar por vía oral, tópica, parenteral o rectal.

Además de los primates, tales como los seres humanos, se puede tratar una variedad de otros mamíferos según el método de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos incluyendo vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas o de roedores, tales como el ratón. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras especies, tales como especies de aves (por ejemplo, pollos).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o perfusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por pulverización en inhalación, por vía nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular, solos o en conjunto, en formulaciones de formas farmacéuticas unitarias adecuadas que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para su uso en humanos. Los términos "administración de un" y/o "administrar un" compuesto se debe entender que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que necesita tratamiento.

Además, se entiende que los compuestos de esta invención se pueden administrar a niveles de dosificación profilácticamente eficaces para prevenir las afecciones y trastornos mencionados anteriormente, así como para prevenir otras afecciones y trastornos asociados con la actividad del canal de calcio.

El término "composición" como se usa en la presente memoria pretende englobar un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Tal término en relación con la composición farmacéutica pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo o ingredientes activos, y los ingredientes inertes que constituyen el excipiente, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un excipiente líquido o un excipiente sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objetivo activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de las enfermedades. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas destinadas para uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Los comprimidos pueden ser sin recubrir o pueden ser recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Las composiciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que los ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las

que el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Se pueden preparar suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones de aceite en agua, y una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril por métodos convencionales conocidos en la técnica. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

Los presentes compuestos son además para uso en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones que se indican en esta memoria. La dosificación del ingrediente activo en las composiciones de esta invención se puede variar, sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma farmacéutica adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a pacientes (animales y humanos) que necesiten dicho tratamiento en dosis que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un paciente a otro dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, las dietas especiales seguidas por un paciente, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica. Generalmente, se administran al paciente niveles de dosificación entre 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal diariamente, por ejemplo, a humanos y humanos ancianos. El intervalo de dosificación generalmente será de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente al día que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; y en otra realización más, de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación de forma farmacéutica sólida que comprende aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo, o que comprende aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de forma farmacéutica sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente fluida para facilitar la administración con jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y así deben conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción y polvo para espolvorear. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar, utilizando un compuesto representado de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a través de métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en la que el excipiente es un sólido, tal como, por ejemplo, cuando la mezcla forma supositorios de dosis unitaria. Los excipientes adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el excipiente o excipientes ablandados o fundidos, seguido por enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los ingredientes excipientes antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, si procede, uno o más ingredientes excipientes adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes y conservantes (incluyendo antioxidantes). Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

Las abreviaturas utilizadas en esta memoria tienen los siguientes significados (las abreviaturas que no se muestran aquí tienen los significados que se usan comúnmente a menos que se indique específicamente otra cosa): Ac (acetilo), Bn (bencilo), Boc (terc-butoxicarbonilo), reactivo Bop hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), LHMDs (hexametildisilamida de litio), DMSO (metilsulfóxido), PPTS (p-toluenosulfonato de pridinio), Pd/C (paladio sobre carbono), HRMS espectrometría de masas de alta resolución, DCM (diclorometano), LDA (diisopropilamida de litio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) DIPEA (diisopropiletilamina), DMAP (4-(dimetilamino)piridina), NMR (resonancia magnética nuclear); DMF (N,N-dimetilformamida), EDC (hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), Et<sub>3</sub>N (triethylamina), GST (glutación transferasa), HOBT (1-hidroxibenzotriazol), LAH (hidruro de litio y aluminio), Ms (metanosulfonilo, mesilo o SO<sub>2</sub>Me), MsO (metanosulfonato o mesilato), NaHMDS (hexametildisilazano de sodio), NBS (N-bromosuccinimida), NCS (N-clorosuccinimida), NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), PDE (fosfodiesterasa), Ph (fenil), rt o RT (temperatura ambiente), Rac (racémico), SAM (aminosulfonilo, sulfonamida o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), SPA (ensayo de proximidad de centelleo), Th (2- o 3-tienilo), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), Tr o tritil(N-trifenilmetilo), C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> (alilo), Me (metilo), Et (etilo), n-Pr (propilo normal), i-Pr (isopropilo), n-Bu (butilo normal), i-Butilo (isobutilo), s-Bu (butilo secundario), t-Bu (butilo terciario), c-Pr (ciclopropilo), c-Bu (ciclobutilo), c-Pen (ciclopentilo), c-Hex. (ciclohexilo).

Los presentes compuestos se pueden preparar según los procedimientos proporcionados en los Ejemplos. Los siguientes ejemplos describen adicionalmente, pero no limitan, el alcance de la invención.

A menos que se especifique otra cosa, los procedimientos experimentales se realizaron bajo las siguientes condiciones: Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o ambiental; es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C. Se usó protección con gas inerte cuando los reactivos o productos intermedios eran sensibles al aire y a la humedad. La evaporación del disolvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 pascales: 4,5-30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C. El curso de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (TLC) o por cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (HPLC-MS), y los tiempos de reacción se dan sólo a título ilustrativo. La estructura y la pureza de todos los productos finales se aseguraron mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC, espectrometría de masas, espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) o datos microanalíticos. Cuando se dan, los rendimientos son solo ilustrativos. Cuando se dan, los datos de NMR están en la forma de valores delta ( $\delta$ ) para los principales protones de diagnóstico, expresados en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinado a 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz utilizando el disolvente indicado. Las abreviaturas convencionales utilizadas para la forma de la señal son: s. singlete; d. doblete; t. triplete; m. multiplete; br. ancho; etc. Además, "Ar" significa una señal aromática. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se utilizan las siguientes abreviaturas: v (volumen), p (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), L (litros), mL (mililitros), g (gramos), mg (miligramos), mol (moles), mmol (milimoles), eq (equivalentes).

Los procedimientos descritos en esta memoria para sintetizar los compuestos pueden incluir una o más etapas de manipulación del grupo protector y de purificación, tales como recristalización, destilación, cromatografía en columna, cromatografía rápida, cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía radial y cromatografía de alta presión (HPLC). Los productos se pueden caracterizar utilizando diversas técnicas bien conocidas en las técnicas químicas, que incluyen resonancia magnética nuclear de protón y carbono 13 (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR), espectroscopía infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X, análisis elemental y HPLC y espectrometría de masas (HPLC-MS). Los métodos de manipulación del grupo protector, la purificación, la identificación de la estructura y la cuantificación son bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis química.

Los disolventes apropiados son aquellos que disolverán al menos parcialmente uno o todos los reactantes y que no interactuarán de forma adversa ni con los reactantes ni con el producto. Los disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xilenos), disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobencenos), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico, diglima, tetrahidrofurano, dioxano, anisol), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), cetonas (p. ej., 2-butanona, dilitil-cetona, terc-butil-metil-cetona), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, t-butanol), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y agua. También se pueden usar mezclas de dos o más disolventes. Las bases adecuadas son, generalmente, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de calcio; hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio; carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de cesio; alcóxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y etóxido de magnesio; alquilos de metales alcalinos tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio, fenil-litio, haluros de alquilmagnesio, bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, trisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina, N-metil-piperidina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina, colidinas, lutidinas y 4-dimetilaminopiridina; y aminas bíclicas como DBU y DABCO.

Se entiende que los grupos funcionales presentes en los compuestos descritos en los ejemplos siguientes se pueden manipular adicionalmente, cuando sea apropiado, usando las técnicas estándar de transformación de grupos funcionales disponibles para los expertos en la técnica, para proporcionar los compuestos deseados descritos en esta invención.

- 5 También se entiende que los compuestos de esta invención contienen uno o más estereocentros que se pueden preparar como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, o como mezclas que contienen dos o más enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier proporción.

Esta invención no se debe limitar excepto como se establece en las siguientes reivindicaciones.

- 10 En los siguientes Esquemas y Ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida se preparan según los procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en esta memoria.

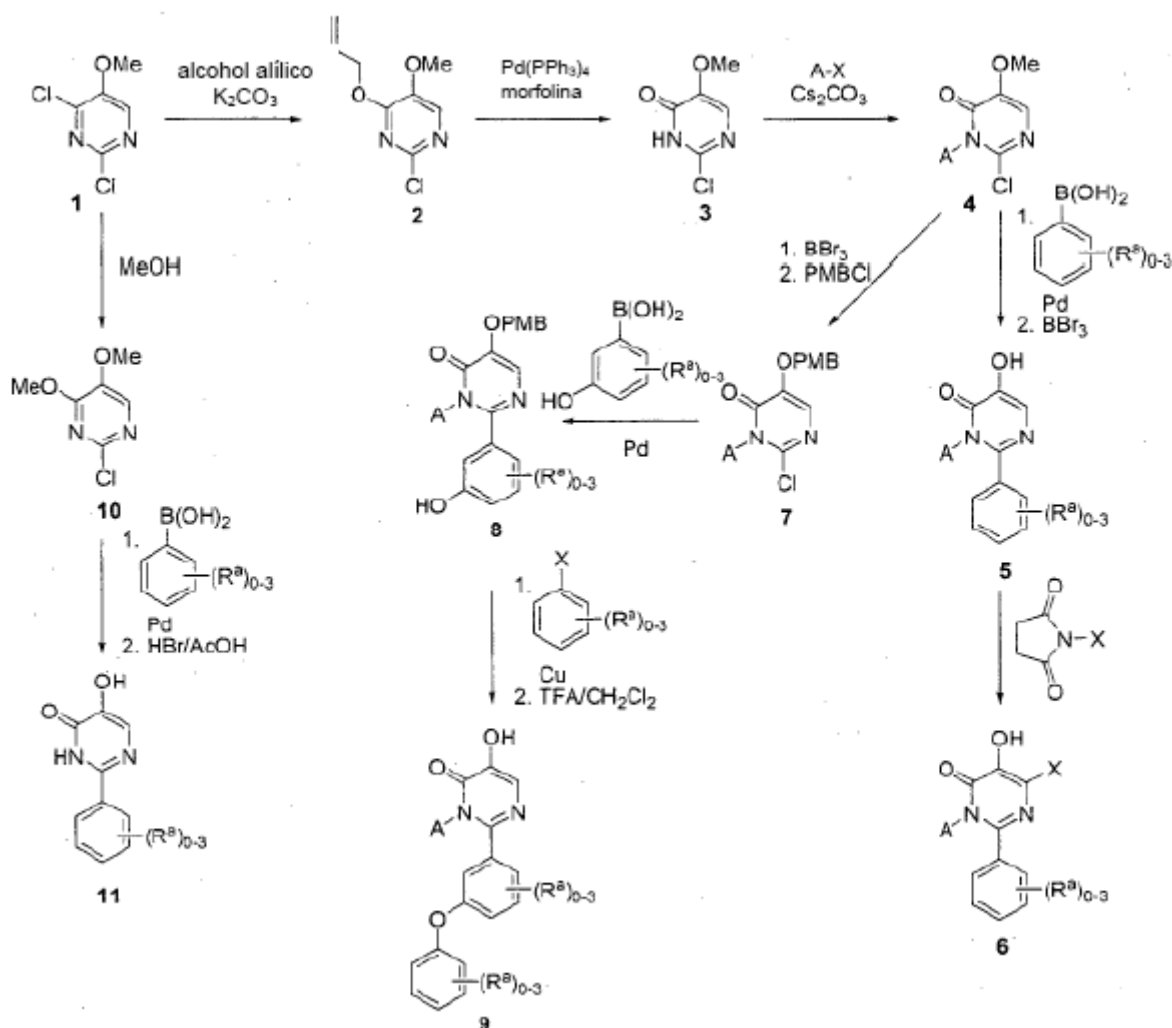
Esquemas de reacción

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente según los siguientes esquemas y ejemplos específicos, o modificaciones de los mismos, utilizando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por los expertos en esta técnica, pero que no se mencionan con gran detalle. Los procedimientos generales para preparar los compuestos reivindicados en esta invención pueden ser fácilmente comprendidos y apreciados por los expertos en la técnica a la vista de los siguientes esquemas.

Esquemas generales de reacción

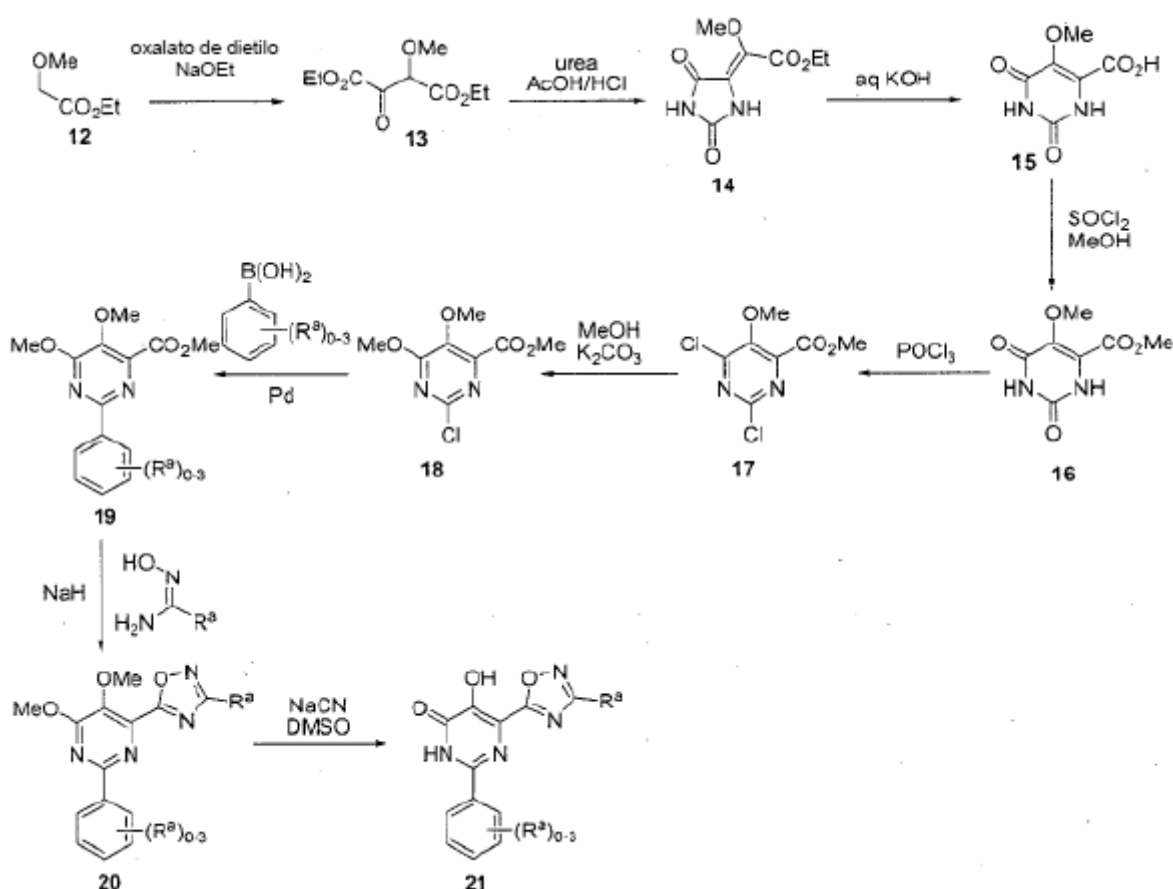
20

Esquema 1



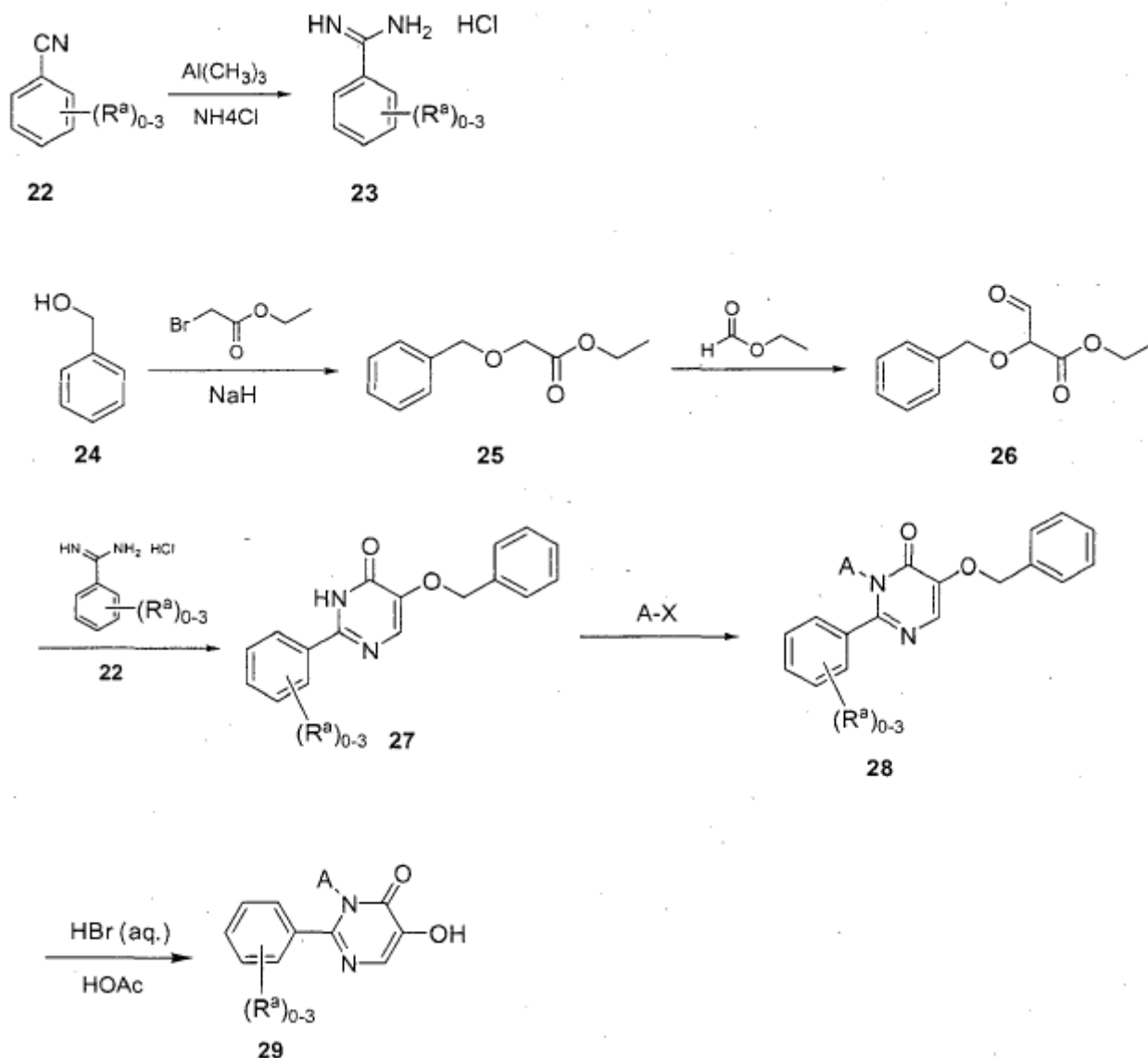
Los compuestos de la invención se pueden preparar como se indica en el Esquema 1. La dicloropirimidina 1 se convierte en el éter alílico 2 antes de la desprotección de alilo mediada por Pd y de la N-alkilación con la introducción del sustituyente A para dar las pirimidinonas 4. Los compuestos 4 se acoplan cruzadamente para incorporar los sustituyentes arilo y heteroarilo y los biarilos resultantes se tratan con BBr<sub>3</sub> para efectuar la desprotección de éter metílico y dar los compuestos deseados 5. Los compuestos 5 se pueden derivatizar adicionalmente con incorporación de R<sup>1</sup> (cuando R<sup>1</sup> = halógeno) mediante tratamiento con N-halosuccinamidas para dar los compuestos deseados 6. Alternativamente, los compuestos 4, después de un cambio del grupo protector, se acoplan cruzadamente para incorporar grupos aromáticos sustituidos que llevan un sustituyente hidroxilo como en los compuestos 8. Estos fenoles se elaboran en éteres biarilo tras el tratamiento con compuestos aromáticos halogenados y catalizadores de Cu. La escisión ácida del grupo protector PMB genera los compuestos deseados 9. Alternativamente, el compuesto 1 se convierte en éter metílico 10 antes del acoplamiento cruzado con incorporación de grupos arilo y heteroarilo y escisión de éter metílico para dar los compuestos diana 11. Los compuestos del Esquema 1 pueden ser modificados además por manipulación de los grupos sustituyentes mediante métodos generales conocidos en la técnica, que incluyen acoplamiento cruzado, oxidación, reducción, desalquilación, alquilación y acilación, y esta modificación se puede producir antes o después de la desprotección.

Esquema 2



Los compuestos de la invención se pueden preparar como se indica en el Esquema 2. La condensación de metoxiacetato de etilo 12 con oxalato de dietilo es seguida por ciclación con urea y expansión del anillo en condiciones básicas para dar dioxotetrahidropirimidina 15. La conversión al éster metílico, cloración y tratamiento con metanol da la dimetoxipirimidina 18, que se acopla cruzadamente con compuestos aromáticos sustituidos bajo catálisis con Pd para dar los compuestos 19. El tratamiento con el anión de los reactivos de amida oxima sustituidos genera 1,2,4-oxadiazoles 20 que después de la desprotección del éter metílico proporcionan los compuestos deseados 21. Los compuestos del esquema 2 se pueden modificar adicionalmente por manipulación de los grupos sustituyentes por métodos generales conocidos en la técnica, incluyendo acoplamiento cruzado, oxidación, reducción, desalquilación, alquilación, acilación y similares, y esta modificación puede ocurrir antes o después de la desprotección.

Esquema 3



Los compuestos de la invención se pueden preparar como se describe en el Esquema 3. Los arilnitrilos sustituidos 22 se convierten en las correspondientes amidinas 23. Por separado, el bromoacetato de etilo se convierte en éter bencílico 25 y se formula antes de ser condensado con las amidinas 23. Las pirimidinonas 27 resultantes son N-alkiladas con introducción del sustituyente A para dar el compuesto 28. La escisión del éter bencílico proporciona los compuestos objetivo 29. Los compuestos del Esquema 3 se pueden modificar adicionalmente por manipulación de los grupos sustituyentes por métodos generales conocidos en la técnica, que incluyen (pero no se limitan a) acoplamiento cruzado, oxidación, reducción, desalquilación, alquilación y acilación, y esta modificación puede ocurrir antes o después de la desprotección.

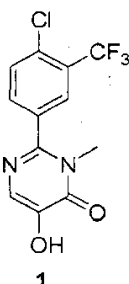
### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se pueda entender más completamente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no se deben interpretar como limitativos de la invención de ninguna manera.

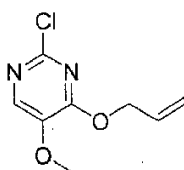


## Ejemplo 1

2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (1)

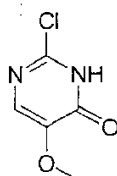


2-cloro-5-metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxi)pirimidina



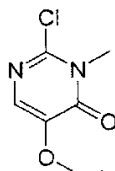
Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (85 g, 475 mmol), y  $K_2CO_3$  (78,8 g, 570 mmol) en alcohol alílico (320 mL, 4,75 mol) se calentó a 70 °C durante 5 h antes de ser enfriada a temperatura ambiente y se diluyó con DCM, se filtró a través de Celita (lavada con DCM) y se concentró para dar 95,0 g (99,7 %) de 2-cloro-5-metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxi)pirimidina.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,85 (s, 1H), 6,09-5,99 (m, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,87(s, 3H). MS (ESI) m/z ( $M+H$ )<sup>+</sup> 201,0.

2-cloro-5-metoxipirimidin-4(3H)-ona



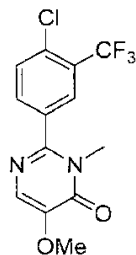
A una solución de 2-cloro-5-metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxi)pirimidina (95,0 g, 475 mmol) en DCM anhidro (2 L) en atmósfera de nitrógeno se añadió morfolina (124 mL, 1,425 mol) y después  $Pd(Ph_3P)_4$  (13,7 g, 11,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se concentró la mezcla de reacción hasta ser espesa, y después se vertió sobre EtOAc. Se recogió el precipitado y se secó para dar 52 g de una mezcla de 2-cloro-5-metoxipirimidin-4(3H)-ona y morfolina (1:1).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  7,45 (s, 1H), 3,67 (s, 3H). MS (ESI) m/z ( $M+H$ )<sup>+</sup> 161,0.

2-cloro-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona



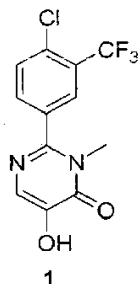
Se añadieron 128 g (0,9 mol) de MeI gota a gota a la suspensión de 2-cloro-5-metoxipirimidin-4(3H)-ona (74 g, cruda, aproximadamente 0,3 mol) y  $Cs_2CO_3$  (195 g, 0,6 mol) en 600 mL de DMF a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h más. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc varias veces. Se lavó el extracto con agua, salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$  antes de ser filtrado y concentrado para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 31,2 g (71,2 %) de 2-cloro-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,37 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 3H). MS (ESI) m/z ( $M+H$ )<sup>+</sup> 175,0/176,0.

## 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona



5 A una solución de 500 mg (2,86 mmol) de 2-cloro-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 10 mL de THF se añadieron 233 mg (0,286 mmol) de aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano, 0,965 g (4,29 mmol) de ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)benzenoborónico, y 1,87 g (5,73 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 15 min en el microondas, después se diluyó con 10 mL de agua, se extrajo con 30 mL de EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. Por purificación por cromatografía rápida (25 g de gel de sílice, hexano 40-100 %/EtOAc) se obtuvieron 625 mg (68 % de rendimiento) de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona. LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 319,1.

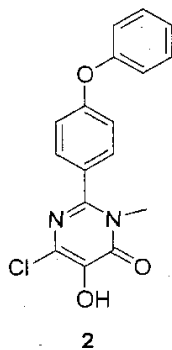
## 10 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (1)



15 A una solución de 625 mg (1,96 mmol) de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 5,88 mL (5,88 mmol) de una solución 1 M de BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se sofocó con 25 mL de MeOH, y se concentró a vacío. Mediante purificación por HPLC se obtuvieron 418 mg (70 % de rendimiento) de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona. <sup>1</sup>H NMR δ (ppm)(CDCl<sub>3</sub>): 7,86 (1 H, d, J = 1,95 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,67-7,61 (2 H, m), 3,54 (3 H, s). HRMS (ESI modo positivo) (M+H)<sup>+</sup> calculado = 305,0299 encontrado 305,0300.

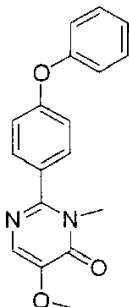
## Ejemplo 2

## 6-cloro-5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona (2)



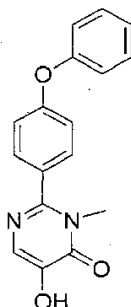
20

## 5-metoxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona



5 A una solución de 750 mg (4,30 mmol) de 2-cloro-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 20 mL de THF se añadieron 314 mg (0,430 mmol) de aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano, 1,83 g (8,59 mmol) de ácido 4-fenoxifenilborónico, y 4,30 mL (4,30 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M acuoso. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 15 min en el microondas, después se diluyó con 10 mL de agua, se extrajo con 50 mL de EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío para dar 1,33 g (100 % de rendimiento) de 5-metoxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona cruda.

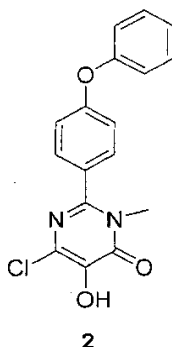
## 5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona



10 A una solución de 1,33 g (4,30 mmol) de 5-metoxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 34,4 mL (34,4 mmol) de una solución 1 M de BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se enfrió a 0 °C, se sofocó con 100 mL de MeOH, y se concentró a vacío. Mediante purificación por HPLC se obtuvieron 945 mg (70 % de rendimiento) de 5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona. LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 295,1.

15

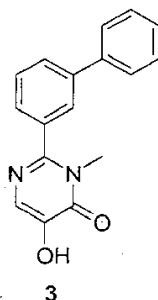
## 6-cloro-5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona (2)



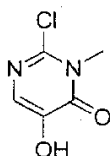
20 A una solución de 50 mg (0,170 mmol) de 5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona en 850 µL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 23,8 mg (0,178 mmol) de N-clorosuccinimida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. Mediante purificación por HPLC se obtuvieron 10,0 mg (18 % de rendimiento) de 6-cloro-5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona. <sup>1</sup>H NMR δ (ppm)(CDCl<sub>3</sub>): 7,48-7,46 (2 H, m), 7,41-7,38 (2 H, m), 7,19 (1 H, d, J = 7,56 Hz), 7,09-7,05 (4 H, m), 6,43 (1 H, bs), 3,56 (3 H, s). HRMS (ESI modo positivo) (M+H)<sup>+</sup> calculado = 329,0687 encontrado 329,0693.

## Ejemplo 3

## 2-bifenil-3-il-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (3)



## 2-cloro-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona

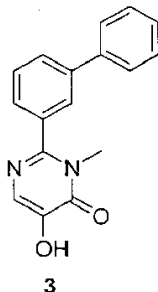


5

A una solución de 1,18 g (6,76 mmol) de 2-cloro-5-metoxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 35 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 47,3 mL (47,3 mmol) de una solución 1 M de BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se enfrió a 0 °C, se sofocó con 100 mL de MeOH, y se concentró a vacío. Se suspendió el sólido en éter, y se recogió por filtración para dar 1,09 g (100 % de rendimiento) de 2-cloro-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona. LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 161,0.

10

## 2-bifenil-3-il-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (3)



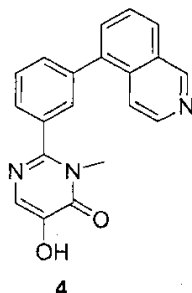
A una solución de 40 mg (0,249 mmol) de 2-cloro-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 1 mL de THF se añadieron 20,3 mg (0,025 mmol) de aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano, 74 mg (0,374 mmol) de ácido bifenil-3-borónico, y 0,747 mL (0,747 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M acuoso. Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 20 min en el microondas, después se diluyó con 2 mL de agua, se extrajo con 10 mL de EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. Mediante purificación por HPLC se obtuvieron 10 mg (14 % de rendimiento) de 2-bifenil-3-il-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona. <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): 7,83-7,77 (2 H, m), 7,67 (2 H, d, J = 7,69 Hz), 7,64-7,55 (2 H, m), 7,53-7,42 (3 H, m), 7,37 (1 H, t, J = 7,33 Hz), 3,50 (3 H, s). HRMS (ESI modo positivo) (M+H)<sup>+</sup> calculado= 279,1128 encontrado 279,1127.

15

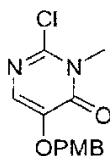
20

## Ejemplo 4

2-(3-isoquinolin-5-ilfenil)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (4)



2-cloro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona

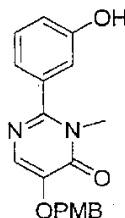


5

A una solución de 9,60 g (59,8 mmol) de 2-cloro-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 300 mL de DMF se añadieron 20,4 mL (149 mmol) de PMBCl, y 48,7 g (149 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con 200 mL de agua, se extrajo con 500 mL de EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. Mediante purificación por cromatografía rápida (330 g de gel de sílice, EtOAc 3-80 %:hexano) se obtuvieron 10 g (60 % de rendimiento) de 2-cloro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona. LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 281,0.

10

2-(3-hidroxifenil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona

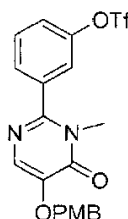


15

A una solución de 2 g (7,12 mmol) de 2-cloro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 20 mL de THF se añadieron 521 mg (0,712 mmol) de aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano, 1,33 g (9,62 mmol) de ácido 3-hidroxifenilborónico, y 11,4 mL (11,4 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M acuoso. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en el microondas, después se diluyó con 10 mL de agua, se extrajo con 100 mL de EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. Mediante purificación por cromatografía rápida (50 g de gel de sílice, EtOAc 0-100 %:hexano) se obtuvieron 340 mg (14 % de rendimiento) de 2-(3-hidroxifenil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona. LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 339,0.

20

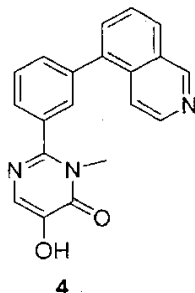
trifluorometanosulfonato de 3-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il}fenilo



25

A una solución de 320 mg (0,946 mmol) de 2-(3-hidroxifenil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona a -78 °C en 5 mL de piridina se añadieron 200 µL (1,18 mmol) de anhídrido triflico. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 60 min, después se vertió sobre 30 mL de agua, se extrajo con 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío. Mediante purificación por cromatografía rápida (12 g de gel de sílice, EtOAc 0-100 %:hexano) se obtuvieron 373 mg (84 %) de trifluorometanosulfonato de 3-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il}fenilo. LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 470,9.

## 2-(3-isoquinolin-5-ilfenil)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (4)

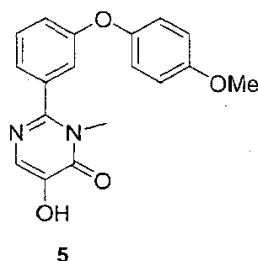


5 A una solución de 50,0 mg (0,106 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il}fenilo en 2 mL de THF se añadieron 7,8 mg (0,011 mmol) de aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano, 18,3 mg (0,106 mmol) de ácido isoquinolin-5-borónico, y 300  $\mu$ L (0,300 mmol) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  1 M. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 min en el microondas, después se extrajo con 10 mL de EtOAc, y se concentró a vacío. Se disolvió el aceite en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió 1 mL de TFA, y después se concentró a vacío. Mediante purificación por purificación de alto rendimiento guiada por masas se obtuvieron 15 mg (43 % de rendimiento) de 2-(3-isoquinolin-5-ilfenil)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona.

10  $^1\text{H NMR } \delta$  (ppm)( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,62 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 8,34 (1 H, d, J = 8,04 Hz), 7,97-7,86 (3 H, m), 7,74-7,66 (4 H, m), 7,57 (1 H, s), 2,54 (3 H, s). HRMS (ESI modo positivo) ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calculado = 330,1237 encontrado 330,1237.

## Ejemplo 5

## 5-hidroxi-2-[3-(4-metoxifenoxi)fenil]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (5)

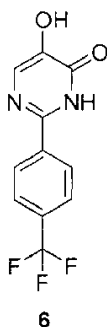


15 A una solución de 40,0 mg (0,118 mmol) de 2-(3-hidroxifenil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona en 1 mL de NMP se añadieron 27,6 mg (0,118 mmol) de 4-yodoanisol, 46,2 mg (0,142 mmol) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 2,18  $\mu$ L (0,012 mmol) de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona, y 5,85 mg (0,059 mmol) de yoduro de cobre(I). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante 30 min en microondas, se diluyó con 2 mL de agua, se extrajo con 10 mL de EtOAc, y se concentró a vacío. El aceite se disolvió en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió 1 mL de TFA, y después se concentró a vacío. Mediante purificación por purificación de alto rendimiento guiada por masas se obtuvieron 10,0 mg (26 % de rendimiento) de 5-hidroxi-2-[3-(4-metoxifenoxi)fenil]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona.  $^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,50 (1 H, s), 7,45 (1 H, t, J = 7,93 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 7,66 Hz), 7,09-7,02 (4 H, m), 6,98 (2 H, d, J = 8,74 Hz), 3,75 (3 H, s), 2,54 (3 H, s). HRMS (ESI modo positivo)  $\text{M}+\text{H}$  calculado = 325,1181 encontrado 325,11.

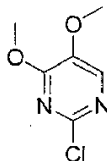
20

## Ejemplo 6

## 25 5-Hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-3H-pirimidin-4-ona (6)

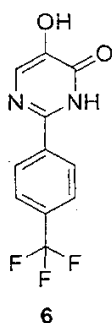


## 2-Cloro-4,5-dimetoxi-pirimidina



5 A una solución de 10 g (55,9 mmol) de 2,4-dicloro-5-metoxi-pirimidina en 200 mL de MeOH se añadieron 7,7 g (55,9 mmol) de  $K_2CO_3$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se separaron los productos volátiles a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó ( $Na_2SO_4$ ), y se evaporó dando 9,0 g (92 %) de 2-cloro-4,5-dimetoxipirimidina como un sólido blanco esponjoso que se utilizó en posteriores etapas sin purificación adicional. LCMS  $[M+H]^+ = 175,0$ .

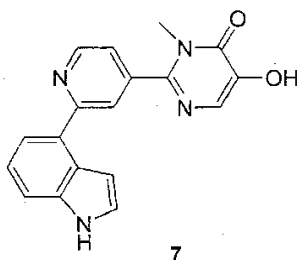
## 5-Hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-3H-pirimidin-4-ona (6)



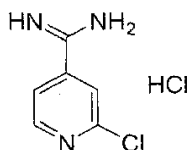
10 A una mezcla de 0,05 g (0,26 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 0,02 g (0,009 mmol) de Pd EN Cat™ 30, y 0,65 mL de  $Cs_2CO_3$  1 M acuoso, se añadió una solución de 0,005 g (0,009 mmol) de 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferroceno y 0,03 g (0,17 mmol) de 2-cloro-4,5-dimetoxi-pirimidina en 1 mL de THF. La mezcla resultante se calentó por microondas a 150 °C durante 10 minutos. Después de enfriar, se retiró la capa acuosa y la fase orgánica se filtró y se concentró. Se añadió al residuo resultante 1 mL de HBr al 33 % en AcOH, y la mezcla resultante se calentó por microondas a 160 °C durante 5 min. La solución resultante se diluyó con agua (2 mL) y se cargó sobre una columna SCX. Después de lavar con MeOH (5 mL), se eluyó el producto crudo con amoníaco 2 M en MeOH. Mediante purificación por HPLC automática guiada por masas se obtuvieron 1,7 mg (4 %) de 5-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-3H-pirimidin-4-ona.  $^1H$  NMR (499 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,85 (br s, 1 H); 8,22 (d,  $J = 7,93$  Hz, 2 H); 7,85 (d,  $J = 8,12$  Hz, 2 H); 7,63 (br s, 1 H). Espectro de masas de alta resolución (FT/ICR)  $(M+H)^+$  calculado = 257,0533 encontrado 257,0532.

## Ejemplo 7

## 5-Hidroxi-2-[2-(1H-indol-4-il)piridin-4-il]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (7)



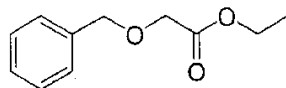
## 2-Cloropiridin-4-carboximidamida



25 A una suspensión de cloruro de amonio (10,7 g, 200 mmol) en 250 mL de tolueno seco se añadió una solución 2 M de  $Al(CH_3)_3$  (100 mL, 200 mmol) en tolueno gota a gota bajo nitrógeno a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente hasta que no se observó más evolución de gas y entonces se añadió 2-

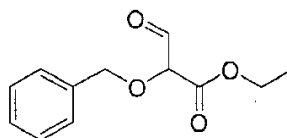
cloropiridin-4-carbonitrilo (13,86 g, 100 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante la noche. Se enfrió entonces a 0 °C y se añadieron 300 mL de metanol con posterior agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Después de filtración, se lavó el sólido con metanol varias veces, y la solución se evaporó a sequedad a vacío. Se lavó el residuo con metanol para dar 2-cloropiridin-4-carboximidamida. (18,3 g, 95 %). <sup>1</sup>H-NMR δ (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): 8,70 (dd, J=4,8, 0,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=1,6, 0,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,53 (t, J=8,1 Hz, 1H); MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 156.

(Benciloxi)acetato de etilo



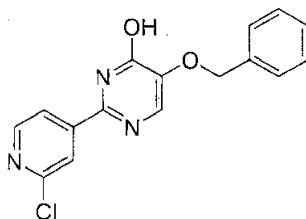
10 A una suspensión de hidruro de sodio (44,2 g, al 60 por ciento en aceite, 1,1 mol) en tolueno seco (800 mL) se añadió gota a gota una solución de alcohol bencilico (108 mL, 1,0 mol, en 200 mL de tolueno) a 0 °C bajo nitrógeno durante 30 min. Se agitó la mezcla resultante durante 3,5 h a temperatura ambiente. Se enfrió entonces la reacción con agua y hielo, se añadió a la misma una solución de bromoacetato de etilo (167,6 g, 1,0 mmol, en 200 mL de tolueno) en 30 min y la mezcla resultante se agitó durante 25 min más a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre una solución mixta de 800 mL de agua fría y 10 mL de HCl concentrado, seguido por extracción con tolueno. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Por filtración, evaporación, y purificación por cromatografía rápida se obtuvo el (benciloxi)acetato de etilo (98 g, 50,5 %). <sup>1</sup>H-NMR δ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,38-7,30 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H).

2-(Benciloxi)-3-oxopropanoato de etilo



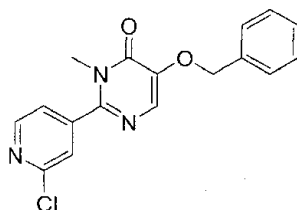
20 A una suspensión de hidruro de sodio (3,3 g, al 60 % en aceite de parafina, 82,5 mmol) en éter seco (100 mL) y formiato de etilo seco (5,55 g, 75 mmol) se añadió (benciloxi)acetato de etilo (14,57 g, 75 mmol) gota a gota con agitación. La mezcla en solución resultante se mantuvo entonces a reflujo durante 2 h y se concentró para dar 2-(benciloxi)-3-oxopropanoato de etilo crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5-(Benciloxi)-2-(2-cloropiridin-4-il)pirimidin-4-ol



25 Se mantuvo a reflujo durante 4 h bajo nitrógeno una mezcla de 2-(benciloxi)-3-oxopropanoato de etilo crudo (el total de la etapa anterior), 2-cloropiridin-4-carboximidamida (9,57 g, 50 mmol) y 100 mL de etanol anhidro. Se enfrió entonces la mezcla y se separaron los disolventes volátiles mediante evaporador rotatorio. Se volvió a disolver el residuo en agua y se filtró. Se acidificó el filtrado con HCl (4N acuoso) en un baño de hielo y el precipitado blanco se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 5-(benciloxi)-2-(2-cloropiridin-4-il)pirimidin-4-ol (10,4 g, 66 %). <sup>1</sup>H-NMR δ (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): 13,12 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51-7,34 (m, 5H), 5,20 (s, 2H); MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 314.

5-(Benciloxi)-2-(2-cloropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona

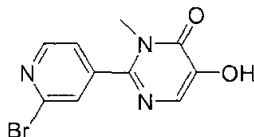


35 A una mezcla de 5-(benciloxi)-2-(2-cloropiridin-4-il)pirimidin-4-ol (14,2 g, 112 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,6 g, 112 mmol) en 300 mL de 1,4-dioxano, se añadió Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (17,6 g, 56 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 5



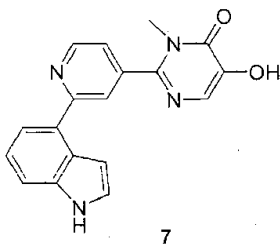
min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (300 mL) y agua (200 mL). Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar 25 g de compuesto crudo, que se purificó por gel de sílice para obtener la 5-(benciloxi)-2-(2-cloropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (4,0 g, 22 %). <sup>1</sup>H-NMR δ (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): 8,53 (dd, J=5,2, 0,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,42-7,29 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 328.

2-(2-Bromopiridin-4-il)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona



Se calentó a 100 °C durante 2 h con agitación una mezcla de 5-(benciloxi)-2-(2-cloropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (3,5 g, 10,7 mmol), HBr acuoso concentrado (10 mL), y HOAc (50 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el sólido, se lavó con EtOAc varias veces, se secó para dar 5 g de compuesto crudo, que se purificó por HPLC preparatoria para dar 2-(2-bromopiridin-4-il)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona pura (1,9 g, 62,3 %). <sup>1</sup>H-NMR δ (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): 9,88 (s, 1H), 8,52 (dd, J=5,6, 0,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J= 5,2, 0,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 282.

5-Hidroxi-2-[2-(1*H*-indol-4-il)piridin-4-il]-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (7)



Se calentó en un microondas a 160 °C durante 10 min una mezcla de 2-(2-bromopiridin-4-il)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (30 mg, 0,106 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (32 mg, 0,2 mmol), y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano (4 mg) en THF (2 mL) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M acuoso (1 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó la capa de THF y la solución acuosa se extrajo con THF (2 mL). La solución de THF reunida se trató con resina QuadraPure TU (Aldrich), se filtró, y se concentró. El residuo concentrado se purificó por LCMS para dar 5-hidroxi-2-[2-(1*H*-indol-4-il)piridin-4-il]-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (26,5 mg, sal de TFA). <sup>1</sup>H-NMR (499 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 11,31 (s, 1 H); 9,77 (s, 1 H); 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,61-7,56 (m, 2 H); 7,56-7,50 (m, 2 H); 7,46 (t, J = 2,7 Hz, 1 H); 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,99-6,96 (m, 1 H); 3,44 (s, 3 H); HRMS calculado para (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> 319,1190, encontrado 319,1188.

## Ensayos

La actividad de los compuestos según la presente invención como inhibidores de la COMT se puede determinar fácilmente sin experimentación excesiva usando una metodología de fluorescencia o polarización de fluorescencia (FP) que es bien conocida en la técnica (Kurkela M *et al.*, Anal Biochem (331) 2004, 198 - 200 y Graves, TL *et al.*, Anal Biochem (373) 2008, 296 - 306). Los ensayos utilizaron enzima COMT humana purificada de la variante Val158 (MB-COMT unida a la membrana o S-COMT soluble) que contiene una etiqueta C-terminal 6 o 10-histidina. Los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en los ensayos de referencia al presentar la capacidad de inhibir la metilación de esculetina y/o inhibir la producción de S-adenosil-homocisteína (SAH). Cualquier compuesto que presente una IC<sub>50</sub> por debajo de 1 μM se debe considerar un inhibidor de la COMT como se define en la presente memoria.

En un experimento típico, la actividad inhibidora de COMT de los compuestos de la presente invención se determinó de acuerdo con los siguientes métodos experimentales detallados a continuación. El ensayo de fluorescencia se basó en la metilación de un sustrato de (6,7-dihidroxicumarina o 'esculetina') por la COMT para producir un producto altamente fluorescente (7-hidroxi-6-metoxicumarina o 'escopoletina'). La reacción requiere la presencia de iones de magnesio y un donador de metilo, en este caso S-adenosilmetionina (SAM). Se usó un stock de compuesto 10 mM en DMSO para preparar 10 puntos de serie de dilución al triple y se sembró en placas 1 μL de dilución apropiada en pocillos de ensayo (placas de poliestireno negro de fondo redondo de 96 pocillos de Costar, catálogo n° 3792). La enzima recombinante se diluyó en tampón de ensayo (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 100 mM pH 7,4, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,005%) y se añadieron 35 μL a los pocillos de ensayo que contenían 1 μL de compuesto. La preincubación de la enzima COMT y del compuesto continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los ensayos enzimáticos se iniciaron con 5 μL de una mezcla que contenía SAM 40 μM (catálogo USB n° US10601), esculetina 4 μM (sustrato) y MgCl<sub>2</sub> 40 mM. La formación de producto (escopoletina) se controló a lo largo del tiempo mediante fluorescencia (excitación

340 nm, emisión 460 nm, sin intervalo, tiempo de integración 100  $\mu$ s, 5 descargas, lectura superior) usando un lector de placas Tecan Safire<sup>2</sup>. Los ensayos se controlaron a lo largo del tiempo hasta que se alcanzó una señal frente al fondo de 4 a 1. Las curvas de valoración y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon usando procedimientos estándar. Brevemente, los datos se calcularon como (media de los pocillos de ensayo) - (media de los controles sin enzima)/(media de los controles con enzima total) (media de los controles sin enzima), luego se expresaron como un porcentaje y se restaron de 100 para dar el porcentaje de inhibición de la actividad de COMT. En algunos casos, los compuestos no se preincubaron con MB-COMT durante 2 horas a temperatura ambiente antes de comenzar los ensayos enzimáticos.

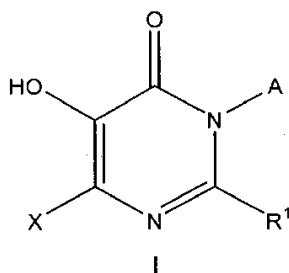
Para determinar los valores de IC<sub>50</sub> en el ensayo de polarización de fluorescencia, se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo y se preincubaron con enzima COMT como se ha indicado anteriormente. Las reacciones enzimáticas se iniciaron tras la adición de 5  $\mu$ L de una mezcla 8X preparada en tampón de ensayo que contenía SAM 8  $\mu$ M (catálogo USB n° US10601), dopamina 16  $\mu$ M (catálogo Sigma H8502) y MgCl<sub>2</sub> 40 mM. Después de 25 minutos de incubación a temperatura ambiente, se sofocaron las reacciones con 5  $\mu$ L de EDTA 250 mM, pH 8,2. Para las reacciones inactivadas, se prepararon 20  $\mu$ L de un complejo preformado que contiene trazador S-de adenosil-L-cisteína (SAC) TAMRA (2 mM de Anaspec diluido 1:80,000) y una dilución 1:20 de anticuerpo anti-S-adenosil-L-homocisteína (anticuerpo monoclonal de ratón del kit de detección de homocisteína de Abbott, catálogo n° 7D29-20) en tampón de ensayo II (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pH 7,2). Antes de combinarse con ensayos enzimáticos inactivados, se preformó el complejo de anticuerpo SAH/trazador de SAC TAMRA a temperatura ambiente durante 30 minutos mientras estaba protegido de la luz. Por lo tanto, la concentración final de la mezcla de anticuerpo SAH/SAC TAMRA fue 1:60 y 1:240.000, respectivamente. Después de una incubación de 2,5 horas a temperatura ambiente, protegida de la luz, se midió la polarización de la fluorescencia usando un lector de placas Tecan Safire<sup>2</sup> (excitación 530 nm, emisión 595 nm). Las curvas de titulación y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon utilizando protocolos estándar.

Los compuestos de la fórmula I tienen una actividad IC<sub>50</sub> de 100  $\mu$ M o menos para la COMT. Muchos de los compuestos de la fórmula I tienen una IC<sub>50</sub> inferior a 200 nM. Por ejemplo, los compuestos que siguen tienen IC<sub>50</sub> < 600 nM en el "Ensayo de esculetina o de polarización de fluorescencia". En particular, los compuestos de los ejemplos que comienzan en la página 27 de la memoria descriptiva, los Ejemplos 1, 3, 5, 6 y 8 presentaron los siguientes valores de IC<sub>50</sub> (nM):

Ejemplo n°	MB-COMT IC50-(nM)
1	180
3	170
5	93
6	210
8	590

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula estructural I:



incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde:

A representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de halo, OH, u Oalquilo;

X representa hidrógeno, OH, halo, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>1</sup> representa arilo C<sub>6-10</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, estando dichos arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente H, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5-10 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de halo, OH, alqueno C<sub>2-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>;

R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>, C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, o O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, estando dichos alquilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>;

R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, CHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, -O-, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, C(O)NHcicloalquilo C<sub>3-6</sub>, OR<sup>2</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o CN, estando dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 o más alquilo C<sub>1-6</sub>; y

n representa 0 a 5.

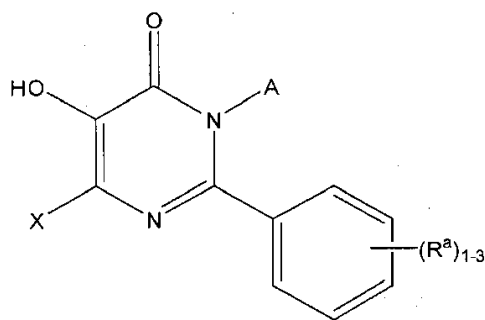
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo, sustituidos ambos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el sustituyente R<sup>a</sup> sobre R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, halo, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, y Oarilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>b</sup>.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el sustituyente R<sup>b</sup> sobre el R<sup>a</sup> de R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en halo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, OCHF<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde X representa hidrógeno, OH, halo, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, estando dichos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

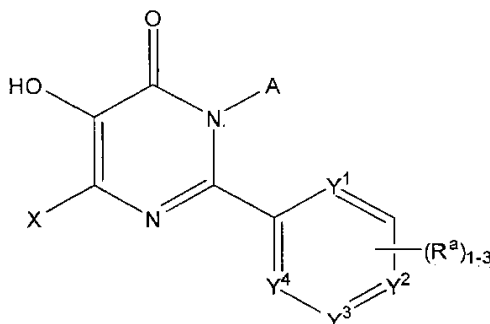
6. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula estructural Ia:



Ia

5 incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde A y X son ambos hidrógeno, y  $R^a$  es al menos uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en  $\text{NHSO}_2R^2$ , halo, CN,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y Oarilo  $\text{C}_{6-10}$ , estando dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^b$ , y  $R^b$  se selecciona del grupo que consiste en halo,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OCHF}_2$ , y  $\text{CF}_3$ .

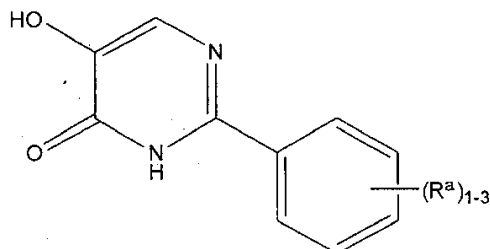
7. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula estructural Ib:



Ib

10 incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  es N mientras que los otros son CH, A y X son ambos hidrógeno, y  $R^a$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{NHSO}_2R^2$ , halo, CN,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y Oarilo  $\text{C}_{6-10}$ , estando dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^b$ , y  $R^b$  se selecciona del grupo que consiste en halo,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OCHF}_2$ , y  $\text{CF}_3$ .

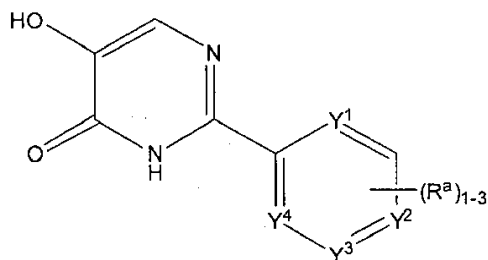
8. El compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula estructural IIa



IIa

20 incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde  $R^a$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{NHSO}_2R^2$ , halo, CN,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y Oarilo  $\text{C}_{6-10}$ , estando dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^b$ , y  $R^b$  se selecciona del grupo que consiste en halo,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OCHF}_2$ , y  $\text{CF}_3$ .

9. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula estructural IIb:



IIb

5 incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  es N mientras que los otros son CH.  $R^a$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{NHSO}_2\text{R}^2$ , halo, CN,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  y Oarilo  $\text{C}_{6-10}$ , estando dichos alquilo, alquinilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $\text{R}^b$ , y  $\text{R}^b$  se selecciona del grupo que consiste en halo,  $(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OCHF}_2$ , y  $\text{CF}_3$ .

10. El compuesto según la reivindicación 7 o 9, en donde  $Y^2$  es N e  $Y^1$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  son todos CH.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

- 10 N-[3-(5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)fenil]metanosulfonamida,  
 2-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona,  
 2-fluoro-5-(5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)benzocitrilo,  
 2-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona,
- 15 5-hidroxi-2-[3-(piridin-3-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[3-(feniletinil)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[3-(prop-1-in-1-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[3-(6-metoxipirazin-2-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[3-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,
- 20 5-hidroxi-2-[3-(1,3-tiazol-4-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[3-(piridazin-3-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il]-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[2-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[2-[3-(difluorometoxi)fenil]piridin-4-il]-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona,
- 25 2-[2-(2-fluorobifenil-4-il)piridin-4-il]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-3-metil-2-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-4-il]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-4-il]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 30 5-hidroxi-3-metil-2-[3-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[3-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 2-(2'-clorobifenil-3-il)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-3-metil-2-[3'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bifenil-3-il]pirimidin-4(3H)-ona,

- 2-[3-(1-benzotiofen-3-il)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-3-metil-2-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)fenil]pirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[3-(1H-indol-4-il)fenil]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[3-(1H-bencimidazol-5-il)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 5  
 5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-3-metil-2-(3-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona,  
 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 6-cloro-5-hidroxi-3-metil-2-(4-fenoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona,  
 2-bifenil-3-il-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 10  
 2-(3-isoquinotin-5-ilfenil)-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 5-hidroxi-2-[3-(4-metoxifenoxi)fenil]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 5-Hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-3H-pirimidin-4-ona,  
 5-Hidroxi-2-[2-(1H-indol-4-il)piridin-4-il]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 5-Hidroxi-2-[2-(1H-indol-4-il)piridin-4-il]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona,  
 15  
 incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales.
12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y 16 a 22.
- 20  
 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 16 a 22 para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas.
- 25  
 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 16 a 22 para su uso en el aumento del efecto de los anti-psicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, o para su uso en el tratamiento y/o prevención de la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedades relacionadas con deficiencia de DA, ADD, ADHD, dependencia de sustancias, aumento de peso o ansias de alimentos asociadas con dejar de fumar o con el uso de un antipsicótico, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt Jacob, hipoxia perinatal, trastorno cognitivo, o déficit cognitivo asociado con cualquiera de dichos trastornos y enfermedades.
- 30  
 15. La composición según la reivindicación 12, que comprende además uno o más compuestos terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en agonistas o antagonistas opiáceos, antagonistas del canal de calcio, agonistas o antagonistas completos o parciales del receptor 5HT, 5-HT1A, antagonistas del canal de sodio, agonistas o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), inhibidores selectivos de la COX-2, antagonistas del receptor 1 de neuroquinina (NK1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SSNRI), fármacos tricíclicos antidepresivos, moduladores de norepinefrina, litio, valproato, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (RIMA), antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), neurontina (gabapentina) y pregabalina.
- 35  
 16. El compuesto según la reivindicación 1, incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde:
- 40  
 A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de halo, OH, u Oalquilo; y  
 X representa hidrógeno, OH, halo, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.
- 45  
 17. El compuesto según la reivindicación 1, incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde:
- A representa hidrógeno; y

X representa OH, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, CH<sub>2</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>, estando dichos alquilo, arilo, y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

5 18. El compuesto según la reivindicación 1, incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales, en donde:

A representa hidrógeno;

X representa hidrógeno; y

R1 representa arilo C<sub>6-10</sub>, sustituido dicho arilo con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>.

10 19. El compuesto de la reivindicación 1, que es N-[3-(5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)fenil]metanosulfonamida, incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

20. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxipirimidin-4(3H)-ona, incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

15 21. El compuesto de la reivindicación 1, que es 5-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-3H-pirimidin-4-ona, incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

22. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona, incluyendo sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

20 23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 12 y 15, en donde la composición es para uso en combinación con un antidepresivo, y dicha composición y dicho antidepresivo se administran por separado o conjuntamente.

25 24. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 16 a 22 para la fabricación de un medicamento para aumentar el efecto de un anti-psicótico en el tratamiento de la esquizofrenia, o para uso en el tratamiento y/o prevención de la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedades relacionadas con deficiencia de DA, ADD, ADHD, dependencia de sustancias, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt Jacob, hipoxia perinatal, trastorno cognitivo, aumento de peso o ansias de alimentos asociadas con dejar de fumar o con el uso de un antipsicótico, o déficit cognitivo asociado con cualquiera de dichos trastornos y enfermedades.