

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 084**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2015 PCT/IB2015/053549**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15177688**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2015 E 15730261 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3145930**

54 Título: **Derivados de triazol condensados como inhibidores de fosfodiesterasa 10A**

30 Prioridad:

19.05.2014 PL 40825114

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

30.10.2018

73 Titular/es:

CELON PHARMA S.A. (100.0%)

ul. Ogrodowa 2A

05-092 Kielpin/Lomianki, PL

72 Inventor/es:

MOSZCZYNSKI-PETKOWSKI, RAFAL;

BOJARSKI, LUKASZ;

WIECZOREK, MACIEJ;

MAJER, JAKUB;

JANOWSKA, SYLWIA;

MATLOKA, MIKOLAJ;

BORKOWSKA, MALGORZATA;

STEFANIAK, FILIP;

LAMPARSKA-PRZYBYSZ, MONIKA y

DUBIEL, KRZYSZTOF

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 688 084 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol condensados como inhibidores de fosfodiesterasa 10A

5 **Campo técnico.**

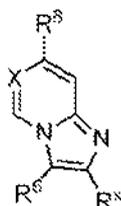
La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, derivados de triazol fusionados que muestran la capacidad de inhibición de fosfodiesterasa 10A (PDE10A), composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como medicamentos. Los compuestos pueden encontrar uso en medicina, en particular en el tratamiento de enfermedades y trastornos psicóticos.

Antecedentes de la técnica

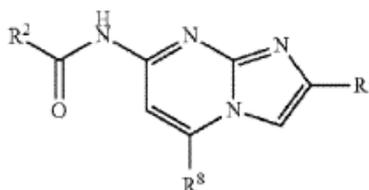
La fosfodiesterasa 10A es una enzima de la familia de fosfodiesterasas con localización específica de expresión predominantemente en el cerebro en el cuerpo estriado, la parte de los ganglios basales que tiene diversas funciones implicadas en el control del movimiento motor, procesos cognitivos, emociones y aprendizaje. Sobre la base de la evidencia actualmente disponible, se cree que esta enzima desempeña un papel en la regulación de la respuesta a estímulos externos y en algunos aspectos de las funciones cognitivas. El estado actual del conocimiento de la actividad de PDE10 permite creer que los compuestos que presentan la capacidad de inhibición de PDE10A pueden tener efectos ventajosos en la disfunción del sistema de ganglios basales, incluyendo trastornos psicóticos, neurológicos y de las funciones cognitivas, tal como, por ejemplo, psicosis, incluyendo psicosis en esquizofrenia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, adicciones y trastornos obsesivo-compulsivos.

También hay informes de expresión de PDE10 mejorada en células de cáncer colorrectal. También se describe la actividad proapoptótica de los inhibidores de PDE10 contra líneas celulares derivadas de tumores colorrectales caracterizadas por una expresión mejorada de genes dependientes del promotor TCF/Lef. Esto permite creer que los compuestos que presentan la capacidad de inhibición de PDE10A podrían tener efectos ventajosos en el tratamiento de cánceres de colon y recto.

En el documento WO2013/003298 se divulgan como inhibidores de fosfodiesterasa 10A los compuestos basados en el núcleo de imidazo[1,2-a]piridina de la siguiente fórmula general, en la que X representa N o CR⁷, en la que R⁷ puede ser un grupo heteroaromático bicíclico que contiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno.



En el documento US8.410.117 se divulgan como inhibidores de la fosfodiesterasa 10A los compuestos basados en el núcleo de imidazo[1,2-a]piridina carbamoil-sustituido de la siguiente fórmula

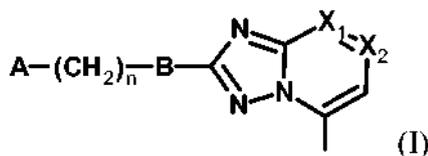


Se divulgan varios inhibidores de PDE10A en la técnica. Algunos de ellos se encuentran en la fase de ensayos clínicos. Sin embargo, ninguno de los inhibidores de PDE10A se ha introducido como medicamento en la práctica clínica.

Todavía existe la necesidad de buscar nuevos inhibidores de PDE10A de utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y psicóticos. Dichos compuestos se proporcionan por la presente invención.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I)

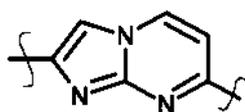


en la que:

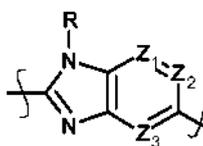
- 5 uno de X_1 y X_2 representa N, y el otro de X_1 y X_2 representa $-C(CH_3)$;

A representa un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido de 5, 6 o 10 miembros, siendo el sustituyente de dicho arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C4, CN, y -O-alquilo C1-C4;

- 10 B se selecciona del grupo que consiste en los restos B1 y B2



B1



B2

R representa H o alquilo C1-C3;

- 15 uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa $-CR^1-$, y los otros de Z_1 , Z_2 y Z_3 representan $-CH-$;

o

- 20 uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa N, uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa $-CH-$, y uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa $-CR^1-$;

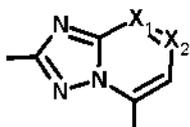
R^1 representa H, un átomo de halógeno, CN, o heterocicloalquilo;

n es 0 o 1;

- 25 y sales de adición de ácidos del mismo.

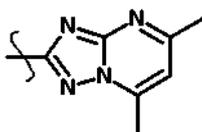
Descripción detallada de la invención

- 30 De acuerdo con la invención, uno de X_1 y X_2 representa N, y el otro de X_1 y X_2 representa $-C(CH_3)$. Es decir, X_1 representa N y X_2 representa $-C(CH_3)$, o como alternativa, X_1 representa $-C(CH_3)$ y X_2 representa N.

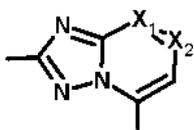


En una variante del resto en la fórmula (I) de la invención, X_1 representa N, y X_2 representa $-C(CH_3)$. En tal variante dicho resto es un resto 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y se presenta por la fórmula C1

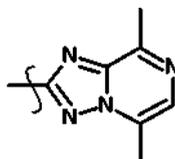
35



C1



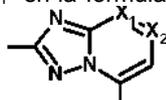
En la segunda variante del resto C2 en la fórmula (I) de la invención, X_1 representa $-\text{C}(\text{CH}_3)$ y X_2 representa N. En tal variante, dicho resto es un resto 5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina y se presenta por la fórmula C2



5

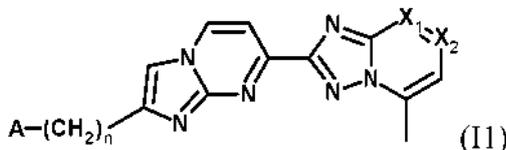
C2

Los enlaces indicados por líneas curvas en las fórmulas de los restos B1 y B2, así como C1 y C2 indican los lugares de unión de estos restos con el resto de la molécula. Dichas líneas curvas muestran que los lados izquierdos de los restos B1 y B2 están conectados con el resto $-(\text{CH}_2)_n-$ en la fórmula (I), mientras que los lados derechos de estos



10 restos B1 y B2 están conectados con el resto bicíclico en la fórmula (I).

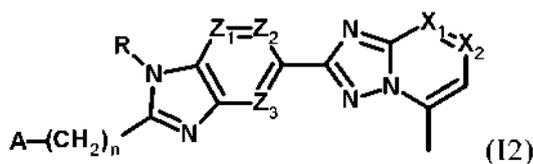
En la primera variante de los compuestos de la invención, B representa el resto B1 y en tal caso, los compuestos de la invención se representan por la fórmula (I1), que es un caso específico de la fórmula (I)



15

(I1)

En la segunda variante de los compuestos de la invención, B representa el resto B2 y en tal caso, los compuestos de la invención se representan por la fórmula (I2), que es un caso específico de la fórmula (I)



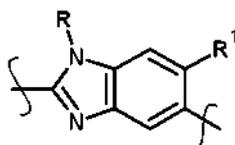
20

(I2)

En esta segunda variante, cuando B representa B2, preferiblemente R_1 representa H.

25 Un subgrupo de los compuestos de la invención, en los que B representa el resto B2 son aquellos en los que uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa $-\text{CR}^1-$, y los otros de Z_1 , Z_2 y Z_3 representan $-\text{CH}-$.

Preferiblemente, Z_2 representa $-\text{CR}^1-$, y Z_1 y Z_3 representan ambos $-\text{CH}-$. En tal caso, el resto B2 es un resto benzoimidazolilo representado por la fórmula B21



30

B21

En una realización de B21, R_1 representa H.

En otra realización de B21, R_1 representa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de flúor o bromo.

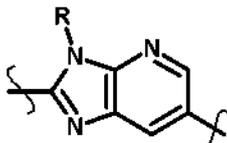
35

En otra realización de B21, R₁ representa CN.

En otra realización de B21, R₁ representa heterocicloalquilo, especialmente morfolinilo o pirrolidinilo.

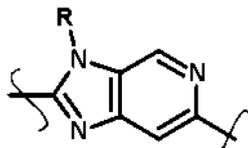
- 5 El segundo subgrupo de los compuestos de la invención, en los que B representa B2, son aquellos en los que uno de Z₁, Z₂ y Z₃ representa N, uno de Z₁, Z₂ y Z₃ representa -CH-, y uno de Z₁, Z₂ y Z₃ representa -CR¹-. Preferiblemente, R₁ representa H.

- 10 Una realización de los compuestos de la invención de dicho segundo subgrupo son aquellos en los que en el resto B2, Z₁ representa N, Z₂ representa -CH-, y Z₃ representa -CH-. En tal caso, el resto B2 es 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, o incluso 4-azabenzimidazolilo, presentado por la fórmula B22



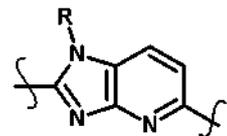
B22

- 15 Otra realización de los compuestos de la invención de dicho segundo subgrupo son aquellos en los que en el resto B2 Z₁ representa -CH-, Z₂ representa N, y Z₃ representa -CH-. En tal caso, el resto B2 es 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, o incluso 5-azabenzimidazolilo, presentado por la fórmula B23



B23

- 20 La realización adicional de los compuestos de la invención de dicho segundo subgrupo son aquellos en los que en el resto B2 Z₁ representa -CH-, Z₂ representa -CH-, y Z₃ representa N. En tal caso, el resto B2 es 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, o incluso 7-azabenzimidazolilo, presentado por la fórmula B24



B24

- 25 Preferiblemente, en B2, B21, B22, B23 y B24, R es H.

- 30 En otra realización, en B2, B21, B22, B23 y B24, R es alquilo C1-C3, especialmente CH₃.

En una de las realizaciones de la invención, n es 0.

En otra realización de la invención, n es 1.

- 35 Una realización de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X₁ representa -C(CH₃), X₂ representa N, B representa B21, n es 0, R representa H, y R¹ representa H.

- 40 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X₁ representa -C(CH₃), X₂ representa N, B representa B21, n es 0, R representa H, y R¹ representa halógeno. Halógeno comprende flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente bromo o flúor.

Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X₁ representa -C(CH₃), X₂ representa N, B representa B21, n es 0, R representa H, y R¹ representa CN.

Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa $-C(CH_3)$, X_2 representa N, B representa B21, n es 0, R representa H, y R^1 representa heterocicloalquilo, especialmente morfolinilo o pirrolidinilo.

- 5 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa $-C(CH_3)$, X_2 representa N, B representa B21, n es 1, R representa H, y R^1 representa H.

Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa $-C(CH_3)$, X_2 representa N, B representa B1, y n es 0.

- 10 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa $-C(CH_3)$, X_2 representa N, B representa B1, y n es 1.

- 15 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B1, y n es 0.

Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B1, y n es 1.

- 20 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B21, n es 0, R representa alquilo C1-C3, especialmente CH_3 , y R^1 representa H.

- 25 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B21, n es 0, R representa alquilo C1-C3, especialmente CH_3 , y R^1 representa halógeno. Halógeno comprende flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente bromo o flúor.

- 30 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B21, n es 0, R representa alquilo C1-C3, especialmente CH_3 , y R^1 representa CN.

- 35 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B21, n es 0, R representa alquilo C1-C3, especialmente CH_3 , y R^1 representa heterocicloalquilo, especialmente morfolinilo o pirrolidinilo.

Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B22, n es 0, R representa alquilo C1-C3, especialmente CH_3 , y R^1 representa H.

- 40 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B23, n es 0, R representa alquilo C1-C3, especialmente CH_3 , y R^1 representa H.

- 45 Una realización adicional de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que X_1 representa N, X_2 representa $-C(CH_3)$, B representa B24, n es 0, R representa alquilo C1-C3, especialmente CH_3 , y R^1 representa H.

Las definiciones de los términos generales utilizados en el presente documento son las siguientes.

- 50 El término arilo o heteroarilo de 5, 6 o 10 miembros, que puede estar sin sustituir o sustituido, utilizado en la definición de A, comprende un arilo de 6 miembros (es decir, fenilo), que puede estar sin sustituir o sustituido. Heteroarilo de 5, 6 o 10 miembros comprende heteroarilos monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y sistemas de heteroarilo bicíclico condensado de 10 miembros, que consisten en un anillo de 5 o 6 miembros y un anillo de 6 miembros, conteniendo dichos anillos 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los heteroarilos monocíclicos de 5 miembros son en particular tiazolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, especialmente tiazolilo, furilo y pirazolilo, los heteroarilos monocíclicos de 6 miembros son en particular piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, especialmente piridinilo y pirimidinilo, y los heteroarilos de 10 miembros son en particular benzotiazolilo y quinoxalinilo.

- 60 Los sustituyentes de arilo o heteroarilo de 5, 6 o 10 miembros sustituidos son halógeno, especialmente cloro, flúor y bromo, alquilo C1-C4, especialmente CH_3 , CN, y -O-alquilo C1-C4, especialmente $-O-CH_3$.

Halógeno significa un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

- 65 Heterocicloalquilo en la definición de R^1 comprende anillos heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros que

contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y dioxanilo, especialmente morfolinilo y pirrolidinilo.

5 Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención comprenden en particular sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos y orgánicos que son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con los compuestos que tienen un átomo de nitrógeno básico y los métodos de su preparación se conocen bien en la técnica. Las sales con ácidos inorgánicos pueden comprender, en particular, sales de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico. Las sales con ácidos orgánicos pueden comprender en particular sales de ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico, acético, propiónico, láctico, tartárico, málico, cítrico, fumárico, maleico y benzoico. Debe entenderse que la invención incluye también sales con ácidos distintos de los farmacéuticamente aceptables, y que tales sales pueden ser útiles en particular como intermedios en los procesos de preparación, aislamiento y purificación de los compuestos de la invención.

Los compuestos específicos de la invención se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes compuestos y sales de adición de ácido de los mismos, en particular sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos.

- 1) 5,7-Dimetil-2-(2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
- 2) 2-[2-(2-Fluorofenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 3) 5,7-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
- 4) 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-1*H*-benzoimidazol-5-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 5) 5,7-Dimetil-2-[2-(piridin-4-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
- 6) 2-[2-(3-Fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 7) 2-[2-(4-Fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 8) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 9) 2-(2-bencil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 10) 2-(6-Fluoro-2-fenil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 11) 2-[6-Fluoro-2-(piridin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 12) 2-[5-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il]quinoxalina,
- 13) 2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 14) 2-[5-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il]benzonitrilo,
- 15) 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metilfenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 16) 2-[2-(Furan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 17) 5,8-Dimetil-2-[2-(tiofen-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 18) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-oxazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 19) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 20) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 21) 2-[2-(6-Fluoropiridin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 22) 2-[2-(3-Fluoropiridin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 23) 5,8-Dimetil-2-[2-(piridazin-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,

- 24) 5,8-Dimetil-2-[2-(pirazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 25) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-oxazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 5 26) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 27) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,2-oxazol-5-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 10 28) 5,8-Dimetil-2-[2-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 29) 5,8-Dimetil-2-[2-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 30) 5,8-Dimetil-2-[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 15 31) 5,8-Dimetil-2-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 32) 5,8-Dimetil-2-[2-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina
 20 33) 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 34) 2-[2-(3-Metoxipiridin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 35) 2-[2-(3,6-Difluoropiridin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 25 36) 2-[2-(5-Clorotiofen-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 37) 5,8-Dimetil-2-[2-(piridin-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina
 30 38) 2-[2-(3-Bromofenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 39) 4-(4-(5-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenil)morfolina,
 40) 5,8-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 35 41) 2-[2-(2-Metoxifenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 42) 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 40 43) 2-(6-Bromo-2-fenil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 44) 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 45) 5-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-2-fenil-1*H*-benzoimidazolo-6-carbonitrilo,
 45 46) 4-(5-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-2-fenil-1*H*-benzoimidazol-6-il)-morfolina,
 47) 5,8-Dimetil-2-(2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-benzoimidazol-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 50 48A) 5,7-Dimetil-2-(1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
 48B) 5,7-Dimetil-2-(1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
 49A) 5,7-Dimetil-2-[1-metil-2-(piridin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
 55 49B) 5,7-Dimetil-2-[1-metil-2-(piridin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
 50) 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 51) 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 60 52) 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
 53) 6,8-Dimetil-2-(2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina
 65 54) 6,8-Dimetil-2-(2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

- 55) 6,8-Dimetil-2-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina
- 56) 5,7-Dimetil-2-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
- 5 57) 5,8-Dimetil-2-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 58) 5,7-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
- 59) 5,7-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina,
- 10 60) 2-[2-(2-Metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 61) 5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirazina,
- 15 62) 5,8-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 63) 2-[2-(5-Clorotiofen-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirazina,
- 64) 5,8-Dimetil-2-[2-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 20 65) 2-[2-(5-Clorotiofen-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirazina,
- 66) 2-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 25 67) 5,8-Dimetil-2-[2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 68) 2-(6-Bromo-2-fenilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 69) 5,8-Dimetil-2-[2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il] [1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirazina,
- 30 70) 4-[7-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il]morfolina,
- 71) 5,8-Dimetil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, y
- 35 72) 7-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo.

Se ha encontrado que los compuestos de las fórmulas (I), (I1) y (I2) de acuerdo con la invención presentan la capacidad de una fuerte inhibición de la enzima PDE10A.

40 El objeto de la invención es, por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento.

45 El objeto de la invención es también una composición farmacéutica, que comprende como principio activo un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente en una mezcla con sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Como inhibidores de PDE10A, los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y psicóticos.

50 El objeto de la invención es, por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y psicóticos en un mamífero, tal como un ser humano.

55 El objeto de la invención es también el uso del compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y psicóticos en un mamífero, tal como un ser humano.

60 El objeto de la invención es también un método de tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y psicóticos en un mamífero, tal como un ser humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente o la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

65 En particular, dicha enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que comprende esquizofrenia, trastornos de delirio, trastornos del movimiento, trastornos de la ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos de las funciones cognitivas.

Los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir, controlar o tratar afecciones y trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia y trastornos de delirio; trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico y trastornos obsesivo-compulsivos.

5 Las afecciones y trastornos psicóticos que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen, entre otros: esquizofrenia (por ejemplo paranoide, hebefrénica, indiferenciada o tipo residual), trastornos de tipo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos (tipo delictivo o depresivo), trastornos psicóticos inducidos por sustancias (por ejemplo, psicosis causadas por alcohol, anfetaminas, cannabinoides, cocaína, alucinógenos, agentes inhalados, opioides, fenciclidina), trastornos de alucinación, trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad esquizoide.

10 Los trastornos del movimiento que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen, entre otros: enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por agonistas de receptores de dopamina, temblor esencial, síndrome de piernas inquietas (síndrome de Wittmaack-Ekbom).

15 Los trastornos de ansiedad que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen, entre otros: trastorno de pánico, agorafobia, tipos de fobia específicos (aislados), fobia social, trastornos obsesivos compulsivos, trastorno por estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada.

20 Otro grupo de trastornos que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen trastornos obsesivos compulsivos, síndrome de Tourette y otros trastornos que implican tic.

25 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de adicción a medicamentos y sustancias, tales como adicción a alcohol, anfetamina, cocaína u opiáceos.

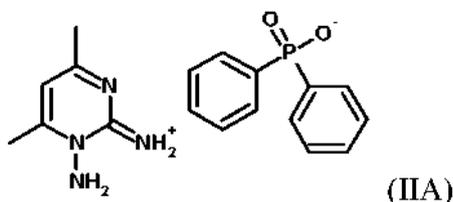
Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades que implican uno de los síntomas de déficits de atención y/o funciones cognitivas. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, entre otros: demencia (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia inducida por el alcohol, y otras demencias causadas por el uso de sustancias, demencia asociada a tumor cerebral o lesión en la cabeza, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, demencia asociada al SIDA), delirio, trastorno de estrés postraumático, amnesia, discapacidad intelectual, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y déficit de las funciones cognitivas en personas mayores.

30 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo. Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo incluyen, entre otros: depresión leve, moderada y grave, episodio maníaco y mixto, episodio hipomaníaco, distimia, depresión posterior a ictus, depresión en la esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar tipo I y tipo II, ciclotimia.

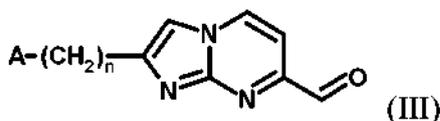
40 Finalmente, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, en particular cáncer de colon y recto.

Los compuestos de la invención de fórmula general (I) pueden prepararse como se describe a continuación.

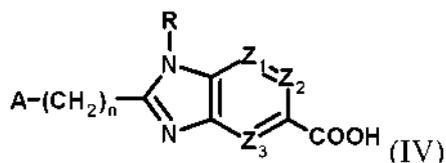
45 Un compuesto de fórmula general (I), en la que $X_1 = N$ y $X_2 = -C(CH_3)$, puede obtenerse por reacción de sal iminio, difenilfosfinato de 1-amino-4,6-dimetilpirimidin-2(1H)-iminio de la fórmula (IIA)



50 con un aldehído de fórmula general (III) en el caso de compuestos en los que B representa el resto B1

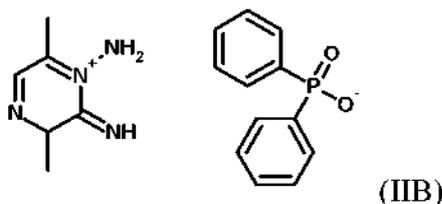


55 o con ácido carboxílico de fórmula general (IV) en el caso de compuestos en los que B representa el resto B2

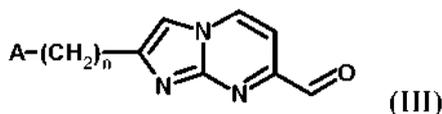


en la que A, n, Z₁, Z₂, y Z₃, son como se definen para la fórmula (I).

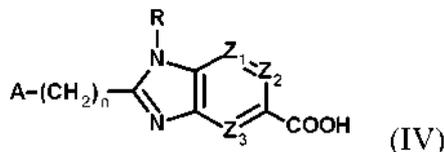
- 5 De forma análoga, un compuesto de fórmula general (I), en la que X₁ = -C(CH₃) y X₂ = N pueden obtenerse por reacción de sal iminio, difenilfosfinato de 1-amino-2-imino-3,6-dimetil-2,3-dihidro-1-pirazinio de la fórmula (IIB)



- 10 con un aldehído de fórmula general (III) en el caso de compuestos en los que B representa el resto B1



- 15 o con ácido carboxílico de fórmula general (IV) en el caso de compuestos en los que B representa el resto B2



- 20 La reacción de sales iminio (IIA) e (IIB) con aldehído de la fórmula (III) o ácido carboxílico de la fórmula (IV) puede realizarse en un disolvente aprótico, preferiblemente *N,N*-dimetilformamida, a 80-100 °C. La reacción es una de dos etapas. En la primera etapa (formación de base de Schiff), es ventajoso usar una atmósfera de gas inerte, tal como argón, mientras que en la segunda etapa (ciclación), se prefiere realizar la reacción en una atmósfera de aire u oxígeno.

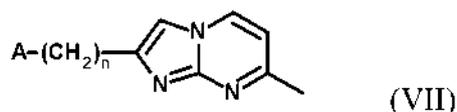
- 25 El compuesto de fórmula general (I), en la que B representa el resto B2 y R¹ representa alquilo C1-C3, puede prepararse por alquilación del compuesto correspondiente de fórmula general (I), en la que B representa el resto B2 y R¹ es hidrógeno.

- 30 La alquilación puede realizarse de manera conocida en la técnica usando cualquier agente de alquilación conocido. El agente de alquilación preferido es halogenuro de alquilo C1-C3, tal como bromuro, cloruro o yoduro de alquilo C1-C3, preferiblemente yoduro de alquilo C1-C3.

El aldehído de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, se puede preparar por condensación de bromocetona de fórmula (V), en la que A y n son como se definen para la fórmula (I), con la aminopirimidina de la fórmula (VI)

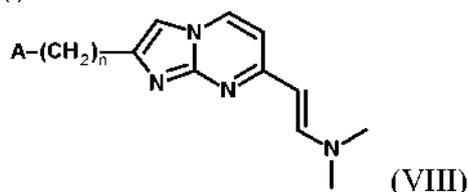


- 35 para obtener la imidazopyrimidina de la fórmula (VII), en la que A y n son como se definen para la fórmula (I)



La condensación se puede realizar en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidróxido sódico, o una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropil etil amina (DIPEA), a reflujo del disolvente. El disolvente puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol, especialmente etanol, o un disolvente aprótico tal como diglima, acetona, diclorometano o *N,N*-dimetilformamida.

La imidazopirimidina de la fórmula (VII) se convierte posteriormente en enamina de la fórmula (VIII), en la que A y n son como se definen para la fórmula (I)



por reacción con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMA) realizada en *N,N*-dimetilformamida a temperatura elevada, típicamente a 140 ° C. Con el fin de mejorar los rendimientos de los productos, la reacción puede realizarse en un recipiente a presión, tal como un tubo cerrado o un autoclave.

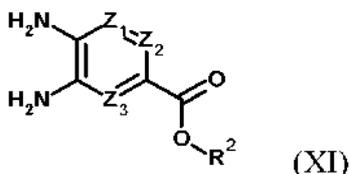
Finalmente, el derivado de enamina de fórmula (VIII) se convierte en un aldehído de fórmula (II) por reacción con peryodato de sodio.

La reacción con peryodato sódico se realiza en el intervalo de temperatura de 0-20 °C en un disolvente. Se puede usar una amplia gama de disolventes, tales como agua, tetrahidrofurano, metanol o diclorometano. El tetrahidrofurano es un disolvente preferido.

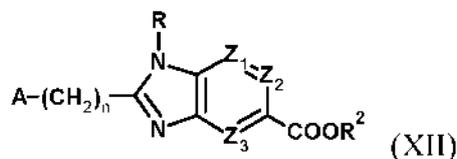
El ácido carboxílico de la fórmula (IV) anterior, en la que Z₁, Z₂, Z₃, A y n son como se definen para la fórmula (I), se puede preparar a partir de un aldehído de la fórmula (IX) o un ácido del fórmula (X), en la que A y n son como se definen para la fórmula (I)



en la reacción de condensación con diamina de la fórmula (XI)



en la que R² representa un grupo metilo o etilo, y Z₁, Z₂, y Z₃ son como se definen para la fórmula (I), para obtener un éster de la fórmula (XII), en la que R² representa un grupo metilo o etilo, y Z₁, Z₂, Z₃, A y n son como se definen para la fórmula (I)



que se convierte en un ácido de la fórmula (IV) por hidrólisis usando métodos conocidos.

La condensación del aldehído de la fórmula (IX) con diamina de la fórmula (XI) se realiza a temperatura elevada

- (normalmente a reflujo del disolvente), usando cantidades equimolares de los reactivos. Se puede usar una amplia gama de disolventes (disolventes próticos, por ejemplo, metanol, agua, etanol, polietilenglicol; disolventes apróticos, por ejemplo, nitrobenzono, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano). Se pueden obtener mejores resultados realizando la reacción en una atmósfera de oxígeno en presencia de, por ejemplo, óxido de hierro (III) o piro-sulfito sódico en un disolvente aprótico (por ejemplo, acetonitrilo o DMF). El peróxido de hidrógeno o el nitrato de amonio y cerio (IV) también se pueden usar como agentes oxidantes. La reacción también se puede realizar en un entorno ácido (por ejemplo, en ácido acético, usando radiación de microondas, o usando cloruro de hidrógeno en un sistema metanol/agua o agua/acetonitrilo).
- 10 La condensación del ácido de la fórmula (IX) con diamina de la fórmula (XI) puede realizarse sin disolvente a temperatura elevada (100-170 °C), en condiciones ácidas (ácido polifosfórico, ácido acético, cloruro de hidrógeno, oxiclóruo de fósforo). Si la reacción se realiza en un disolvente, se pueden usar disolventes próticos (agua, metanol, etanol, polietilenglicol) y disolventes apróticos (*N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), benceno, acetato de etilo). Comúnmente conocido en la técnica es el método con el uso de un agente de acoplamiento, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), con base de Hunig (*N,N*-diisopropiletil amina) (las reacciones se realizan en DMF o THF). La condensación también puede realizarse en agua en presencia de un catalizador (por ejemplo, Amberlyst-15) y radiación de microondas.
- 15 Las diaminas de la fórmula (XI), en el caso en el que uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa -CH-, y los otros representan -CR¹-, están disponibles en el mercado. Las diaminas de la fórmula (XI), en el caso en el que Z_1 o Z_2 representa N, también se pueden preparar de una manera conocida en la técnica a partir del correspondiente derivado de 4 o 5-monoamina de ácido nicotínico o picolínico, respectivamente, mediante las siguientes etapas, en sucesión: nitración, por ejemplo con nitrato de potasio en presencia de ácido sulfúrico, esterificación con alcohol, y reducción del grupo nitro por hidrogenación. Las diaminas de la fórmula (XI), en el caso en el que Z_3 representa N, pueden prepararse a partir de 6-amino-5-nitro-2-picolina por reacción con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMA), oxidación posterior, esterificación y finalmente reducción del grupo nitro por hidrogenación. La preparación de diaminas de la fórmula (XI) se ilustra con más detalles en los Ejemplos.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en el tratamiento en forma de una composición farmacéutica o preparación que los contenga.
- 25 En el tratamiento de trastornos, enfermedades y afecciones que se han mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) de la invención se pueden administrar como un compuesto químico, sin embargo, habitualmente se usarán en forma de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable junto con uno o más vehículos y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.
- 30 En el tratamiento de trastornos, enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente, la composición farmacéutica de la invención se puede administrar por cualquier ruta adecuada, preferiblemente la ruta oral, parenteral o por inhalación, y estará en forma de una preparación destinada a su uso en medicina, dependiendo de la ruta de administración prevista.
- 35 Las composiciones para administración oral pueden tener la forma de preparaciones sólidas o líquidas. Las preparaciones sólidas pueden tener, por ejemplo, la forma de un comprimido o cápsula producida de una manera convencional a partir de excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, sacarosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); disgregantes (por ejemplo, crospovidona, almidón de maíz o glicolato sódico de almidón); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse con recubrimientos bien conocidos en la técnica, tales como recubrimientos simples, recubrimientos de liberación retardada/controlada o recubrimientos entéricos. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden tener la forma de un producto sólido seco para la reconstitución en agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse usando medios convencionales a partir de excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o aceites comestibles hidrogenados), emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite mandélico), ésteres de aceite, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden incluir agentes tamponantes adecuados, agentes saporíferos, agentes colorantes y edulcorantes.
- 40 Las preparaciones para la administración oral pueden formularse para obtener una liberación controlada del compuesto activo usando métodos conocidos por un experto en la técnica.
- 45 La vía de administración parenteral incluye la administración por inyecciones intramusculares e intravenosas, así como por infusiones intravenosas. Las composiciones para administración parenteral pueden, por ejemplo, tener la forma de una forma de dosificación unitaria, tal como ampollas, o recipientes de múltiples dosis, con la adición de un
- 50
- 55
- 60
- 65

conservante. Las composiciones pueden tener la forma tal como suspensión, solución o emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y pueden incluir excipientes tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede formularse como un polvo para su reconstitución antes de su uso en un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos.

5 Las composiciones para administración por inhalación pueden tener la forma de inhalación y administrarse por nebulización. Dichas preparaciones incluyen un compuesto activo y una o más sustancias auxiliares administradas como un aerosol, es decir, un sistema de partículas pequeñas finamente divididas de sustancia sólida o líquida suspendidas en un gas. Las sustancias auxiliares utilizadas en la nebulización pueden ser, por ejemplo, cloruro de sodio como agente de isotonicidad, ácidos inorgánicos e hidróxidos como reguladores y estabilizadores del pH, cloruro de benzalconio como conservante, citrato de sodio como agente tamponante, polisorbato 80 como tensioactivo, etanol y propilenglicol como un codisolvente, y sulfatos (VI) como antioxidantes. Las preparaciones para la administración por inhalación pueden tener la forma de inhaladores a presión o inhaladores de polvo seco.

15 El método de tratamiento con el uso de los compuestos de la presente invención comprenderá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, al sujeto que necesita dicho tratamiento.

20 La dosificación propuesta de los compuestos de la invención es de 0,1 a aproximadamente 1000 mg al día, en una dosis única o en dosis divididas. Resultará evidente para un experto en la técnica que la selección de una dosificación requerida para obtener el efecto biológico deseable dependerá de muchos factores, por ejemplo, el compuesto específico, la indicación, la forma de administración, la edad y el estado de un paciente y que la dosificación exacta será determinada finalmente por un médico responsable.

25 Ejemplos

Intermedios

30 En los siguientes Ejemplos, se exponen métodos generalmente conocidos de síntesis de Intermedios usados para la preparación de los compuestos de la invención. Los Ejemplos son meramente ilustrativos.

Sales de iminio (IIA) y (IIB)

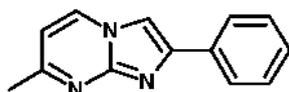
Difenilfosfinato de 1-amino-4,6-dimetilpirimidin-2(1H)-iminio (IIA)

35 La solución de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (4,18 g, 34,0 mmol) en diclorometano seco (80 ml) se puso en argón y se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Después, a la solución se le añadieron 8,8 g de (34,0 mmol) de O-(difenilfosfinil)hidroxilamina. La suspensión de color blanco resultante se agitó durante 24 horas, después la mezcla se llevó lentamente a temperatura ambiente (sin retirar el baño de hielo). El producto sólido de color blanco formado de este modo se filtró en un embudo Schott. El filtrado se concentró, el sólido de color amarillo obtenido se trituró con diclorometano y se eliminó por filtración (segundo extracto). Los sólidos combinados se secaron a presión reducida para obtener 7,78 g del producto del título (rendimiento del 64%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₆H₁₀N₄ [M+H]⁺: 139,09, observado 139,1 (catión iminio); calculado para C₁₂H₁₁O₂P [M-H]⁻: 217,04, observado 217,1 (anión difenilfosfinato).

Difenilfosfinato de 1-amino-2-imino-3,6-dimetil-2,3-dihidro-1-pirazinio (IIB)

50 En un tubo a presión se pusieron 4 ml de una solución al 25% de amoniaco, 64 mg de cobre en polvo y 1,0 g (6,66 mmol) de 3-cloro-2,5-dimetilpirazina. El conjunto se calentó a 150 °C durante 18 horas. Se añadieron 1 ml más de una solución al 25% de amoniaco y el calentamiento se continuó durante 4 horas más. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice, se lavó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido resultante se trituró con heptano y se eliminó por filtración (primer extracto). El segundo extracto del producto cristalizó en el filtrado. Los sólidos combinados se secaron a presión reducida para obtener 0,60 g de 2-amino-3,6-dimetilpirazina en forma de un sólido (rendimiento del 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,45 (s, 1H), 6,01 (s, ancho, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

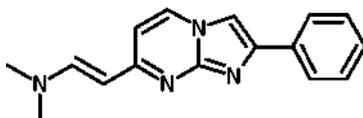
60 A la solución de 2-amino-3,6-dimetilpirazina obtenida de este modo (4,0 g, 32,5 mmol) en diclorometano seco (150 ml), se le añadieron 6,89 g (29,5 mmol) de O-(difenilfosfinil)hidroxilamina a temperatura ambiente. El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró a la masa constante y después de la adición de la mezcla de isopropanol (50 ml)-tolueno (10 ml) se concentró de nuevo para retirar las trazas de agua. El residuo seco se trituró con éter etílico. El sólido obtenido se eliminó por filtración y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 6,91 g del producto del título en forma de un sólido de color pardo (rendimiento del 66%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₆H₁₀N₄ [M+H]⁺: 139,09, observado 139,1 (catión pirazinio); calculado para C₁₂H₁₁O₂P [M-H]⁻: 217,04, observado 217,1 (anión difenilfosfinato).

Intermedio VII. 7-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

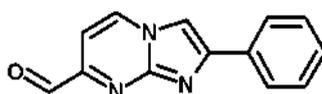
5 A la suspensión de 2-bromo-1-feniletanona (5,31 g, 26,7 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se le añadió 2-amino-4-metilpirimidina sólida (3,0 g, 26,7 mmol) durante varios minutos. El conjunto se calentó a reflujo durante 5 horas (después del calentamiento ambos materiales de partida se disolvieron). A la mezcla se le añadieron 200 ml de cloroformo y 100 ml de agua. La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 6 M de hidróxido sódico, se llevó a pH = 9 con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo (3 x 40 ml). Los
10 extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto obtenido se cristalizó en acetato de etilo/etanol (2:1). Se obtuvieron 3,92 g del producto del título (rendimiento del 71%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00-7,98 (dd, 2H), 7,62-7,54 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).

Intermedio VIII. (E)-N,N-dimetil-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etenamina

15



A la solución de 7-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina (Intermedio VII, 0,20 g, 0,96 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca se le añadió gota a gota la solución de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMA) en *N,N*-dimetilformamida (1:1, 1,4 ml, 10,5 mmol) y el conjunto se calentó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo como eluyente). Se obtuvieron 0,12 g del producto del título (rendimiento del 47%) en forma de un sólido. MS-ESI: (m/z) calculado para C₁₆H₁₆N₄ [M+H]⁺: 265,14, observado 265,1.

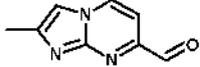
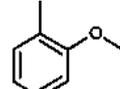
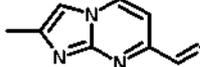
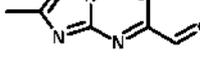
25 Intermedios III-aldehídos de la fórmula (III)Intermedio III-1. 2-Fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-carboxialdehído

30 A la solución de (E)-*N,N*-dimetil-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etenoamina (Intermedio VIII, 0,11 g, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C en una atmósfera de argón se le añadió peryodato sódico (0,27 g, 1,25 mmol). Después de la adición de peryodato sódico, el conjunto se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A la
35 mezcla se le añadieron 50 ml de cloroformo con metanol (3 ml) y el conjunto se eliminó por filtración a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol, gradiente del 0-2%). Se obtuvieron 50 mg del producto del título (rendimiento del 54%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₁₃H₉N₃ONa [M+Na]⁺: 246,21, observado 246,1.

40 Los intermedios III expuestos en la Tabla 1 se obtuvieron a partir de materiales de partida adecuados de forma análoga como el Intermedio III-1 y usaron para la preparación de los compuestos de la invención.

Tabla 1

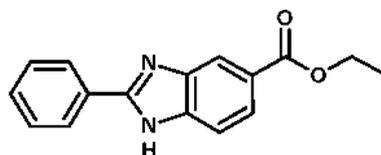
Intermedio III	A	n	B-CHO	MS-ESI [M+Na] ⁺
III-2		0		246,1
III-3		0		247,1

Intermedio III	A	n	B-CHO	MS-ESI [M+Na] ⁺
III-4		0		253,1
III-5		0		276,1
III-6		0		286,7

Intermedios XII-benzoimidazol ésteres

Intermedio XII-1. 2-Fenil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo

5

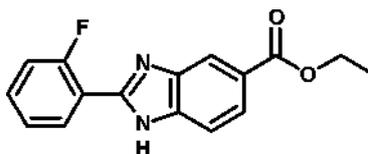


La mezcla de 5,00 g (27,7 mmol) de 3,4-diaminobenzoato de etilo, 3,32 g (27,7 mmol) de ácido benzoico y 20 ml de ácido polifosfórico se calentó a 140 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió en hielo cubierto con hidrogenocarbonato sódico sólido y después se añadieron 60 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 70 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo, 40/60). Se obtuvieron 3,14 g del producto del título en forma de un sólido (rendimiento del 43%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 4,42 (c, 2H), 1,40 (t, 3H). MS-ESI: (m/z) calculado para C₁₆H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺: 267,1, observado 267,1.

10

15

Intermedio XII-2. 2-(2-Fluorofenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo



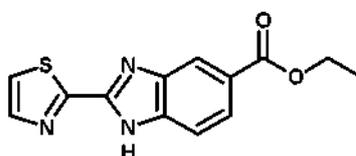
20

25

30

A la solución de 3,4-diaminobenzoato de etilo (1,06 g, 5,76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (25 ml) se le añadió 2-fluorobenzaldehído (1,61 g, 12,70 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Al sólido de mezcla resultante se le añadió piro-sulfito sódico (2,41 g, 12,7 mmol) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron 100 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo al residuo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener 1,01 g del producto crudo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol, gradiente del 0-2%). Se obtuvieron 0,62 g del producto del título en forma de un sólido de cristalización cremoso (rendimiento del 38%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,91 (s, 1H), 8,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80-7,55 (m, 2H), 7,56-7,28 (m, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

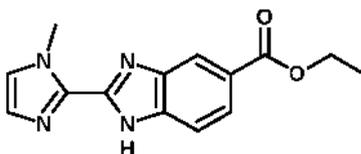
Intermedio XII-3. 2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo



35

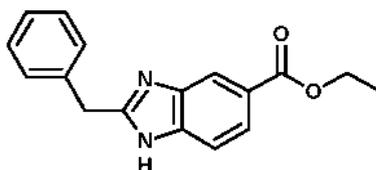
La mezcla de 3,4-diaminobenzoato de etilo (2,50 g, 13,6 mmol), 2-tiazolcarboxialdehído (2,38 g, 20,4 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,517 g, 2,72 mmol) en tolueno (150 ml) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción (control por TLC), el conjunto se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo, gradiente del 0-50%). Se obtuvieron 3,72 g del producto sólido (rendimiento del 98%). MS-ESI: (m/z) calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2SNa$ $[M+Na]^+$: 296,05, observado 296,1.

Intermedio XII-4. 2-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo



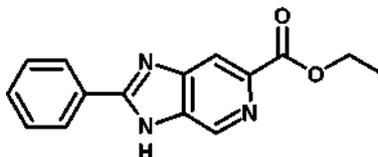
La mezcla de 3,4-diaminobenzoato de etilo (2,0 g, 11,1 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxialdehído (1,17 g, 10,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (50 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después, el recipiente de reacción se llenó con oxígeno y el conjunto se calentó en una atmósfera de oxígeno a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró, se añadió con 100 ml de agua y se extrajo con cloroformo (4 x 30 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo, gradiente del 0-90%). Se obtuvieron 1,69 g del producto del título en forma de un sólido (rendimiento del 60%). MS-ESI: (m/z) calculado para $C_{14}H_{13}N_4O_2$ $[M-H]^-$: 269,1, observado 269,1.

Intermedio XII-5. 2-Bencil-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo



La mezcla de 3,4-diaminobenzoato de etilo (1,32 g, 7,34 mmol) y ácido fenilacético (1,00 g, 7,34 mmol) se puso en una atmósfera de argón y se añadieron 15 ml de oxicluro de fósforo. El conjunto se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo, se neutralizó con hidróxido sódico 6 M (80 ml), después se llevó a pH aprox. 9 por 20 g de hidrogenocarbonato sódico sólido. Se añadieron 100 ml de cloroformo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol, gradiente del 0-5%). Se obtuvieron 1,75 g del producto del título en forma de un sólido (rendimiento del 85%). MS-ESI: (m/z) calculado para $C_{17}H_{15}N_2O_2$ $[M-H]^-$: 279,1, observado 279,1.

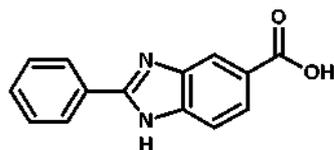
Intermedio XII-6. 2-Fenil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-carboxilato de etilo



El compuesto se preparó usando el método análogo al descrito para el Intermedio XII-5. Partiendo de ácido benzoico (0,57 g, 4,67 mmol) y 4,5-diaminopiridin-2-carboxilato de etilo (Intermedio XI-1, 0,84 g, 4,67 g) se obtuvieron 1,15 g del producto del título (rendimiento del 92%). MS-ESI: (m/z) calculado para $C_{15}H_{12}N_3O_2$ $[M-H]^-$: 266,09, observado 266,1.

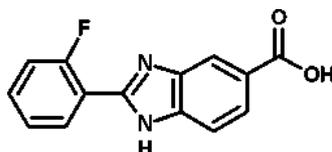
Intermedios IV-ácidos carboxílicos de fórmula (IV)

Intermedio IV-1. Ácido 2-fenil-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico



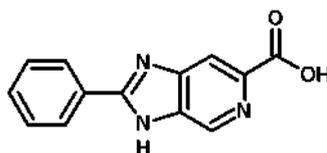
5 A la solución de 2-fenil-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio XII-1, 1,50 g, 5,63 mmol) se le añadieron 1,35 g de hidróxido sódico disuelto en 15 ml de agua. El conjunto se calentó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 6 M para obtener pH 3. El abundante sólido de color blanco precipitado se filtró, se lavó con éter etílico y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 1,14 g del producto del título (rendimiento del 85%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₁₄H₉N₂O₂[M-H]⁻: 237,2, observado 237,1. El producto se usó para la preparación de los compuestos de la invención de los Ejemplos 1 y 4.

10 Intermedio IV-2. Ácido 2-(2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico



15 Se añadieron sucesivamente agua (10 ml) y 0,37 g (8,72 mmol) de hidróxido de litio monohidrato a la solución de 2-(2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio XII-2, 0,62 g, 2,18 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El conjunto se concentró hasta una masa constante, el sólido obtenido de este modo se disolvió en 10 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH = 6. El sólido precipitado se filtró, se lavó sucesivamente con agua e isopropanol, y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 0,50 g del producto del título (rendimiento del 91%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,79 (s, 1H), 8,38-8,08 (m, 2H), 7,95-7,78 (m, 1H), 7,79-7,54 (m, 2H), 7,56-7,31 (m, 2H). El producto se usó para la preparación del compuesto del Ejemplo 2 de la invención.

20 Intermedio IV-50. Ácido 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-carboxílico

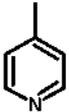
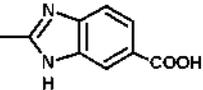
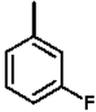
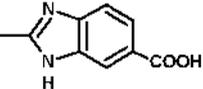
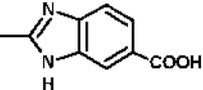
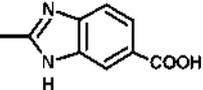
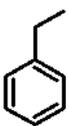
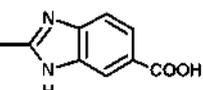
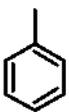
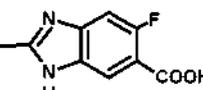
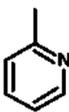
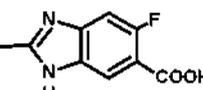
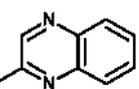
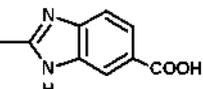
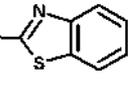
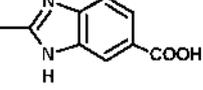
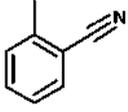
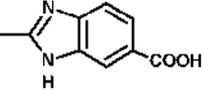
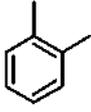
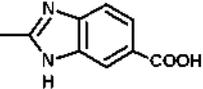
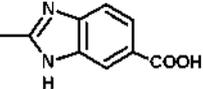


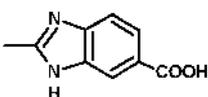
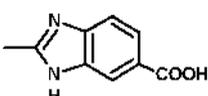
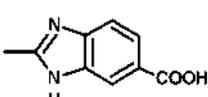
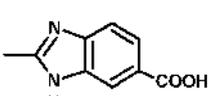
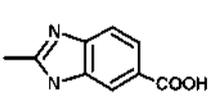
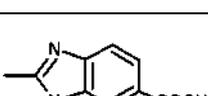
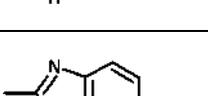
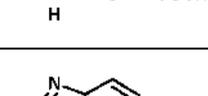
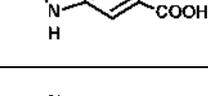
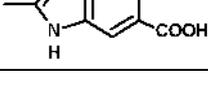
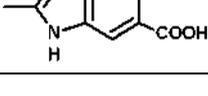
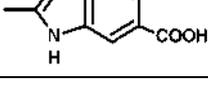
25 El compuesto se preparó de forma análoga al Intermedio IV-1 partiendo de 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-carboxilato de etilo (Intermedio XII-6, 6,42 g, 24 mmol). Se obtuvieron 5,2 g del producto del título (rendimiento del 90%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₁₃H₈N₃O₂[M-H]⁻: 238,06, observado 238,1. El compuesto se usó para la preparación del compuesto del Ejemplo 50 de la invención.

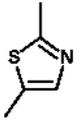
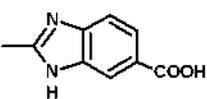
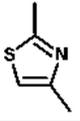
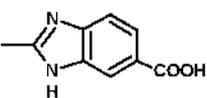
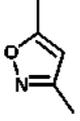
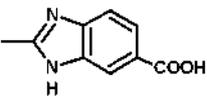
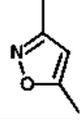
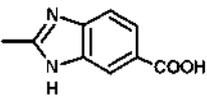
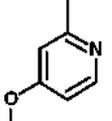
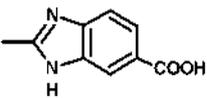
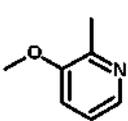
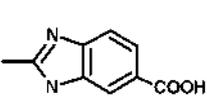
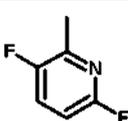
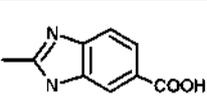
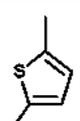
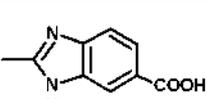
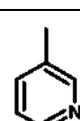
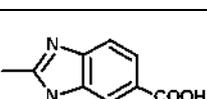
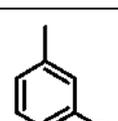
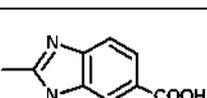
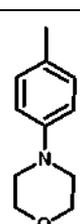
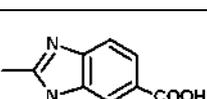
30 Los intermedios IV (ácidos carboxílicos) expuestos en la Tabla 2 se obtuvieron de forma análoga a los Intermedios IV-1 o IV-2 y se usaron para la preparación de los compuestos correspondientes de la invención.

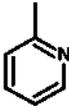
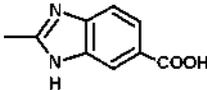
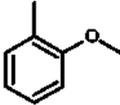
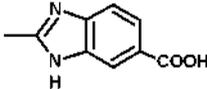
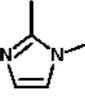
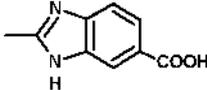
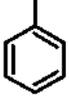
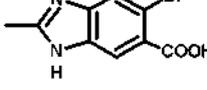
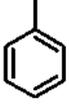
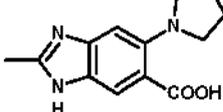
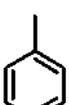
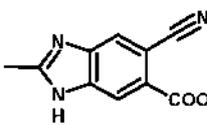
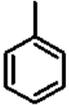
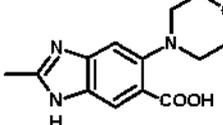
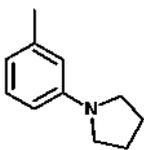
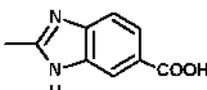
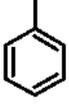
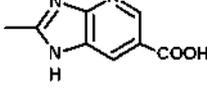
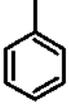
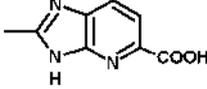
35 Tabla 2

Intermedio	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-3		0		238,1
IV-4		0		237,1

Intermedio	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-5		0		238,1
IV-6		0		255,1
IV-7		0		255,1
IV-8		0		244,1
IV-9		1		251,1
IV-10		0		255,1
IV-11		0		256,1
IV-12		0		289,1
IV-13		0		294,1
IV-14		0		262,1
IV-15		0		251,1
IV-16		0		227,1

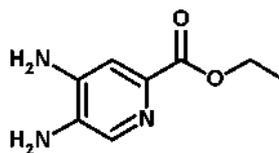
Intermedio	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-17		0		243,1
IV-18		0		228,1
IV-19		0		244,1
IV-20		0		244,1
IV-21		0		256,1
IV-22		0		256,1
IV-23		0		239,1
IV-24		0		239,1
IV-25		0		228,1
IV-26		0		228,1
IV-27		0		228,1
IV-28		0		253,1

Intermedio	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-29		0		258,1
IV-30		0		258,1
IV-31		0		242,1
IV-32		0		242,1
IV-33		0		268,1
IV-34		0		268,1
IV-35		0		274,1
IV-36		0		276,9
IV-37		0		238,1
IV-38		0		314,9
IV-39		0		322,1

Intermedio	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-40		0		238,1
IV-41		0		267,1
IV-42		0		241,1
IV-43		0		314,9
IV-44		0		306,1
IV-45		0		262,1
IV-46		0		322,1
IV-47		0		306,1
IV-51		0		238,1
IV-52		0		238,1

Intermedios XI-diaminas

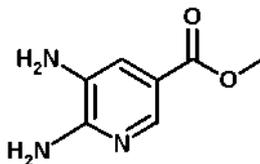
Intermedio XI-1. 4,5-Diaminopiridin-2-carboxilato de etilo



5 A la solución de ácido 4-aminopicolínico (10,05 g, 71,3 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (66 ml), se le añadió nitrato potásico (7,21 g, 71,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de color naranja obtenida de este modo se llevó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se calentó a 75 °C durante 2 horas más. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron lentamente gota a gota 200 ml de etanol absoluto. La suspensión de color amarillo obtenida de este modo se calentó a 60 °C durante 12 horas. El conjunto se vertió en hielo (500 g) y se neutralizó con hidróxido sódico sólido (49 g), después se llevó a pH = 8 con hidrogenocarbonato sódico sólido. La fase acuosa obtenida se extrajo con cloroformo (8 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se obtuvieron 10,39 g del producto crudo. El producto se trituró adicionalmente con acetato de etilo. Se obtuvieron 8,59 g de 4-amino-5-nitropiridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color gris (rendimiento del 57%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,27 (s, ancho, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,33 (c, J= 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J= 7,1 Hz, 3H). MS-ESI: (m/z) calculado para C₈H₉N₃O₄Na [M+Na]⁺: 234,16, observado 234,1.

15 A la suspensión de 4-amino-5-nitropiridin-2-carboxilato de etilo obtenido de este modo (7,59 g, 35,9 mmol) en etanol absoluto (170 ml) se le añadió paladio sobre carbono activo (0,96 g, 0,89 mmol) y se introdujo hidrógeno a presión normal. La reacción se realizó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con etanol. Después de la concentración, se obtuvieron 6,65 g del sólido del producto del título (rendimiento del 100%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,70 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (c, J= 7,1 Hz, 2H), 1,37-1,19 (m, 3H). MS-ESI: (m/z) calculado para C₈H₁₁N₃O₂Na [M+Na]⁺: 204,18, observado 204,1.

Intermedio XI-2. 5,6-Diaminopiridin-3-carboxilato de metilo

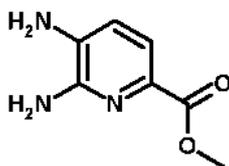


25 A la suspensión de ácido 5-aminonicotínico (10,0 g, 70,9 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) se le añadió lentamente ácido nítrico concentrado (5,0 ml) a 0 °C. Después de la adición de ácido nítrico, el conjunto se llevó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (700 g), después se llevó a pH = 2 con una solución 6 M de hidróxido sódico. La fase acuosa se extrajo con cloroformo añadido con metanol al 5% (20 x 100 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener 5,91 g de 5-amino-6-nitropiridin-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido (rendimiento del 45%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₆H₄N₃O₄ [M-H]⁻: 182,12, observado 182,1.

35 A la suspensión de ácido 5-amino-6-nitropiridin-3-carboxílico obtenido de este modo (5,91 g, 32,3 mmol) en etanol anhidro (120 ml) a 0 °C se le añadió ácido sulfúrico concentrado (13,5 ml) y el conjunto se calentó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla se vertió en hielo (400 g) y se neutralizó con hidróxido sódico sólido (20 g). El conjunto se concentró y el residuo sólido que contenía sales orgánicas se trituró con metanol caliente (200 ml). Después de la concentración, se obtuvieron 20,1 g de 5-amino-6-nitropiridin-3-carboxilato de metilo con sales inorgánicas. Se usó el material obtenido en la etapa de reducción posterior. MS-ESI: (m/z) calculado para C₇H₆N₃O₄ [M-H]⁻: 196,15, observado 196,1.

45 A la suspensión de 5-amino-6-nitropiridin-3-carboxilato de etilo obtenido de este modo que contenía sales inorgánicas (6,36 g, 32,3 mmol) en etanol absoluto (150 ml) se le añadió paladio sobre carbono activo (0,86 g, 0,80 mmol) y se introdujo hidrógeno a presión normal. La reacción se realizó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con etanol. Después de la concentración, se obtuvieron 2,70 g del sólido del producto del título (rendimiento del 50%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₇H₉N₂O₂Na [M+Na]⁺: 190,15, observado 190,1.

50

Intermedio XI-3. 5,6-Diaminopiridin-2-carboxilato de metilo

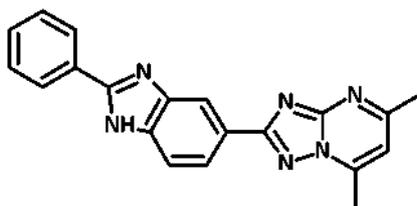
5 A la solución de 6-amino-5-nitro-2-picolina (12,6 g, 80,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (120 ml) en una atmósfera de argón se le añadieron 25,5 g (201 mmol) de *N,N*-dimetilformamida (DMA) dimetil acetal. El conjunto se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró a aprox. ¼ del volumen inicial y después de la adición de 60 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido de color rojo oscuro precipitado se lavó cuidadosamente con agua y metanol y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 6,97 g de 6-[(*E*)-2-(dimetilamino)-etenil]-3-nitropiridin-2-amina (rendimiento del 41%). MS-ESI: (m/z) calculado para C₉H₁₃N₄O₂ [M-H]⁻: 209,10, observado 209,1.

10 A la 6-[(*E*)-2-(dimetilamino)etenil]-3-nitropiridin-2-amina obtenida de este modo (5,93 g, 28,5 mmol) se le añadieron 105 ml de la mezcla *tert*-butanol/agua (1:1, v/v). A la suspensión obtenida se le añadió lentamente permanganato potásico sólido (16,1 g, 57,0 mmol) durante 10 minutos. La mezcla después de la adición de permanganato se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después se añadieron 60 ml de 2-propanol y la agitación continuó durante una noche. Después, se añadieron 50 ml de agua y la mezcla en su totalidad se filtró a través de gel de sílice y se lavó con agua con la adición de hidróxido sódico para obtener pH de aprox. 9. El filtrado se extrajo con cloroformo (5 x 30 ml). Los extractos orgánicos se desecharon, la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 M a pH de aprox. 2,5 y se concentró hasta una masa constante. Se añadieron 10 ml de agua al sólido obtenido de este modo para disolver las sales inorgánicas y el producto sólido obtenido se filtró y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 1,43 g de 6-amino-5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 27%), ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

25 A la suspensión del 6-amino-5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo obtenido de este modo (1,62 g, 8,23 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se le añadió paladio sobre carbono activo (0,22 g, 0,20 mmol) y se introdujo hidrógeno a presión normal. La reacción se realizó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con etanol. Después de la concentración, se obtuvieron 1,44 g del producto del título en forma de un sólido (rendimiento del 100%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

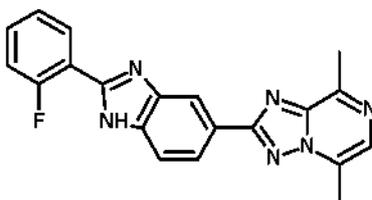
Compuestos de la invenciónEjemplo 1. 5,7-Dimetil-2-(2-fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidina (Método A)

35

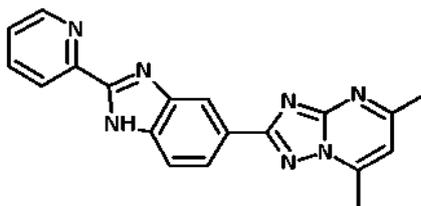


40 A la solución de ácido 2-fenil-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico (Intermedio IV-1, 0,30 g, 1,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (15 ml) se le añadieron sucesivamente en un orden dado 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt, 0,17 g, 1,26 mmol), trietilamina (0,53 ml, 3,78 mmol), difenilfosfinato de 1-amino-4,6-dimetilpirimidin-2(1*H*)-iminio (IIA, 0,45 g, 1,26 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 0,29 g, 1,51 mmol). El conjunto se puso en una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente *N,N*-dimetilformamida se eliminó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 15 ml de ácido acético enfriado con hielo y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró a aproximadamente ¼ del volumen, después se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y 50 ml de cloroformo. La fase acuosa se separó y se extrajo con cloroformo con una pequeña cantidad de metanol (6 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol, gradiente del 0-10%). Se obtuvieron 0,13 g del producto del título en forma de un sólido (rendimiento del 30%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,10 (s, 1H), 8,21 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 15,8, 11,6, 4,2 Hz, 3H), 7,12 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). MS-ESI: (m/z) calculado para C₂₀H₁₆N₆ [M+H]⁺: 341,15, observado 341,1.

50

Ejemplo 2. 2-[2-(2-Fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il]-5,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazina (Método B)

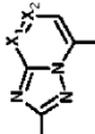
- 5 A la solución de ácido 2-(2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Intermedio IV-2, 0,28 g, 1,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (50 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,71 g, 5,46 mmol) y HATU (0,54 g, 1,42 mmol). Después de la adición de HATU, el conjunto se puso en una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió difenilfosfinato de 1-amino-2-imino-3,6-dimetil-2,3-dihidro-1-pirazinio (IIB, 0,43 g, 1,20 mmol) y la agitación continuó durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/etanol, gradiente del 0-5%). Se obtuvieron 0,19 g del producto del título en forma de un sólido (rendimiento del 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34-8,23 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,54 (m, 1H), 7,46 (ddd, J = 15,0, 9,4, 4,8 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 164,11, 161,88, 158,57, 148,67, 146,93, 132,97, 132,86, 131,01, 130,8, 130,06, 125,85, 125,08, 122,33, 118,52, 118,37, 117,40, 117,11, 20,92, 14,69. MS-ESI: (m/z) calculado para C₂₀H₁₆N₆F [M+H]⁺: 359,14, observado 359,1.

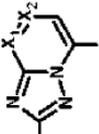
Ejemplo 3. 5,7-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Método C)

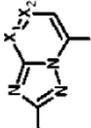
- 20 La mezcla de ácido 2-(piridin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Intermedio IV-40, 0,30 g, 1,25 mmol), difenilfosfinato de 1-amino-4,6-dimetilpirimidin-2(1H)-iminio (IIA, 0,41 g, 1,14 mmol) y oxocloruro de fósforo (7 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo mezclado con hidróxido sódico 6 M (3 equivalentes molares) y carbonato sódico para obtener pH = 9. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (5 x 50 ml). Los extractos se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se cromatografió en una placa preparativa (PLC Kieselgel 60 F254, 2 mm), fase móvil: cloroformo/metanol, 93:7. Se obtuvieron 70 mg del producto del título como dos formas tautoméricas (rendimiento del 18%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,78 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,7, 6,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (tdd, J = 7,3, 2,8, 1,7 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

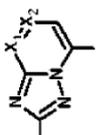
- 35 En la Tabla 3 a continuación, se presentan los Ejemplos 4 a 47 adicionales de compuestos de benzoimidazol de fórmula general (I) que se prepararon de forma análogo como en los Ejemplos 1 a 3 anteriores partiendo de los Intermedios IV-4 a IV-47 apropiados, respectivamente. Los compuestos de los Ejemplos 4 y 5 se prepararon usando el método A descrito en el Ejemplo 1, los compuestos de los Ejemplos 6 a 39 se prepararon usando el método B descrito en el Ejemplo 2, y los compuestos de los Ejemplos 40 a 47 se prepararon usando el método C descrito en el Ejemplo 3.

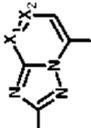
Tabla 3. Los compuestos de la invención (derivados de benzoimidazol)

Ej.	Nombre químico	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
4	5,8-Dimetil-2-(2-fenil-1 H-benzoimidazol-5-il)[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	Fenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	339,1
5	5,7-Dimetil-2-[2-(piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo [1,5-a] pirimidina	Piridin-4-ilo	0	B21	H	H	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	340,1
6	2-[2-(3-Fluorofenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazina	3-Fluorofenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357,1
7	2-[2-(4-Fluorofenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazina	4-Fluorofenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357,1
8	5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazina	1,3-Tiazol-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346,1
9	2-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Fenilo	1	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	353,1
10	2-(6-Fluoro-2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazina	Fenilo	0	B21	H	F	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357,1
11	2-[6-Fluoro-2-(piridin-2-il)-17H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Piridin-2-ilo	0	B21	H	F	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358,1
12	2-[5-(5,8-Dimetil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]quinoxalina	Quinoxalin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	391,1
13	2-[2-(1,3-Benzotiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	1,3-Benzo-tiazol-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	396,1

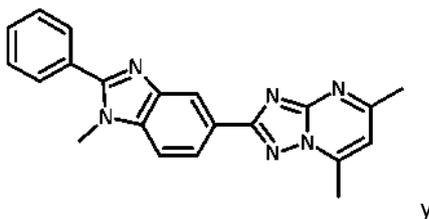
Ej.	Nombre químico	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
14	2-[5-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-1-H-benzoimidazol-2-il]benzotrilo	2-Cianofenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364,1
15	5,8-Dimetil-2-[2-(2-metilfenil)-1-H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	2-Metilfenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	353,1
16	2-[2-(Furan-2-il)-1-H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Furan-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	329,1
17	5,8-Dimetil-2-[2-(tiofen-2-il)-1-H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Tiofen-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	345,1
18	5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-oxazol-4-il)-1-H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,3-Oxazol-4-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330,1
19	5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-4-il)-1-H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,3-Tiazol-4-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346,1
20	5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-5-il)-1-H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,3-Tiazol-5-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346,1
21	2-[2-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	6-Fluoropiridin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358,1
22	2-[2-(3-Fluoropiridin-2-il)-1-H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	3-Fluoropiridin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358,1
23	5,8-Dimetil-2-[2-(piridazin-3-il)-1-H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Piridazin-3-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	341,1

Ej.	Nombre químico	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
24	5,8-Dimetil-2-[2-(pirazin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Pirazin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	341,1
25	5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-oxazol-4-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,3-Oxazol-4-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330,1
26	5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-oxazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,3-Oxazol-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330,1
27	5,8-Dimetil-2-[2-(1,2-oxazol-5-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,2-Oxazol-5-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330,1
28	5,8-Dimetil-2-[2-(3-metilpirazin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	3-Metil-pirazin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	355,1
29	5,8-Dimetil-2-[2-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	5-Metil-1,3-tiazol-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	360,1
30	5,8-Dimetil-2-[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	4-Metil-1,3-tiazol-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	360,1
31	5,8-Dimetil-2-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	3-Metil-1,2-oxazol-5-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	344,1
32	5,8-Dimetil-2-[2-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	5-Metil-1,2-oxazol-3-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	344,1
33	2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	4-Metoxi-piridin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370,1

Ej.	Nombre químico	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
34	2-[2-(3-Metoxipiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	3-Metoxi-piridin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370,1
35	2-[2-(3,6-Difluoropiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	3,6-Difluoro-piridin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	376,1
36	2-[2-(5-Clorotiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	5-Cloro-tiofen-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	379,1
37	5,8-Dimetil-2-[2-(piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il] [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	Piridin-3-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	340,1
38	2-[2-(3-Bromofenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	3-Bromofenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	417,1
39	4-(4-(5,8-Dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)fenil)morfolina	4-Fenil-morfolinilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	424,2
40	5,8-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il] [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	Piridin-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	340,1
41	2-[2-(2-Metoxifenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	2-Metoxi-fenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	369,1
42	5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il] [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	1-Metil-1H-imidazol-2-ilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	343,1
43	2-(6-Bromo-2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	6-Bromofenilo	0	B21	H	Br	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	417,1

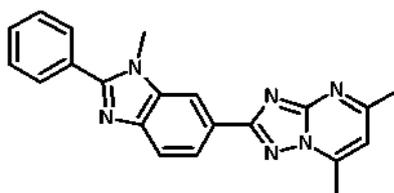
Ej.	Nombre químico	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
44	5,8-Dimetil-2-(2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il)-[1,2,4]triazolo [1,5- <i>a</i>]pirazina	Fenilo	0	B21	H	Pirrolidin-1-ilo	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	408,1
45	5-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo [1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-2-fenil-1 <i>H</i> -benzoimidazolo-6-carbonitrilo	Fenilo	0	B21	H	CN	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364,1
46	4-(5-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo [1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-2-fenil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il)morfolina	Fenilo	0	B21	H	Morfolin-4-ilo	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	424,1
47	5,8-Dimetil-2-(2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-[1,2,4]triazolo [1,5- <i>a</i>]pirazina	3-(Pirrolidin-1-il)fenilo	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	408,1

Ejemplo 48A. 5,7-Dimetil-2-(1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidina



y

5 Ejemplo 48B. 5,7-Dimetil-2-(1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidina

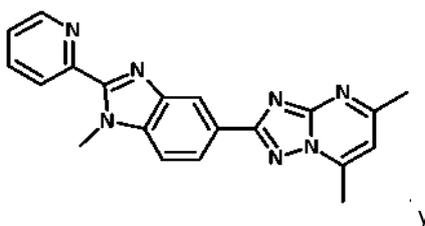


10 A la solución de 5,7-dimetil-2-(2-fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidina (Ejemplo 1, 80 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3,5 ml) se le añadió carbonato potásico (65 mg, 0,47 mmol). El conjunto se puso en una atmósfera de argón y después de 10 minutos se añadió yoduro de metilo (0,03 ml, 0,47 mmol). La reacción se realizó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se cromatografió en una placa preparativa (PLC Kieselgel 60 F₂₅₄, 2 mm), fase móvil: cloroformo/metanol, 95:5. Se obtuvieron 47 mg del compuesto 48A y 40 mg del compuesto 48B en forma de sólidos (rendimientos del 48 y del 56%, respectivamente).

15 Compuesto 48A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,51 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

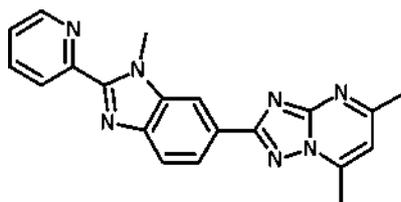
20 Compuesto 48B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,42 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 4,3, 2,3 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

25 Ejemplo 49A. 5,7-Dimetil-2-[1-metil-2-(piridin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina



y

30 Ejemplo 49B. 5,7-Dimetil-2-[1-metil-2-(piridin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina



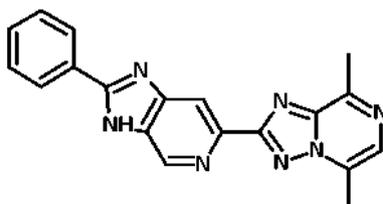
35 Usando el método análogo al descrito en el Ejemplo 48A/B y partiendo de 5,7-dimetil-2-[2-(piridin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina (Ejemplo 3, 49 mg, 0,14 mmol), carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol) y yoduro de metilo (41 mg, 0,29 mmol), se obtuvieron 16 mg del compuesto 49 A y 12 mg del compuesto 49B en forma de sólidos (rendimientos del 63 y del 47%, respectivamente).

Compuesto 49A, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,83-8,69 (m, 1H), 8,44-8,26 (m, 2H), 7,93 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H),

7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 20,0$ Hz, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

5 Compuesto 49B, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,54-8,46 (m, 1H), 8,41-8,27 (m, 2H), 7,91 (tt, $J = 5,1, 3,2$ Hz, 2H), 7,51-7,38 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

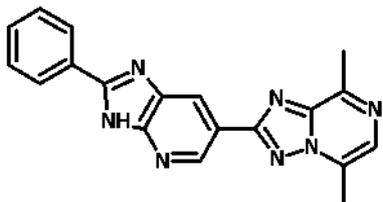
Ejemplo 50. 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirazina



10

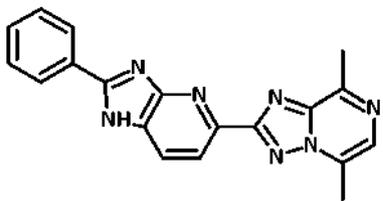
Usando el método análogo al descrito en el Ejemplo 2 y partiendo de ácido 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-carboxílico (Intermedio IV-50, 0,60 g, 2,52 mmol) y difenilfosfinato de 1-amino-2-imino-3,6-dimetil-2,3-dihidro-1-pirazinio (IIB) (0,93 g, 2,64 mmol), se obtuvieron 0,27 g del producto del título (rendimiento del 31%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,06 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 164,04, 155,69, 149,18, 146,82, 141,92, 139,95, 131,50, 131,06, 130,23, 130,14, 129,79, 127,79, 109,03, 20,95, 14,74. MS-ESI: (m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7$ [M-H] $^-$: 340,38, observado 340,1.

20 Ejemplo 51. 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirazina



25 Usando el método análogo al descrito en el Ejemplo 2 y partiendo de ácido 2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxílico (Intermedio IV-51, 0,70 g, 2,91 mmol) y difenilfosfinato de 1-amino-2-imino-3,6-dimetil-2,3-dihidro-1-pirazinio (IIB, 0,73 g, 3,05 mmol), se obtuvieron 0,21 g del producto del título (rendimiento del 19%). MS-ESI: (m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7$ [M-H] $^-$: 340,38, observado 340,1.

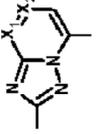
30 Ejemplo 52. 5,8-Dimetil-2-(2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirazina

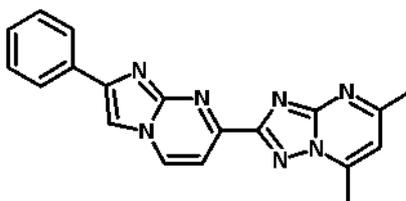


35 Usando el método análogo al descrito en el Ejemplo 2, y partiendo de ácido 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*d*]piridin-5-carboxílico (Intermedio IV-52, 0,76 g, 3,16 mmol) y difenilfosfinato de 1-amino-2-imino-3,6-dimetil-2,3-dihidro-1-pirazinio (IIB, 1,18 g, 3,32 mmol), se obtuvieron 0,29 g del producto del título (rendimiento del 27%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13,97 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 14,8, 8,4$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). MS-ESI: (m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7$ [M-H] $^-$: 340,38, observado 340,1.

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 y usando los Intermedios adecuados, se prepararon los compuestos de la invención presentados en la Tabla 4 a continuación.

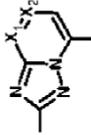
Tabla 4. Los compuestos de la invención (derivados de azabenzimidazol)

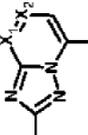
Ej.	Nombre químico	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
53	6,8-Dimetil-2-(2-fenil-1H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	fenilo	0	B23	H	H	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	340,1
54	6,8-Dimetil-2-(2-fenil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	fenilo	0	B22	H	H	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	340,1
55	6,8-Dimetil-2-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	fenilo	0	B24	H	H	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	340,1

Ejemplo 56. 5,7-Dimetil-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina

- 5 A la solución de 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidino-7-carboxialdehído (Intermedio III-1, 0,18 g, 0,78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) se le añadió difenilfosfinato de 1-amino-4,6-dimetilpirimidin-2(1*H*)-iminio ((IIA), 0,34 g, 0,96 mmol) en una atmósfera de argón. Después del calentamiento del conjunto a 80 °C durante 3 horas, la reacción se continuó a 50 °C durante 48 horas, con agitación vigorosa y en la atmósfera de aire. La mezcla se añadió con tolueno (5 ml) y se concentró a aproximadamente $\frac{1}{4}$ del volumen a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se filtró a través de celite y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol, 95:5). Se obtuvieron 57 mg del producto del título en forma de un sólido (rendimiento del 21%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,81 (d, $J = 16,8$ Hz, 3H), 2,64 (s, 3H).
- 10
- 15 Los Ejemplos 57 a 63 adicionales de compuestos de imidazopirimidina de fórmula general (I), preparados de forma análoga al Ejemplo 56 usando Intermedios adecuados, se presentan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Los compuestos de la invención (derivados de imidazopirimidina)

Ej.	Nombre químico	A	n	B		MSEI [M+Na] ⁺
57	5,8-Dimetil-2-(2-fenilimidazo [1,2-a]pirimidin-7-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Fenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364,3
58	5,7-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	Piridin-2-ilo	0	B1	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	365,3
59	5,7-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)imidazo [1,2-a]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	1,3-Tiazol-2-ilo	0	B1	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	371,3
60	2-[2-(2-Metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	2-Metoxifenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	394,3
61	5,8-Dimetil-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,3-Tiazol-2-ilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	371,3
62	5,8-Dimetil-2-[2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	Piridin-2-ilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	365,3
63	2-[2-(5-Clorotiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	5-Clorotiofen-2-ilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	404,8
64	5,8-Dimetil-2-[2-(tiofen-2-il)imidazo [1,2-a]pirimidin-7-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Tiofen-2-ilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370,1
65	2-[2-(5-Clorotiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	5-Clorotiofen-2-ilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	404,8

Ej.	Nombre químico	A	n	B		MS-ESI [M+Na] ⁺
66	2-[2-(3-Bromofenil)imidazo [1,2-a]pirimidin-7-il]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	3-Bromofenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	443,1
67	5,8-Dimetil-2-[2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)imidazo [1,2-a]pirimidin-7-il]-1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	3-(pirrolidin-1-il)fenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	433,1
68	2-(6-Bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina	Fenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	443,1
69	5,8-Dimetil-2-[2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Fenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	433,1
70	4-[7-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]morfolina	Fenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	449,1
71	5,8-Dimetil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	Fenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	462,1
72	7-(5,8-Dimetil[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazin-2-il)-2-fenilimidazo [1,2-a]pirimidino-6-carbonitrilo	Fenilo	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	389,1

Ejemplos biológicos.

La actividad de los compuestos de la invención se ensayó usando los siguientes métodos biológicos.

5 1. Ensayo de la inhibición de fosfodiesterasa 10 *in vitro*

La fosfodiesterasa 10A (PDE10A) humana recombinante purificada hasta la homogeneidad a partir de células Sf9 que sobreexpresan el gen PDE10A (número de acceso GenBank/EMBL: NM_001130690) se usó para ensayos de inhibición.

10 Se ensayó la actividad inhibidora de los compuestos frente a PDE10A usando el método luminiscente PDE-Glo (Promega Corporation, Madison, EE. UU.) en placas de 96 pocillos. El ensayo se realizó para 8 concentraciones de los compuestos. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% y las soluciones resultantes se diluyeron 5 veces en tampón de reacción PDE-Glo concentrado. Se obtuvieron ocho concentraciones de cada
15 compuesto ensayado por dilución posterior. Se añadieron 5 µl de soluciones obtenidas en los pocillos de la placa de 96 pocillos. A continuación, se añadieron 7,5 µl de una solución que contenía la enzima PDE9A diluida en 1 x tampón de reacción PDE-Glo concentrado en el pocillo para obtener la cantidad final de 2-10 ng (dependiendo de la actividad del lote de enzima utilizado en el estudio). Con el fin de facilitar la interacción entre los compuestos y la enzima, las placas se incubaron durante 1 minuto a temperatura ambiente y luego durante 9 minutos a 4 °C. La
20 reacción se inició mediante la adición de 12,5 µl de solución de cAMP 2 µM en el pocillo y, posteriormente, la placa se incubó a 30 °C.

Después de 40 minutos, la reacción se detuvo mediante la adición de 12,5 µl de tampón de terminación PDE-Glo con alta concentración de un inhibidor de PDE10 conocido. El contenido de la placa se agitó con un agitador orbital a
25 500 RPM durante 10 minutos y luego en la siguiente etapa se añadieron 12,5 µl de la solución de detección PDE-Glo recién preparada al pocillo.

La placa se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de aplicar 50 µl de reactivo Kinase Glo (Promega Corporation, Madison, EE.UU.) en los pocillos y se continuó la incubación a temperatura ambiente durante
30 los siguientes 10 minutos. Después de la incubación, se midió la intensidad de la luminiscencia en los pocillos con el luminómetro Victor Light (Perkin Elmer Inc.).

El porcentaje de inhibición de PDE10A por los compuestos ensayados se determinó basándose en las mediciones de intensidad de luminiscencia en pocillos que contenían compuestos de ensayo y en pocillos de control. Los
35 resultados se ajustaron usando un ajuste logístico de cuatro parámetros en el software GraphPad Prism 5.03 (GraphPad Software Inc.). Los pocillos de control negativo contenían todos los reactivos mencionados anteriormente, excepto los compuestos de ensayo, y los pocillos de control positivo contenían todos los reactivos mencionados anteriormente, excepto los compuestos de ensayo y la enzima PDE10A. Cada compuesto químico se ensayó en al menos dos realizaciones independientes (2 x placa de 96 pocillos por duplicado) con al menos 3
40 pocillos de cada uno de los controles.

Los resultados obtenidos en el ensayo muestran que los compuestos de la invención inhiben PDE10A a CI_{50} inferior a 800 nM. Los valores promedios de CI_{50} para los compuestos representativos de la invención se presentan a continuación en la Tabla 6.

45

Tabla 6

Ejemplo	CI_{50} de hPDE10A1 (nM)
1	47
2	37
3	279
4	27
5	953
6	172

Ejemplo	Cl ₅₀ de hPDE10A1 (nM)
7	54
8	84
40	63
41	19,5
48A	794
48B	413
56	96
57	35,7

2. Evaluación de la fosforilación del residuo Ser845 en la subunidad GluR1 del receptor AMPA estriatal en ratas.

- 5 Se determinó el nivel de fosforilación de la subunidad GluR1 del receptor AMPA en Ser845 (S845) en el cuerpo estriado de ratas para evaluar el efecto de los compuestos de la invención sobre los procesos bioquímicos en el cuerpo estriado. La fosforilación de GluR1 en el residuo Ser845 está catalizada por la proteína cinasa A (PKA) y la proteína cinasa G (PKG) en respuesta a un nivel elevado de cAMP y cGMP, respectivamente, en el citosol. Dicha fosforilación de la subunidad GluR1 desencadena la translocación de los receptores AMPA a la membrana celular y aumenta la probabilidad de su apertura, fortaleciendo así la señalización glutamatérgica e influyendo en la plasticidad sináptica.

10 Los compuestos de la invención se administraron p.o. a ratas Wistar macho (250-300 g) en una dosis de 10 mg/kg de peso corporal. Los animales se sacrificaron bajo anestesia con isoflurano 30 minutos después de la administración. Los cuerpos estriados se diseccionaron de los tejidos cerebrales recogidos y se homogeneizaron inmediatamente en tampón de lisis RIPA (Sigma-Aldrich) que contenía inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP, Roche) e inhibidores de proteasa (cóctel de uso único de inhibidores de proteasa Halt, Thermo Scientific). Los homogeneizados se centrifugaron y los sobrenadantes se usaron para el análisis de inmunotransferencia para evaluar el nivel de fosforilación de la subunidad GluR1 en el residuo Ser845. Se usó β -tubulina como control de carga.

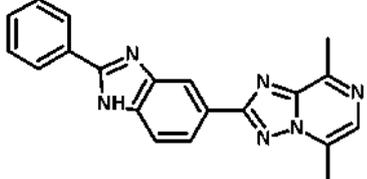
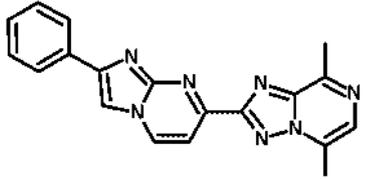
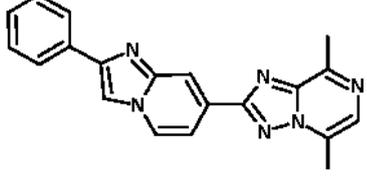
15 La administración oral de los compuestos de la invención dio como resultado un aumento de 3-10 veces la fosforilación en el residuo Ser845 de la subunidad GluR1 en el cuerpo estriado de rata en comparación con animales que recibieron solo vehículo. Los resultados obtenidos en este experimento para los compuestos ejemplares de la invención se presentan en la Figura 1.

3. Estabilidad metabólica

20 Para evaluar preliminarmente la estabilidad metabólica en el hígado, se realizó un ensayo de estabilidad metabólica comparativa para un grupo de compuestos representativos estructuralmente diversificados de la invención y estructuralmente cercanos al compuesto ejemplar más activo del documento WO2013003298.

25 Los compuestos ensayados se incubaron por triplicado con fracción microsomal de hígado de rata a 37 °C en presencia de cofactores metabólicos de fase I (NADP, G6P, G6P deshidrogenasa, MgCl₂) necesarios para las transformaciones metabólicas. La concentración de un compuesto no metabolizado ensayado en la mezcla de reacción se midió usando el método LC/MS en 4 puntos de tiempo: después de 0, 20, 40 y 60 minutos de incubación. El AUC de los compuestos en esos puntos de tiempo se comparó con el AUC en el punto 0 para obtener el % de pérdida del compuesto parental. Los datos obtenidos se usaron para calcular la depuración interna (Cl (int)) y la semivida (T_{1/2}). La actividad metabólica de los microsomas se evaluó midiendo la estabilidad de dos patrones con baja y alta estabilidad metabólica, propranolol y donepezilo, respectivamente. Los resultados (T_{1/2} y Cl (int)) para los compuestos seleccionados de la invención se muestran en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Compuesto	Estructura	T _{1/2}	Cl(int)
		min	ul/min/mg
Ej. 4		62,78	36,79
Ej. 56		66,25	34,87
Ej. 1 del documento WO2013003298		33,54	68,86

Los valores tanto de la depuración interna como de la semivida de los compuestos presentados muestran que los compuestos de la invención tienen una estabilidad metabólica casi dos veces mayor en comparación con el Ejemplo n.º 1 del documento WO2013003298.

4. Ensayo de hiperlocomoción inducida por fenciclidina (PCP) en ratas

Se realizó un ensayo de hiperlocomoción inducida por PCP en las ratas macho Sprague-Dawley (Charles River, Alemania) que pesaban ~250 g a la llegada. Los animales se alojaron en las jaulas de laboratorio estándar, en condiciones controladas de A/C de colonias estándar: temperatura ambiente 21 ± 2 °C, humedad (40-50%), ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luces encendidas: 06:00) con acceso a voluntad a comida y agua. Se dejó que las ratas se aclimataran durante al menos 7 días antes del inicio del procedimiento experimental. Durante esa semana, los animales fueron manipulados al menos 3 veces.

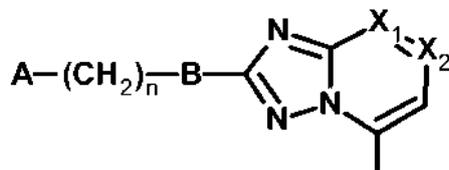
1 hora antes del inicio del experimento, las ratas se transfirieron a la sala experimental para la aclimatación. Los compuestos ensayados se administraron p.o. en el volumen de 1 ml/kg 30 minutos antes de colocar los animales individualmente en las pistas automáticas durante 60 minutos de medición espontánea de la actividad locomotora. Tras ello, a las ratas se les inyectó s.c. PCP a una dosis de 5 mg/kg y luego se midieron las actividades locomotoras inducidas por PCP durante los siguientes 150 minutos.

Se midieron automáticamente la actividad locomotriz inducida por PCP y espontánea en pistas automáticas Opto-Varimex-4 (Columbus Instruments, Ohio, EE. UU.) ubicadas en cajas ventiladas y atenuadas al sonido.

Los resultados para los compuestos seleccionados de la invención se presentan en la Figura 2. Los compuestos de la invención pudieron disminuir la hiperlocomoción inducida por PCP de una manera dependiente de la dosis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

5

en la que:

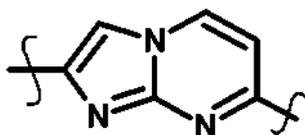
uno de X_1 y X_2 representa N, y el otro de X_1 y X_2 representa $-C(CH_3)$;

10

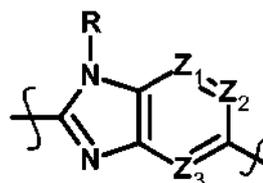
A representa un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido de 5, 6 o 10 miembros, siendo el sustituyente de dicho arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C4, CN, y -O-alquilo C1-C4;

B se selecciona del grupo que consiste en los restos B1 y B2:

15



B1



B2

R representa H o alquilo C1-C3;

20

uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa $-CR^1-$, y los otros de Z_1 , Z_2 y Z_3 representan $-CH-$; o

uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa N, uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa $-CH-$, y uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 representa $-CR^1-$;

R^1 representa H, un átomo de halógeno, CN, o heterocicloalquilo;

25

n es 0 o 1;

y sales de adición de ácidos del mismo.

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X_1 representa N y X_2 representa $-C(CH_3)$.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X_1 representa $-C(CH_3)$ y X_2 representa N.

35

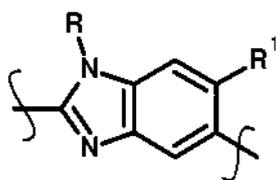
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B representa el resto B1.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B representa el resto B2.

40

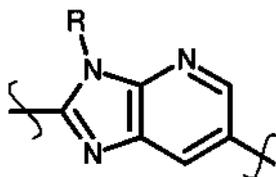
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R representa H.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que B2 representa el resto B21



B21.

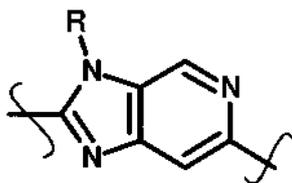
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B2 representa el resto B22



B22.

5

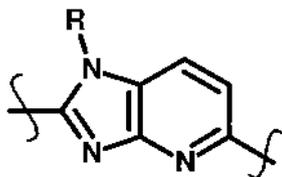
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B2 representa el resto B23



B23.

10

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B2 representa el resto B24



B24.

15 12. Composición farmacéutica que comprende como principio activo el compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.

20

14. El compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para tratar enfermedades y trastornos psicóticos, neurológicos y de las funciones cognitivas en un mamífero, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

25

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastornos de delirio, trastornos del movimiento, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno de la función cognitiva.

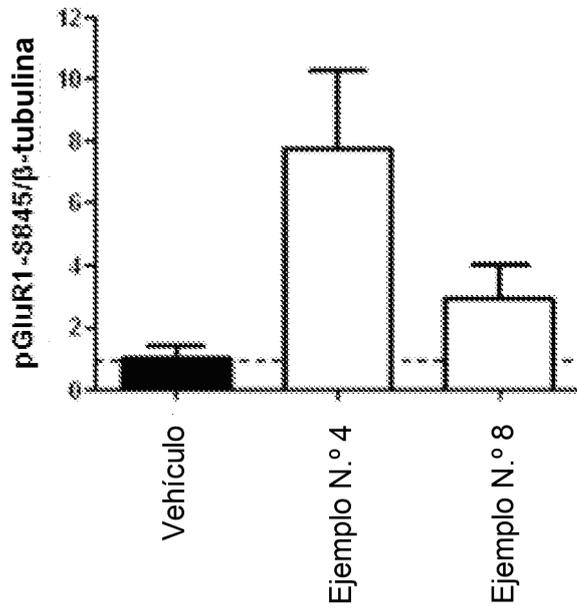
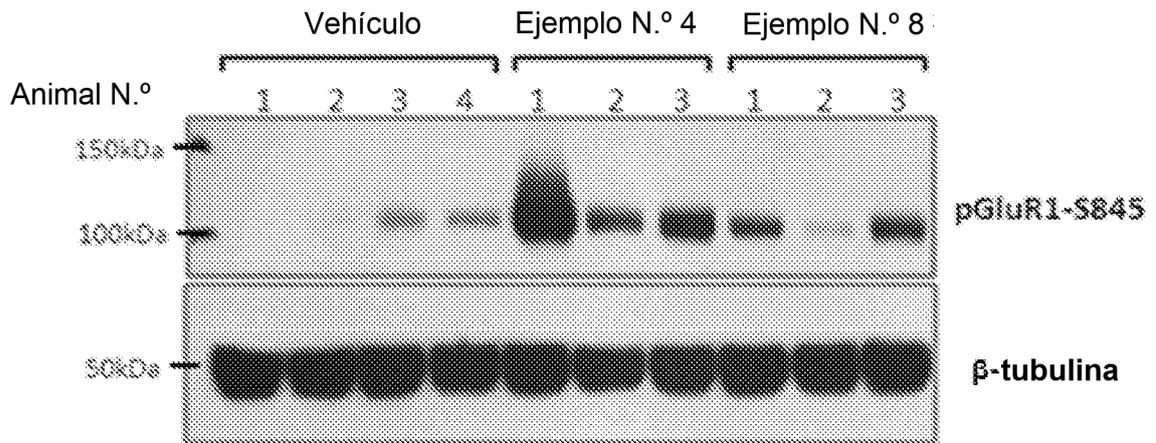


Fig. 1

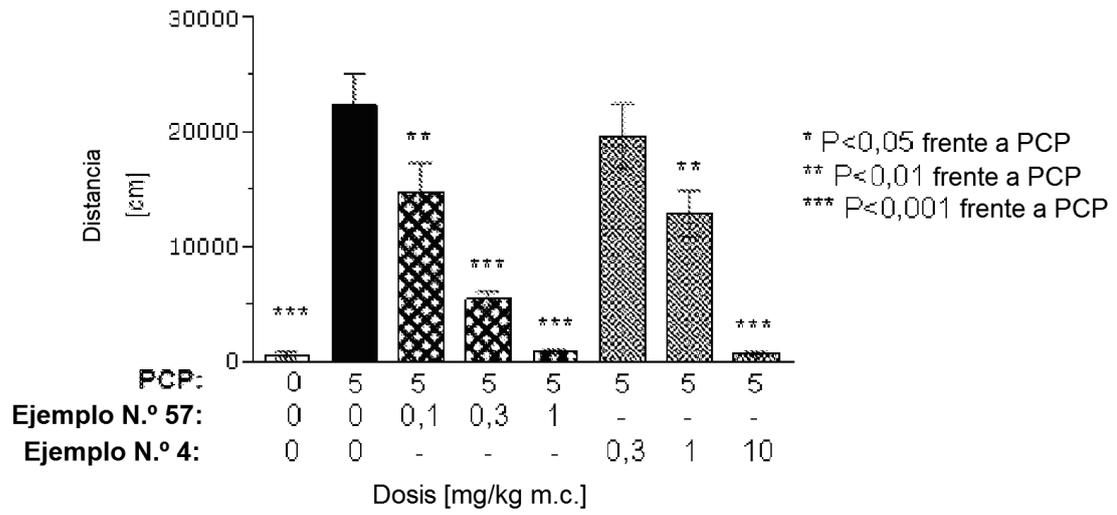


Fig. 2