

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0712132-6 A2**

(22) Data de Depósito: 29/05/2007
(43) Data da Publicação: 17/01/2012
(RPI 2141)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/14
A61K 31/4985
A61P 25/18

(54) Título: PIRIDO[3,2-E] PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS

(30) Prioridade Unionista: 30/05/2006 US 60/809,242

(73) Titular(es): Elbion GMBH

(72) Inventor(es): Barbara Langen, Chris Rundfeldt, Hans Stange, Norbert Höfgen, Rudolf Schindler, Thomas Pfeifer, Ute Egerland

(74) Procurador(es): Dannemann , Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007004748 de 29/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/137820 de 06/12/2007

(57) Resumo: PIRIDO[3,2-e] PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS. A invenção refere-se a pirido[3,2-e]pirazinas, a processos para a preparação das mesmas, a preparações farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso farmacêutico destes compostos, que são inibidores da fosfodiesterase 10, como compostos ativos para o tratamento de doenças de mamíferos incluindo um ser humano que pode ser influenciado através do uso dos compostos de acordo com a invenção para inibir a atividade da fosfodiesterase 10 no sistema nervoso central. Mais particularmente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, por exemplo, psicose e distúrbios que compreendem déficits cognitivos como sintomas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PIRIDO[3,2-e]PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS**".

Descrição

5 A invenção refere-se a pirido[3,2-e]pirazinas, a processos para a preparação das mesmas, a preparações farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso farmacêutico destes compostos, que são inibidores da fosfodiesterase 10, como compostos ativos para o tratamento de doenças de mamíferos incluindo um ser humano que podem ser influenciadas através da utilização dos compostos de acordo com a invenção para inibir a atividade da fosfodiesterase 10 no sistema nervoso central. Mais particularmente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, por exemplo, psicose e distúrbios que compreendem déficits cognitivos como sintomas.

15 Antecedentes

Os distúrbios psicóticos, especialmente a esquizofrenia, são distúrbios mentais graves que prejudicam extremamente a vida diária. Os sintomas de psicose podem ser divididos em duas frações. Na fase aguda, predominam alucinações e ilusões que são chamadas de os sintomas positivos. Quando a fase agitada diminui, os assim chamados sintomas negativos ficam óbvios. Estes incluem déficits cognitivos, fobia social, redução do estado de alerta, indiferença e déficits no aprendizado verbal e na memória, na fluência verbal e na função motora.

Embora vários agentes antipsicóticos já estejam disponíveis, a presente terapia de psicose não é satisfatória. Os agentes antipsicóticos clássicos, tal como haloperidol, com uma alta afinidade pelo receptor de dopamina D2, exibem efeitos colaterais extremos, tais como sintomas extrapiramidais (=EPS) e não melhoram os sintomas negativos da esquizofrenia de forma que não possibilitam que o paciente retorne à vida diária.

30 A clozapina que surgiu como um agente terapêutico comercial que melhora os sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia e desprovido de EPS exhibe a agranulocitose como um efeito colateral letal poten-

cial principal (Capuano e outros, 2002). Além disso, há ainda uma grande quantidade de casos resistentes à terapia (Lindenmayer e outros, 2002).

Em conclusão, há ainda uma necessidade do desenvolvimento de novos agentes antipsicóticos que melhoram os sintomas positivos, negativos e cognitivos da psicose e que possuem um perfil melhor de efeitos colaterais.

O patomecanismo exato da psicose ainda não é conhecido. Foi mostrada uma disfunção de vários sistemas neurotransmissores. Os dois sistemas neurotransmissores principais que estão envolvidos são o sistema dopaminérgico e o glutamatérgico:

Assim, os sintomas psicóticos agudos podem ser estimulados por fármacos dopaminérgicos (Capuano e outros, 2002) e os agentes antipsicóticos clássicos, como haloperidol, possuem uma alta afinidade pelo receptor de dopamina D2 (Nyberg e outros, 2002). Modelos de animais baseados em uma hiperatividade do sistema neurotransmissor dopaminérgico (hiperatividade à anfetamina, comportamento de escalada induzido pela apomorfina) são utilizados para imitar os sintomas positivos da esquizofrenia.

Ainda, há uma evidência crescente de que o sistema neurotransmissor glutamatérgico desempenha uma função importante no desenvolvimento da esquizofrenia (Millan, 2005). Assim, os antagonistas de NMDA como fenciclidina e cetamina são capazes de estimular sintomas esquizofrênicos em seres humanos e roedores (Abi-Saab e outros, 1998; Lahti e outros, 2001). A administração aguda de fenciclidina e MK-801 induz a hiperatividade, estereotipias e ataxia em ratos imitando os sintomas psicóticos. Além disso, em contraste aos modelos dopaminérgicos, os modelos de animais de psicose com base nos antagonistas de NMDA não somente imitam os sintomas positivos, mas também os sintomas negativos e cognitivos da psicose (Abi-Saab e outros, 1998; Jentsch e Roth, 1999). Assim, os antagonistas de NMDA, adicionalmente induzem déficits cognitivos e déficits de interação social.

Onze famílias de fosfodiesterases foram identificadas em mamíferos até agora (Essayan, 2001). A função de PDEs na cascata de sinaliza-

ção celular é de inativar os nucleotídeos cíclicos cAMP e/ou cGMP (Soderling e Beavo, 2000). Uma vez que cAMP e cGMP são mensageiros secundários importantes na cascata de sinalização de receptores PDEs acoplados à proteína G, estão envolvidos em uma faixa ampla de mecanismos fisiológicos que desempenham uma função na homeostase do organismo.

As famílias de PDE diferem em sua especificidade ao substrato em relação aos nucleotídeos cíclicos, em seu mecanismo de regulação e em sua sensibilidade a inibidores. Além disso, ficam diferencialmente localizadas no organismo, entre as células de um órgão ou até mesmo dentro das células. Estas diferenças levam a um envolvimento diferenciado das famílias de PDE nas várias funções fisiológicas.

A PDE10A é primariamente expressa no cérebro e ali no núcleo acumbente e no putâmen caudado. As áreas com expressão moderada são o tálamo, o hipocampo, o córtex frontal e o tubérculo olfatório (Menniti e outros, 2001). Todas estas áreas do cérebro são descritas como participando do patomecanismo da esquizofrenia (Lapiz e outros 2003) de forma que a localização da enzima indica uma função predominante no patomecanismo da psicose.

No estriado, a PDE10A é predominantemente encontrada nos neurônios espinhosos médios e está primariamente associada com as membranas pós-sinápticas destes neurônios (Xie e outros, 2006). Através desta localização a PDE10A pode ter uma influência importante sobre a cascata de sinalização induzida pela entrada dopaminérgica e glutamatérgica nos neurônios espinhosos médios dois sistemas neurotransmissores desempenhando uma função predominante no patomecanismo da psicose.

A fosfodiesterase (PDE) 10A, em particular, hidrolisa tanto cAMP quanto cGMP possuindo uma afinidade maior por cAMP ($K_m = 0,05 \mu M$) que por cGMP ($K_M = 3 \mu M$) (Soderling e outros, 1999).

Os pacientes psicóticos mostraram ter uma disfunção dos níveis de cGMP e cAMP e seus substratos a jusante (Kaiya, 1992; Muly, 2002; Garver e outros, 1982). Adicionalmente, o tratamento com haloperidol foi associado com maiores níveis de cAMP e cGMP em ratos e pacientes, respectivamente.

te (Leveque e outros, 2000; Gattaz e outros, 1984). Uma vez que a PDE10 hidrolisa tanto cAMP quanto cGMP (Kotera e outros, 1999) uma inibição de PDE10A também induziria um aumento de cAMP e cGMP e assim possuiriam um efeito similar sobre os níveis de nucleotídeos cíclicos como o haloperidol.

O potencial antipsicótico de inibidores de PDE10A é adicionalmente sustentado por estudos de Kostowski e outros (1976) que mostraram que a papaverina, um inibidor de PDE10A seletivo moderado, reduz estereotipias induzidas pela apomorfina em ratos, um modelo de animal de psicose e aumenta a catalepsia induzida por haloperidol em ratos, enquanto reduz concorrentemente a concentração de dopamina no cérebro do rato. Atividades que também são observadas com agentes antipsicóticos clássicos. Isto é adicionalmente sustentado por uma aplicação ao paciente que estabelece a papaverina como um inibidor de PDE10A para o tratamento da psicose (Pedido de Patente U.S. Nº 2003/0032579).

Em adição aos agentes antipsicóticos clássicos que melhoram principalmente os sintomas positivos da psicose, a PDE10A também carrega o potencial de melhorar os sintomas negativos e cognitivos da psicose.

Enfocando a entrada dopaminérgica nos neurônios espinhosos médios, os inibidores de PDE10A através da regulação para mais dos níveis de cAMP e cGMP atuam como agonistas D1 e antagonistas D2 porque a ativação do receptor D1 de dopamina acoplado à proteína Gs aumenta o cAMP intracelular, enquanto que a ativação do receptor D2 de dopamina acoplado à proteína Gi diminui os níveis de cAMP intracelulares através da inibição da atividade da adenilil ciclase (Mutschler e outros, 2001).

Os níveis de cAMP intracelular elevados mediados pela sinalização do receptor D1 parece modular uma série de processos neuronais responsáveis pela memória de trabalho no córtex pré-frontal (Sawaguchi, 2000) e é relatado que a ativação do receptor D1 pode melhorar os déficits de memória de trabalho em pacientes esquizofrênicos (Castner e outros, 2000). Assim, parece provável que um aumento adicional desta via também poderia melhorar os sintomas cognitivos da esquizofrenia.

Uma indicação adicional de um efeito da inibição de PDE10A sobre os sintomas negativos da psicose é fornecida por Rodefer e outros (2005) que poderiam mostrar que a papaverina reverte os déficits de desvio de atenção induzidos pela administração subcrônica de fenciclidina, um antagonista de NMDA, em ratos. Os déficits de atenção incluindo uma deficiência de desvio de atenção a novos estímulos pertencem aos sintomas negativos da esquizofrenia. No estudo os déficits de atenção foram induzidos através da administração de fenciclidina durante 7 dias seguida por um período de eliminação. O inibidor de PDE10A papaverina era capaz de reverter os déficits duradouros induzidos pelo tratamento subcrônico.

As imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas, sua síntese e alguns usos médicos são bem descritos em patentes e na literatura.

Os pedidos de patentes EP 0 400 583 e US 5.055.465 do Berlex Laboratories, Inc. divulgam um grupo de imidazoquinoxalinonas, seus análogos aza e um processo para a preparação dos mesmos. Foi observado que estes compostos possuem efeitos inodilatadores, vasodilatadores e venodilatadores. A atividade terapêutica se baseia na inibição da fosfodiesterase 3 (PDE3).

O EP 0 736 532 divulga pirido[3,2-e]pirazinonas e um processo para a preparação das mesmas. Estes compostos são descritos como possuindo propriedades antiasmáticas e antialérgicas. Os exemplos desta invenção são inibidores de PDE4 e de PDE5.

O WO 00/43392 divulga o uso de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas que são inibidores de PDE3 e de PDE5 para a terapia de disfunção erétil, falência cardíaca, hipertonia pulmonar e doenças vasculares que são acompanhadas por suprimento sanguíneo insuficiente.

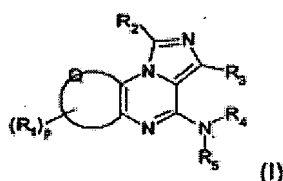
Um outro grupo de pirido[3,2-e]pirazinonas, divulgado no WO 01/68097 é constituído de inibidores de PDE5 e pode ser utilizado para o tratamento de disfunção erétil.

Métodos adicionais para a preparação de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas são descritos também por D. Norris e outros (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

O WO 92/22552 refere-se a imidazo[1,5-a]quinoxalinas que são geralmente substituídas na posição 3 por um grupo de ácido carboxílico e derivados do mesmo. Estes compostos são descritos como sendo úteis como agentes ansiolíticos e sedativos/hipnóticos.

5 Em contraste, apenas um número limitado de imidazo[1,5-a] piri-do[3,2-e]pirazinas e uso médico das mesmas já estão publicados.

O WO 99/45009 descreve um grupo de imidazopirazinas da fórmula (I)



10 Parte da definição de Q é que forma um anel heterocíclico de 6 membros que inclui piridina. Embora R₁, R₂ e R₃ estejam representando uma grande variedade de substituintes, a definição do grupo –NR₄R₅ tem importância especial.

R₄ e R₅ são cada um independentemente hidrogênio, R₆ ou –C(O)R₆ ou o grupo NR₄R₅ todo forma um anel saturado ou insaturado de 3 até 15 8 membros.

R₆ é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, cicloalquenilalquila, arila, aralquila, heterociclo ou heterocicloalquila, dos quais cada um é não-substituído ou substituído.

20 Estes compostos são descritos como sendo inibidores de proteína tirosina quinases utilizadas no tratamento de distúrbios associados com proteína tirosina quinases tais como distúrbios imunológicos.

De forma interessante, para todos os exemplos listados na reivindicação 9 a estrutura do grupo NR₄R₅ é limitada de uma maneira que um de R₄ e R₅ é hidrogênio e para o outro um R₆ é fenila (não-substituído ou 25 substituído).

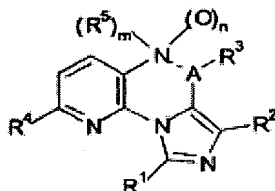
Esta seleção estrutural do grupo NR₄R₅ está alinhada com dados de SAR publicados provenientes da mesma companhia (P. Chen e outros, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 1361-1364 e P. Chen e outros, Bi-

oorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 3153-3156).

Sumário da Invenção

Esta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) e a sais, solvatos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

5 Compostos da fórmula (II)



em que a ligação entre A e N é uma ligação simples ou uma ligação dupla, A é C quando a ligação for uma ligação dupla e CH quando a ligação for uma ligação simples,

m é 0 ou 1,

10 n é 0 ou 1,

em que R¹ e R² são independentemente selecionados de H, um radical cíclico,

C₁₋₈ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,

15 C₂₋₈ alquenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,

20 C₂₋₈ alquinila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃-alquila e/ou um radical cíclico, um sistema de anel carboxílico saturado, monoinsaturado ou poliinsaturado com 3 até 8 átomos, por exemplo, fenila ou um sistema de anel heterocíclico com 5 até 15 átomos de anel contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de N incluindo N-óxido,

O e S, cada um opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico e

R³ é selecionado de

25 H,

um radical cíclico,

N₃,

- CN,
 R^6 , OR^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 ,
 $NH(CO)OR^6$, $N((CO)OR^6)_2$, $NR^6((CO)OR^6)$,
 $NH-(C=O)-NH_2$, $NR^6-(C=O)-NH_2$,
 5 $NH-(C=O)-NHR^6$, $NR^6-(C=O)-NHR^6$,
 $NH-SO_2R^6$, $N(SO_2R^6)_2$ e $NR^6(SO_2R^6)$,
 em que R^6 é em cada caso independentemente, um radical cíclico,
 C_{1-8} alquila, C_{3-8} ciclo(hetero)alquila,
 C_{2-8} alquenila, C_{3-8} ciclo(hetero)alquenila, ou C_{2-8} alquinila cada
 10 um opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou O- C_{1-3} alqui-
 la e/ou um radical cíclico,
 R^7 , OR^7 , SR^7 , $NHSO_2R^7$, $N(SO_2R^7)_2$ ou $N(R^8)SO_2R^7$, em que R^7
 é arila, heteroarila, aril- C_{1-5} alquila, heteroaril- C_{1-5} alquila, em que arila é feni-
 la ou naftila, heteroarila é um sistema de anel heterocíclico aromático de 5
 15 até 15 átomos de anel contendo pelo menos um átomo selecionado de N
 incluindo N-óxido, S e O e em que arila e heteroarila são opcionalmente mo-
 no- ou polissubstituídos por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino,
 nitro, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,
 R^8 é C_{1-5} alquila, opcionalmente mono ou polissubstituído por
 20 halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,
 R^4 é selecionado de
 H,
 halo,
 um radical cíclico,
 25 R^9
 OH ou OR^9 ,
 $NH(C=O)-C_{1-3}$ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído
 por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico ou
 NH_2 , NHR^9 ou NR^9R^{10} ,
 30 em que R^9 e R^{10} são independentemente selecionados de
 - um radical cíclico,
 - C_{1-6} alquila ou C_{3-6} ciclo(hetero)alquila, opcionalmente mono-

ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,

- aril-C₁₋₅-alquila em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico ou

- 5 - NR⁹R¹⁰ juntos formam um anel de cinco, seis ou sete membros saturado ou insaturado que pode conter até 3 heteroátomos, preferencialmente N incluindo N-óxido, S e/ou O, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou aril-C₁₋₅-alquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,

e R⁵ é selecionado de

H,

- 15 C₁₋₅ alquila, C₃₋₆ cicloalquila ou (CO)-C₁₋₅ alquila, opcionalmente mono ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico ou sais e derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

O termo "halo" refere-se a fluoro, cloro, bromo ou iodo.

- 20 Os termos "alquila", "alquenila" e "alquinila" referem-se a radicais retos ou ramificados com até 8 átomos de carbono preferencialmente até 6 átomos de carbono e mais preferencialmente até 5 átomos de carbono tais como metila, etila, vinila, etinila, propila, alila, propinila, butila, butenila, butinila etc. que podem ser opcionalmente substituídos como indicado anteriormente.

- 25 Os termos "ciclo(hetero)alquila" e "ciclo(hetero)alquienila" referem-se a radicais cíclicos, que podem opcionalmente conter um ou mais heteroátomos selecionados de N incluindo N-óxido, O e S, que podem ser opcionalmente substituídos como indicado anteriormente.

- 30 O termo "radical cíclico" refere-se a carbociclos ou carboheterociclos saturados, insaturados ou aromáticos, opcionalmente mono- ou polissubstituídos por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico. O radical cíclico contém preferencialmente 3 até 20, em particular 4 até 10 átomos de C. Os carbohe-

terociclos podem conter 1 até 6, em particular 1 até 3 heteroátomos, preferencialmente selecionados de O, N, S e/ou P. O radical cíclico pode estar ligado através de um átomo de C ou opcionalmente através de um grupo N, O, S, SO ou SO₂. Um exemplo para um radical cíclico é fenila.

5 Uma modalidade preferida desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que a ligação entre A e N é uma ligação dupla.

 Uma outra modalidade preferida desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que m e n são ambos 0.

10 Uma modalidade preferida adicional desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R¹ é selecionado de

H,

C₁₋₄ alquila, particularmente C₂₋₄ alquila opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico ou

15 fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico.

 É especialmente preferido C₂₋₄-alquila, por exemplo, propila tal como n-propila ou i-propila ou fenila, opcionalmente substituído.

20 Uma modalidade preferida adicional desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R² é

H ou

C₁₋₄ alquila, particularmente metila, opcionalmente substituído, por exemplo, substituído por halo. É especialmente preferido hidrogênio, um grupo metila ou um grupo trifluorometila.

25 Uma modalidade preferida adicional desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R³ é H, CN ou C₁₋₃ alquila, por exemplo, metila.

30 Uma modalidade preferida adicional desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R³ é NH-(C=O)OR⁶, particularmente NH-(C=O)-OC₁₋₅ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído como indicado anteriormente.

 Uma modalidade preferida adicional desta invenção refere-se a

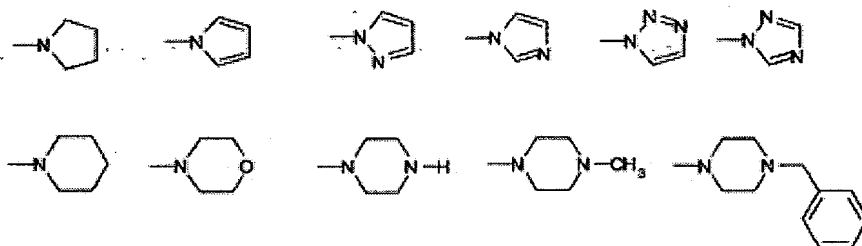
compostos da fórmula (II) em que R^3 é NH-SO_2R^6 , particularmente $\text{NH-SO}_2\text{-C}_{1-5}$ alquila, opcionalmente mono ou polissubstituído como indicado anteriormente.

5 Uma modalidade preferida adicional desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R^4 é selecionado de

H, C_{1-3} alquila, O-C_{1-3} alquila, NH_2 , NHC_{1-3} alquila, em que alquila é opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico ou

10 NH(C=O)-C_{1-3} alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico ou ciclopropila, ciclobutila, tetrahidropirrolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, C_{1-5} alquila e/ou O-C_{1-3} alquila ou aril- C_{1-5} -alquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, a-

15 mino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila, O-C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico, por exemplo,



Uma modalidade especialmente preferida adicional desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II), em que R^4 é H, C_{1-3} alquila ou O-C_{1-3} alquila, particularmente H ou OCH_3 .

20 Os exemplos de compostos específicos da fórmula (II) são os seguintes:

4,8-dimetóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4,8-dimetóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina 4,8-dimetóxi-1-etil-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

25 4,8-dimetóxi-1,3-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4,8-dimetóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

- 1-etil-4-isopropilóxi-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-propilóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-ciclopentilóxi-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-isopropilóxi-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 5 8-metóxi-1,3-dimetil-4-(2,3,6-trifluorobenzilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 4-(2,4-diclorobenzilóxi)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pi-razina
- 4-(2-cloro-6-fluorobenzilóxi)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
- 10 pirazina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(2,3,6-trifluorobenzilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(2,4,6-trimetilbenzilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 15 4-(2-cloro-6-fluorobenzilóxi)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina
- 4-(2,6-difluorobenzilóxi)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(2-feniletilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 20 8-metóxi-3-metil-4-(2-feniletilóxi)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-1,3-dimetil-4-(2-feniletilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-(2-feniletilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-(3-fenilpropilóxi)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(3-fenilpropilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 25 1,3-dimetil-8-metóxi-4-(3-fenilpropilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metilóxi]-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-metiltio-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 30 1,3-dimetil-8-metóxi-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-ciano-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

- 4-ciano-8-metóxi-3-metil-1-etil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-azido-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfinil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 5 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfinil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-etil-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 10 cloridrato de 3,4-dimetil-8-metóxi-i-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-etil-3,4-dimetil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1,3,4-trimetil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-pentil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 15 1-ciclohexil-3,4-dimetil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-1-hexil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-fenetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 dicloridrato de 3,4-dimetil-8-metóxi-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 20 3,4-dimetil-8-metóxi-1-(2-clorofenil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-(4-fluorofenil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-propil-3,4,8-trimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina 1-propil-3,4-dimetil-
 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-propil-4,8-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 25 8-difluorometóxi-3,4-dimetil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-(piperidin-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
 pirazina
 3,4-dimetil-8-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido
 30 [3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-(2-propil-4-metil-imidazol-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]
 pirido[3,2-e]pirazina

- 4-difluorometóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina-8-ol
 8-metóxi-3-metil-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-4-metoxycarbonilamino-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
 5 e]pirazina
 4-etoxycarbonilamino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
 pirazina
 4-(N,N-bis-metoxycarbonil)-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]
 pirido[3,2-e]pirazina
 10 8-metóxi-4-(metoxycarbonil-metil-amino)-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido
 [3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-(3-metil-ureído)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
 e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-ureído-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 15 8-metóxi-3-metil-4-(3-isopropil-ureído)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
 pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pi-
 razina
 4-(N,N-bis-metilsulfonil)-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido
 20 [3,2-e]pirazina
 4-etilsulfonilamino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-trifluorometilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido
 [3,2-e]pirazina
 25 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-propilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
 pirazina
 4-isopropilsulfonilamino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
 pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-(4-metilfenilsulfonilamino)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido
 30 [3,2-e]pirazina
 4-[N,N-bis-(4-metilfenilsulfonil)-amino]-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]
 pirido[3,2-e]pirazina

8-metóxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

1-hexil-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

5 8-metóxi-3-metil-1-fenetil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

8-metóxi-3-metil-1-fenil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

1-(2-clorofenil)-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

1-(4-fluorofenil)-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido

10 [3,2-e]pirazina

3-metil-8-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-1-propil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

bromidrato de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-8-ol

15 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-8-ol

8-difluorometóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

8-ciclopropilmetóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

20 3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

8-metóxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

cloridrato de 8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

25 1-etil-8-metóxi-3-metil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

3,5-dimetil-8-metóxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

5-acetil-8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e derivados dos mesmos.

30 Especialmente preferido, o composto da fórmula (II) é selecionado de 3,4-dimetil-8-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina e sais farmaceuticamente aceitáveis e derivados dos mesmos.

A invenção refere-se ainda a sais, solvatos e derivados fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com fórmula (II). Os derivados dos compostos de acordo com fórmula (II) são, por exemplo, amidas, ésteres e éteres. Ainda, o termo "derivado" abrange ainda pró-fármacos e metabólitos dos compostos da fórmula (II).

Os sais fisiologicamente aceitáveis podem ser obtidos através da neutralização das bases com ácidos inorgânicos ou orgânicos ou através da neutralização dos ácidos com bases inorgânicas ou orgânicas. Os exemplos de ácidos inorgânicos adequados são ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido bromídrico, enquanto que os exemplos de ácidos orgânicos adequados são ácido carboxílico, sulfo ácido ou ácido sulfônico, tais como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido malônico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tânico, ácido succínico, ácido algínico, ácido benzóico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido salicílico, ácido 3-aminossalicílico, ácido ascórbico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, ácido glucônico, aminoácidos, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-metilbenzenossulfônico ou ácido naftaleno-2-sulfônico. Os exemplos de bases inorgânicas adequadas são hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e amônia, enquanto que os exemplos de bases orgânicas adequadas são aminas, preferencialmente, entretanto, aminas terciárias, tais como trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, quinolina, isoquinolina, α -picolina, β -picolina, γ -picolina, quinaldina e pirimidina.

Em adição, os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com fórmula (II) podem ser obtidos através da conversão dos derivados que possuem grupos amino terciários nos sais de amônio quaternário correspondente de uma maneira conhecida *per se* utilizando agentes de quaternização. Os exemplos de agentes de quaternização adequados são halogenetos de alquila, tais como iodeto de metila, brometo de etila e cloreto de n-propila e ainda halogenetos de arilalquila, tal como cloreto de benzila

ou brometo de 2-feniletila.

Além disso, no caso dos compostos da fórmula (II) que contêm um átomo de carbono assimétrico, a invenção refere-se à forma D, à forma L e a misturas D,L e ainda, quando mais de um átomo de carbono assimétrico estiver presente, às formas diastereoisoméricas. Tais compostos da fórmula (II) que contêm átomos de carbono assimétricos e que, como uma regra, se acumulam na forma de racematos, podem ser separados em isômeros opticamente ativos de uma maneira conhecida, por exemplo, utilizando um ácido opticamente ativo. Entretanto, é também possível utilizar uma substância de partida opticamente ativa partindo do início, com um composto opticamente ativo ou diastereoisomérico correspondente sendo então obtido na forma do produto final.

Foi observado que os compostos de acordo com a invenção possuem propriedades farmacologicamente importantes que podem ser utilizados de forma terapêutica. Os compostos de acordo com fórmula (II) podem ser utilizados isoladamente, em combinação com cada outro ou em combinação com outros compostos ativos. Os compostos de acordo com a invenção são inibidores da fosfodiesterase 10. É, portanto, uma parte do assunto de objetivo desta invenção que os compostos de acordo com fórmula (II) e seus sais e ainda preparações farmacêuticas que compreendem estes compostos ou seus sais, podem ser utilizados para o tratamento ou para a prevenção de distúrbios associados com, acompanhados por e/ou abrangidos pela hiperatividade causada pela fosfodiesterase e/ou distúrbios em que a inibição da fosfodiesterase 10 tem valor.

De forma surpreendente, os compostos da fórmula (II) são potentes inibidores da enzima PDE10.

É uma modalidade desta invenção, que compostos da fórmula (II) incluindo seus sais, solvatos e pró-fármacos e ainda composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade de um composto da fórmula (II) ou um de seus sais, solvatos ou pró-fármacos eficientes na inibição de PDE10 pode ser utilizado para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central de mamíferos incluindo um ser humano.

Mais particularmente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos que incluem, mas não estão limitados a, (1) esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos; (2) distúrbios de humor [afetivos]; (3) distúrbios neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes incluindo distúrbios de ansiedade; (4) distúrbios alimentares; disfunção sexual compreendendo desejo sexual excessivo; (5) distúrbios de personalidade e de comportamento em adultos; (6) distúrbios primeiramente diagnosticados na infância e na adolescência; (7) retardo mental e (8) distúrbios de desenvolvimento psicológico; (9) distúrbios que compreendem o sintoma de deficiência cognitiva em um mamífero, incluindo um ser humano; (10) distúrbios de dissimulação.

(1) Os exemplos de esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, esquizofrenia contínua ou casual de tipos diferentes (por exemplo, distúrbios paranóicos, hebefrênicos, catatônicos, não diferenciados, residuais e esquizofreniformes); distúrbios esquizotípicos (tais como limítrofe, latente, pré-psicótico, prodromal, esquizofrenia pseudopsicopática pseudoneurótica e distúrbio de personalidade esquizotípico); distúrbios ilusórios persistentes; distúrbios psicóticos agudos, transitórios e persistentes; distúrbios ilusórios induzidos; distúrbios esquizoafetivos de tipo diferente (por exemplo, do tipo maníaco, depressivo ou misto); psicose puerperal e outra psicose e não orgânica não específica.

(2) Os exemplos de distúrbios de humor [afetivos] que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, episódios maníacos associados com distúrbio bipolar e episódios maníacos isolados, hipomania, mania com sintomas psicóticos; distúrbios afetivos bipolares (incluindo, por exemplo, distúrbios afetivos bipolares com episódios hipomaníacos e maníacos atuais com ou sem sintomas psicóticos); distúrbios depressivos, tal como um episódio isolado ou distúrbio depressivo maior recorrente, distúrbio depressivo com início pós-parto, distúrbios depressivos com sintomas psicóticos; distúrbios de humor persistentes [afetivos], tais como ciclotimia, distímia; distúrbio disfórico pré-menstrual.

(3) Os exemplos de distúrbios que pertencem aos distúrbios neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, distúrbios de ansiedade fóbica, por exemplo, agorafobia e fobia social primariamente, mas não exclusivamente relacionado com psicose; outros distúrbios de ansiedade tais como distúrbios do pânico e distúrbios de ansiedade gerais; distúrbio compulsivo obsessivo; reação a estresse grave e distúrbios de adaptação, tal como distúrbio pós-estresse traumático; distúrbios de dissociação e outros distúrbios neuróticos tal como a síndrome de despersonalização-desrealização.

(5) Os exemplos de distúrbios de personalidade e de comportamento em adultos que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, distúrbios de personalidade específicos do tipo paranóico, esquizóide, esquizotípico, anti-social, limítrofe, histriônico, narcisista, esquivo, dissocial, emocionalmente instável, anacástico, de ansiedade e dependente; distúrbios de personalidade mistos; distúrbios de hábito e impulso (tais como ticotilomania, piromania, agressão não adaptiva); distúrbios de preferência sexual.

(6) Os exemplos de distúrbios primeiramente diagnosticados na infância e na adolescência que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, distúrbios hipercinéticos, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade (AD/HD), distúrbios de conduta; distúrbios mistos de conduta e distúrbios emocionais; incontinência urinária não orgânica, encoprese não orgânica; distúrbio de movimento estereotipado; e outros distúrbios emocionais comportamentais especificados, tais como distúrbio de déficit de atenção sem hiperatividade, masturbação excessiva, roer unha; distúrbios de desenvolvimento psicológico particularmente distúrbio esquizóide da infância e distúrbios de desenvolvimento pervasivo tais como episódios psicóticos associados com a síndrome de Asperger.

(8) Os exemplos de distúrbios de desenvolvimento psicológico incluem, mas não estão limitados a distúrbios de desenvolvimento de fala e linguagem, distúrbios de desenvolvimento de habilidade de estudo, tal como

o distúrbio específico de habilidade para a aritmética, distúrbios de leitura e distúrbios de ortografia e outros distúrbios de aprendizado. Estes distúrbios são predominantemente diagnosticados na infância e na adolescência.

5 (9) A expressão "deficiência cognitiva" como utilizada aqui em "distúrbio que compreende com um sintoma a deficiência cognitiva" refere-se a um funcionamento subnormal ou a um funcionamento subótimo em um ou mais aspectos cognitivos tais como memória, intelecto, aprendizado e capacidade ou atenção lógica em um indivíduo particular em comparação com outros indivíduos dentro da mesma população.

10 (10) Os exemplos de distúrbios que compreendem como um sintoma de deficiência cognitiva que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, déficits cognitivos primariamente, mas não exclusivamente relacionados à psicose; danos na memória associados com a idade, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, 15 demência causada por vários enfartos, demência corporal de Lewis, derrame, demência frontotemporal, doença de Huntington com paralisia supranuclear progressiva e na doença causada pelo HIV, trauma cerebral e abuso de drogas; distúrbio cognitivo suave.

(11) Adicionalmente, a invenção refere-se a distúrbios de movimento com mau funcionamento de gânglios basais. Os exemplos de distúrbios de movimento com mau funcionamento de gânglios basais que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a subtipos diferentes de distonia, tais como distonias focais, distonias focais múltiplas ou segmentais, distonia de torção, discinesias hemisféricas, 25 generalizadas e tardias (induzidas por fármacos psicofarmacológicos), acatisias, discinesias tais como doença de Huntington, doença de Parkinson, doença corporal de Lewis, síndrome das pernas inquietas, PLMS.

(12) Além disso, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios mentais orgânicos incluindo sintomáticos, especialmente de distúrbios 30 ilusórios orgânicos (similares à esquizofrenia), psicose pré-senil ou senil associada com demência, de psicose na epilepsia e na doença de Parkinson e de outra psicose orgânica e sintomática; delírio; psicose causada por infec-

ção; distúrbios de personalidade e comportamentais causados por doença, danos e disfunção cerebral.

(13) A invenção refere-se ao tratamento de distúrbios mentais e comportamentais causados por compostos psicoativos, mais particularmente ao tratamento de distúrbios psicóticos e distúrbios psicóticos residuais e com início tardio induzidos por álcool, opióides, canabinóides, cocaína, alucinógenos, outros estimulantes, incluindo cafeína, solventes voláteis e outros compostos psicoativos.

(14) A invenção refere-se ainda a uma melhora geral de aprendizado e capacidades de memória em um mamífero, incluindo um ser humano.

Uma dose eficiente dos compostos de acordo com a invenção ou de sais dos mesmos, é utilizada, em adição a veículos, diluentes e/ou adjuvantes fisiologicamente aceitáveis para a produção de uma composição farmacêutica. A dose dos compostos ativos pode variar dependendo da via de administração, da idade e do peso do paciente, da natureza e da gravidade das doenças que serão tratadas e fatores similares. A dose diária pode ser fornecida na forma de uma dose única, que será administrada uma vez ou subdividida em duas ou mais doses diárias e é, como uma regra, de 0,001-2000 mg. É dada preferência particular à administração de doses diárias de 0,1-500 mg, por exemplo, 0,1-100 mg.

As formas de administração adequadas são preparações orais, parenterais, intravenosas, transdermais, tópicas, de inalação, intranasais e sublinguais. É dada preferência particular à utilização de preparações orais, parenterais, por exemplo, intravenosas ou intramusculares, intranasais, por exemplo, em pó seco ou sublinguais dos compostos de acordo com a invenção. As formas de preparações galênicas costumeiras, tais como comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas, pós que podem ser dispersos, granulados, soluções aquosas, soluções aquosas contendo álcool, suspensões aquosas ou oleosas, xaropes, sucos ou gotas, são utilizadas.

As formas medicinais sólidas podem compreender componentes inertes e substâncias carreadoras, tais como carbonato de cálcio, fosfato de

cálcio, fosfato de sódio, lactose, amido, manitol, alginatos, gelatina, goma guar, estearato de magnésio, estearato de alumínio, metil celulose, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, óleo de silicone, ácidos graxos de peso molecular superior, (tal como ácido esteárico), gelatina, ágar ágar ou gordu-
5 ras e óleos vegetais ou animais ou polímeros sólidos de alto peso molecular (tal como polietileno glicol); as preparações que são adequadas para administração oral podem compreender agentes aromatizantes e/ou agentes adoçantes adicionais, se desejado.

As formas medicinais líquidas podem ser esterilizadas e/ou,
10 quando apropriado, podem compreender substâncias auxiliares, tais como conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, agentes de penetração, emulsificantes, agentes de espalhamento, agentes de solubilização, sais, açúcares ou alcoóis de açúcares para a regulação da pressão osmótica ou para tamponamento e/ou reguladores de viscosidade.

15 Os exemplos de tais aditivos são tampões tartarato e citrato, etanol e agentes sequestrantes (tal como o ácido etilenodiaminatetraacético e seus sais não-tóxicos). Os polímeros de alto peso molecular, tais como óxidos de polietileno líquidos, celulosas microcristalinas, carboximetil celulosas, polivinilpirrolidonas, dextranos ou gelatina, são adequados para a regulação
20 da viscosidade. Os exemplos de substâncias veículos sólidas são amido, lactose, manitol, metil celulose, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos graxos de alto peso molecular (tal como ácido esteárico), gelatina, ágar ágar, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras animais e vegetais e polímeros sólidos de alto peso molecular, tal como polietileno glicol.

25 As suspensões oleosas para aplicações parenterais ou tópicas podem ser óleos vegetais sintéticos ou semi-sintéticos, tais como ésteres de ácidos graxos líquidos que possuem em cada caso de 8 até 22 átomos de C nas cadeias de ácidos graxos, por exemplo, ácido palmítico, ácido láurico, ácido tridecanóico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido
30 mirístico, ácido behênico, ácido pentadecanóico, ácido linoléico, ácido elaídico, ácido brasídico, ácido erúcico ou ácido oléico, que são esterificados com alcoóis monohídricos até trihídricos que possuem de 1 até 6 átomos de C, tal

como metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol ou seus isômeros, glicol ou glicerol. Os exemplos de tais ésteres de ácidos graxos são miglióis, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, estearato de isopropila, ácido PEG 6-cáprico, ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoóis graxos saturados, trioleatos de polioxietileno glicerol, oleato de etila, ésteres de ácidos graxos serosos, tal como a gordura da glândula da cauda de pato artificial, éster isopropílico de ácido graxo de coco, oleato de oleíla, oleato de decila, lactato de etila, ftalato de dibutila, adipato de diisopropila, ésteres de ácidos graxos de poliol disponíveis comercialmente, *inter alia*. Os óleos de silicone de viscosidade diferente ou os alcoóis graxos, tal como álcool isotridecílico, 2-octildodecanol, álcool cetilestearílico ou álcool oléico ou ácidos graxos, tal como ácido oléico, também são adequados. É, além disso, possível utilizar óleos vegetais, tal como óleo e mamona, óleo de amêndoa, azeite de oliva, óleo de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim ou óleo de soja.

Os solventes, os agentes de gelatinização e os agentes de solubilização adequados são água ou solventes miscíveis em água. Os exemplos de substâncias adequadas são alcoóis, tal como etanol ou álcool isopropílico, álcool benzílico, 2-octildodecanol, polietileno glicóis, ftalatos, adipatos, propileno glicol, glicerol, di- ou tripropileno glicol, ceras, metil cellosolve, cellosolve, ésteres, morfolinas, dioxano, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, tetrahydrofurano, ciclohexanona etc.

Os éteres de celulose que podem ser dissolvidos ou ser intumescidos em água ou em solventes orgânicos, tal como hidroxipropilmetil celulose, metil celulose ou etil celulose ou amidos solúveis, podem ser utilizados como agentes formadores de filmes.

As misturas de agentes de gelatinização e agentes formadores de filme também são perfeitamente possíveis. Neste caso, é feito uso, em particular, de macromoléculas iônicas tais como carboximetil celulose de sódio, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico e seus sais, amilopectina semiglicolato de sódio, ácido algínico ou alginato de propileno glicol como o sal de sódio, goma arábica, goma xantana, goma guar ou carragenina. Podem

ser utilizados os seguintes como auxiliares adicionais de formulação: glicerol, parafina de viscosidade diferente, trietanolamina, colágeno, alantoína e ácido novantisólico. O uso de tensoativos, emulsificantes ou agentes umectantes, por exemplo, de lauril sulfato de Na, sulfatos de éter de álcool graxo, di-Na-N-lauril- β -iminodipropionato, óleo de mamona polietoxilado ou monooleato de sorbitana, monoestearato de sorbitana, polissorbatos (por exemplo, Tween), álcool cetílico, lecitina, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietileno, éteres de alquilfenol poliglicol, cloreto de cetiltrimetilamônio ou sais de monoetanolamina do ácido ortofosfórico de éter mono-/dialquilpoliglicol também podem ser necessários para a formulação. Os estabilizantes, tais como montmorilonitas ou ácidos silícicos coloidais, para estabilizar emulsões ou prevenir a quebra de substâncias ativas tais como antioxidantes, por exemplo, tocoferóis ou butilhidroxianisol ou preservantes, tais como ésteres do ácido p-hidroxibenzóico, podem ser similarmente utilizados para a preparação das formulações desejadas.

As preparações para administração parenteral podem estar presentes em formas unitárias de doses separadas, tais como ampolas ou frascos. Preferencialmente, se faz uso de soluções do composto ativo, preferencialmente de solução aquosa e, em particular, soluções isotônicas e também suspensões. Estas formas de injeção podem ser tornadas disponíveis na forma de preparações prontas para uso ou podem ser preparadas apenas diretamente antes do uso, através da mistura do composto ativo, por exemplo, do liofilizado, quando apropriado, contendo outras substâncias carreadoras sólidas, com o solvente ou o agente de suspensão desejado.

As preparações intranasais podem estar presentes na forma de soluções aquosas ou oleosas ou na forma de suspensões aquosas ou oleosas. Também podem estar presentes na forma de liofilizados que são preparados antes do uso utilizando o solvente ou o agente de suspensão adequado.

As preparações que podem ser inaladas podem estar presentes na forma de pós, soluções ou suspensões. Preferencialmente, as preparações que podem ser inaladas estão na forma de pós, por exemplo, na forma

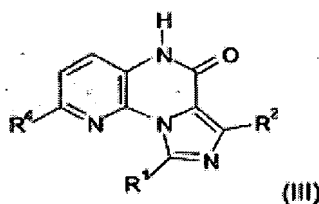
de uma mistura do ingrediente ativo com um auxiliador de formulação adequado tal como a lactose.

As preparações são produzidas, são tiradas alíquotas e são seladas sob as condições antimicrobianas e assépticas usuais.

5 Como indicado anteriormente, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de uma terapia de combinação com agentes ativos adicionais, por exemplo, compostos terapeuticamente ativos úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central. Estes compostos adicionais podem ser inibidores de PDE10 ou compostos que possuem uma
10 atividade que não se baseia na inibição de PDE10 tais como agentes moduladores do receptor D2 da dopamina ou agentes moduladores de NMDA.

Para uma terapia de combinação, os ingredientes ativos podem ser formulados na forma de composições que contêm vários ingredientes ativos em uma forma de dose única e/ou na forma de kits contendo ingredi-
15 entes ativos individuais em formas de doses separadas. Os ingredientes ativos utilizados na terapia de combinação podem ser co-administrados ou administrados separadamente.

A síntese dos compostos da fórmula (II) começa partindo de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas da fórmula (III):

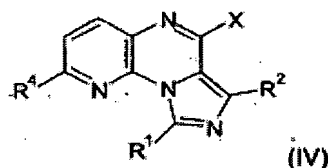


20 em que R¹, R² e R⁴ são como descrito anteriormente.

A preparação dos compostos da fórmula (III) é bem descrita, por exemplo, nos WO 00/43392, WO 01/68097 e também por D. Norris e outros (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

De acordo com procedimentos padronizados conhecidos partindo da literatura e já utilizados no WO 99/45009 os compostos da fórmula (III) são halogenados através do tratamento com reagentes de halogenação como POCl₃, PCl₃, PCl₅, SOCl₂, POBr₃, PBr₃ ou PBr₅, produzindo, por exemplo,
25

4-cloro ou 4-bromo-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinas da fórmula (IV),



em que X é Cl ou Br, particularmente Cl e R¹, R² e R⁴ são como definido anteriormente.

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R³ é selecionado de OR⁶, SR⁶, OR⁷ ou SR⁷ como descrito anteriormente, são preferencialmente preparados através do tratamento de um intermediário da fórmula (IV) com os alcoóis ou mercaptanos correspondentes HOR⁶, HOR⁷, HSR⁶ ou HSR⁷.

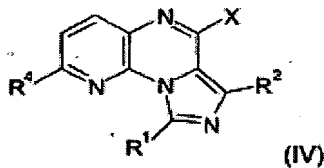
Exemplos:

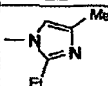
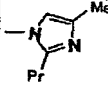
Intermediário A1: 4-cloro-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina 16 g de 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina-4-ona e 120 mL de POCl₃ são misturados e aquecidos até o refluxo durante 8 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente a mistura de reação é tratada com 1200 mL de gelo moído/água e agitada durante 1 hora. O produto é extraído com 2 x 300 mL de diclorometano. A camada orgânica coletada é lavada com 2 x 300 mL de água e seca com Na₂SO₄. O solvente é removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 14,5 g

p.f.: 121-123°C

Muitos outros intermediários A da fórmula (IV) podem ser preparados de acordo com este procedimento. Alguns exemplos são os seguintes:



Intermediário	X	R ¹	R ²	R ⁴	p.f. [°C]
A1	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	121-123
A2	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	148-150
A3	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	176-178
A4	-Cl	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	211-213
A5	-Cl	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-OCH ₃	115-117
A6	-Cl	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	110.5-113
A7	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-153
A8	-Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	130
A9	-Cl	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	240-242
A10	-Cl	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-OCH ₃	256-258
A11	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	117-120
A12	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	138-140
A13	-Cl	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	153-155
A14	-Cl	-CH(CH ₃) ₂	-H	-OCH ₃	162-164
A15	-Cl	-CH ₃	-H	-OCH ₃	225-228
A16	-Cl	-H	-H	-H	222-225
A17	-Cl	-H	-C ₆ H ₅	-OCH ₃	168-171
A18	-Cl	-H	-CH ₃	-OCH ₃	185-187
A19	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	99-101
A20	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	145-150
A21	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		
A22	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		283-285
A23	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		138-141
A24	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		134-136

Intermediário A 25: 4-cloro-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazin-8-ol

2 g de 4-cloro-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina) Intermediário A1) foram suspensos em 50 mL de diclorometano. A 0-5°C 3 mL de **bortribrometo** foram adicionados em gotas, seguidos por uma agitação durante 1 h a 0-5°C, uma agitação durante 4 h à temperatura ambiente e repouso durante a noite. A mistura de reação foi adicionada lentamente em uma solução de 10 g de carbonato de potássio em 100 mL de água. Após a agitação e pH>7 constante (adição de solução de carbonato de potássio a 10%) o precipitado foi extraído por filtração e lavado com água.

Rendimento: 1,87 g

10 p.f.: 227-234°C (EtOH)

Outros intermediários A da fórmula (IV) podem ser preparados de acordo com este procedimento. Os exemplos com X=Br foram obtidos com um período de 6 h de aquecimento até o refluxo. Alguns exemplos são

os seguintes:

Intermediário	X	R ¹	R ²	R ⁴	p.f. [°C]
A25	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OH	227-234
A26	-Br	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OH	> 360°C (x HBr)
A27	-Br	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OH	212-216

Intermediário A28: 4-cloro-8-difluorometóxi-3-metil-1-propil-imidazo
[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

5,51 g (0,02 mol) de 4-cloro-3-metil-1-propil-9H-imidazo[1,5-a]
5 pirido[3,2-e]pirazin-8-ol (Intermediário A25) e 2 g (0,05 mol) de hidróxido de
sódio foram dissolvidos em 20 mL de dimetilformamida. Após 10 min de agi-
tação 2,53 mL (0,03 mol) de ácido clorodifluoroacético foram adicionados em
gotas. A mistura foi aquecida 5 h à temperatura de banho de 150°C com agi-
tação. Após o resfriamento o produto foi extraído com acetato de etila (200
10 mL, 300 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x
100 mL), a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, extraída por filtração e
evaporada até a secura.

O resíduo obtido com 3 produtos alquilados foi separado através
de cromatografia preparatória (sílica-gel, diclorometano/metanol = 9/1, v/v).

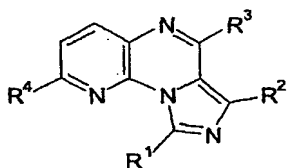
15 Rendimento: 1,21 g
p.f.: 95-98°C

Exemplo 1: 4,8-dimetóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
pirazina

1,5 g do intermediário A1 é dissolvido em uma mistura de 15 mL
20 de metanol e 15 mL de diclorometano. 1 g de KOH sólido é adicionado. A mis-
tura é aquecida até o refluxo durante 7 horas. À temperatura ambiente são
adicionados 30 mL de água. A camada orgânica é separada. A camada a-
quosa é extraída com 20 mL de diclorometano. As camadas orgânicas unifi-
cadas são lavadas com 2 x 20 mL de água. O solvente é removido comple-
25 tamente. O resíduo é purificado por LC.

Rendimento: 1,2 g p.f.: 112-115°C

Os exemplos a seguir são preparados utilizando a mesma rota
de síntese e as condições de reação que são descritas anteriormente para o
exemplo 1:



Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. [°C]
1	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	112-115
2	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	113-116
3	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	155-157
4	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	184-186
5	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	152-154
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	80-81
7	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OC ₃ H ₇	-OCH ₃	78-81
8	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-O-C ₄ H ₇	-OCH ₃	76-78
9	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	78-80
10	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	227-229
11	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	193-195
12	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	149-151
13	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	158-160
14	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	157-160
15	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	163-165
16	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	147-149
17	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	133-135
18	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	129-132
19	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	115-118
20	-H	-CH ₃		-OCH ₃	111-114
21	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	87-89
22	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	75-78
23	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	83-85
24	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	173-175
25	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	156-159
26	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	112-115
27	-CH ₃	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	140-144
28	-H	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	185-187

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R³ é -CN são preferencialmente preparados através do tratamento de um intermediário da fórmula (IV) com o reagente de Grignard cloreto de etoxicarbonil-difluorometil magnésio seguido pela substituição com um sal de cianeto, por exemplo, KCN.

Exemplo 29: 4-ciano-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina

3 g de intermediário A1 são adicionados em uma solução de 32 g de cloreto de etoxicarbonil-difluorometil magnésio em 100 mL de tetrahidrofurano (THF). A mistura é agitada e aquecida até o refluxo durante 10 horas. Então o solvente é removido e 15 mL de N,N-dimetilformamida e 2 g de KCN são adicionados. Esta mistura de reação é aquecida até o refluxo durante 5 horas. Após este período de tempo são adicionados 100 mL de toluol. A camada orgânica é lavada com 3 x 50 mL de água. O solvente é removido e purificado através de HPLC preparatória.

Rendimento: 0,2 g

p.f.: 178-180°C

Utilizando o mesmo procedimento e condições de reação como descrito anteriormente para o Exemplo 29 foi também sintetizado o Exemplo 30.

Exemplo 30: 4-ciano-8-metóxi-3-metil-1-etil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina

Rendimento: 0,14 g

p.f.: 171-178°C

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R³ é -N₃ são preparados através do tratamento de um intermediário da fórmula (IV) com um sal de azida, por exemplo, NaN₃.

Exemplo 31: 4-azido-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina

1,5 g do intermediário A1 é agitado em 10 mL de N,N-dimetilformamida. 1 g de NaN₃ é adicionado à temperatura ambiente. A mistura é aquecida até 60°C e agitada durante 5 horas. São adicionados 100 mL de

toluol. A camada orgânica é separada e lavada com 3 x 30 mL de água. 90 mL do solvente são removidos. O produto de reação é precipitado. O produto bruto é purificado por cristalização partindo do toluol.

Rendimento: 1,2 g

5 p.f.: > 205°C (decomp.)

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é $(SO)R^6$ ou $(SO_2)R^6$, em que R^6 é como definido anteriormente, são preparados através da oxidação dos compostos da fórmula (II) correspondentes em que R^3 significa $-SR^6$.

10 Exemplo 32: 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfinil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina e

Exemplo 33: 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

0,7 g de 8-metóxi-3-metil-4-metiltio-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido
15 [3,2-e]pirazina (Exemplo 26) é dissolvido em 40 mL de diclorometano. 0,8 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico é adicionado a 0 até 5°C em porções pequenas. A mistura é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A solução é lavada com 2 x 30 mL de solução saturada de $NaHCO_3$ e então com 2 x 30 mL de água. O solvente é removido da camada orgânica isolada. A mistura
20 bruta do Exemplo 32 e do Exemplo 33 é separada através de HPLC preparatória.

Exemplo 32:

Rendimento: 0,2 g

p.f.: 144-147°C

25 Exemplo 33:

Rendimento: 0,25 g

p.f.: 42-46°C

O Exemplo 34 é preparado utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação como descrito anteriormente para o exemplo 31:

30 Exemplo 34: 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfinil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

Rendimento: 0,23 g

p.f.: 189-192°C

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R³ é hidrogênio são preferencialmente preparados através da hidrogenação de um intermediário da fórmula (IV), por exemplo, com hidrogênio na presença de um catalisador tal como paládio.

Exemplo 35: 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

2 g de intermediário A1 são suspensos em 50 mL de etanol. 1 mL de trietilamina e 1 g de catalisador de paládio são adicionados. Uma autoclave é utilizada como o recipiente de reação. O hidrogênio é pressionado ali até uma pressão de 2000 KPa (20 bar). Agora, a mistura é agitada a 30°C durante 4 horas. Após a filtração o solvente é removido. O produto bruto é dissolvido em 100 mL de diclorometano. Esta solução é lavada com 50 mL de água. O solvente é removido para isolar o produto puro.

Rendimento: 1,3 g
p.f.: 134-135°C

Utilizando o mesmo procedimento e condições de reação como descrito anteriormente para o Exemplo 35 também foi sintetizado o Exemplo 36.

Exemplo 36: 1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
Rendimento: 1,0 g
p.f.: 159-162°C

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R³ é R⁶ como descrito anteriormente, são preferencialmente preparados através do tratamento de um intermediário da fórmula (IV) com o reagente organometálico de alquila, alquenila ou alquinila correspondente, por exemplo, brometo de etil magnésio.

Exemplo 37: 4-etil-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

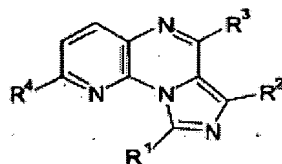
7 g do intermediário A1 são suspensos em 150 mL de tetrahydrofurano. 30 mL de uma solução de brometo de etil magnésio em tetrahydrofurano (3 M) são adicionados. A mistura é agitada durante 4 horas à tempera-

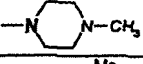
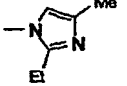
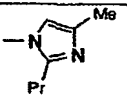
tura ambiente. Após a filtração o solvente é removido. O produto bruto é purificado através de HPLC preparatória.

Rendimento: 5,1 g

p.f.: 78-81°C

- 5 Os compostos a seguir são preparados utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação como descrito anteriormente para o Exemplo 37:



Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. [°C]
37	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-OCH ₃	78-81
38	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	91-93
39	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	171-175 (x HCl)
40	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	106-109
41	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	157-161
42	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	145-147
43	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	70-71
44	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-152
45	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	73-75
46	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	121.5-123
47	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	189-192
48	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	210-218 (x 2 HCl)
49	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	220-222
50	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	235-238
51	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	104-107
52	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-H	92-95
53	-C ₃ H ₇	-H	-CH ₃	-OCH ₃	124-126
54	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCHF ₂	126-130
55	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		98-101
56	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		146-149
57	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		73-75
58	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		105-107

Um composto análogo com R³=CH₃ foi obtido durante a síntese

do intermediário A28 descrito anteriormente. A separação dos 3 produtos alquilados obtidos através da cromatografia preparatória resultou no Exemplo 59.

Exemplo 59: 4-difluorometóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido
5 [3,2-e]pirazina-8-ol
Rendimento: 0,81 g
p.f.: 292-297°C

Os compostos da fórmula (II) em que m é 0, $n = 1$ e a ligação entre A e N é uma ligação dupla são sintetizados partindo dos compostos da
10 fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla por oxidação, por exemplo, com ácido 3-cloroperóxibenzóico.

Exemplo 60: 8-metóxi-3-metil-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a] piri-
do[3,2-e]pirazina

6 g de 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pira-
15 zina (Exemplo 35) são dissolvidos em 300 mL de diclorometano. Uma solu-
ção de 12 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico em 40 mL de ácido acético é
adicionada em porções pequenas durante 30 minutos. A mistura de reação é
agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Então, a solução é lavada
com 2 x 50 mL de solução saturada de NaHCO_3 e com 50 mL de água. O
20 solvente é removido. O produto bruto é purificado através de HPLC prepara-
tória.

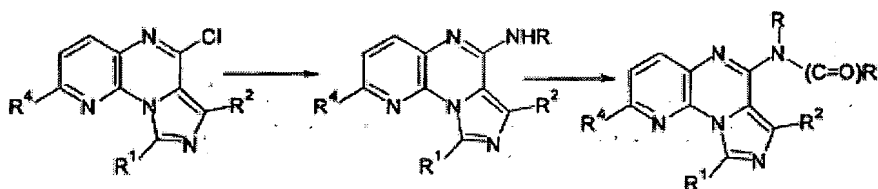
Rendimento: 1,5 g
p.f.: 228-232°C

A mesma rota de síntese e condições de reação como descrito
25 anteriormente para o Exemplo 37 foram utilizadas para a síntese do Exem-
plo 42.

Exemplo 61: 3,4-dimetil-8-metóxi-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]
pirido[3,2-e]pirazina
Rendimento: 1,4 g
30 p.f.: 154-157°C

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação en-
tre A e N é uma ligação dupla e R^3 é $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}^6$, $\text{N}((\text{CO})\text{OR}^6)_2$, $\text{N}(\text{R}^6)((\text{CO})$

OR⁶), NH(CO)NH₂, NH(CO)NHR⁶, NR⁶(CO)NH₂ e NR⁶(CO)NHR⁶ são preferencialmente preparados através do tratamento de um intermediário da fórmula (IV) com NH₃ ou uma alquil amina, por exemplo, uma C₁₋₅ alquil amina para formar os derivados de 4-amino correspondentes (de acordo com o método do WO 99/45009). Estes derivados de 4-amino (intermediários B) são tratados com reagentes adequados tais como ésteres de ácido cloro fórmico ou amidas para preparar os produtos finais.



Intermediário B

Intermediário B1: 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

10 g do intermediário A1 e 200 mL de uma solução aquosa de NH₃ (32 %) são misturados em uma autoclave e aquecidos até 130°C durante 8 horas. A mistura de reação é diluída com 200 mL de água. O produto de reação precipitado é separado, lavado com água e dicloro metano e seco em pressão reduzida.

Rendimento: 8,5 g

p.f.: 219-221°C

Exemplo 62: 8-metóxi-4-metoxycarbonilamino-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

1,4 g do intermediário B1 é agitado com 20 mL de diclorometano, 5 mL de metanol e 1 mL de trietilamina. A 0°C uma solução de 0,6 g de metiléster do ácido cloro fórmico em 10 mL de diclorometano é adicionado lentamente. A mistura é agitada durante 2 horas a 0°C. Então a solução é aquecida até o refluxo 10 horas. A solução é lavada com 30 mL de solução saturada de NaHCO₃ e com 30 mL de água. O solvente é removido. O produto bruto é purificado através de HPLC preparatória.

Rendimento: 0,22 g

p.f.: 137-138°C

Os Exemplos adicionais preparados utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação como descrito anteriormente para o Exemplo 62 são os seguintes:

Exemplo 63: 4-etoxycarbonilamino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo
5 [1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
Rendimento: 0,3 g
p.f.: 122-124°C

Exemplo 64: 4-(N,N-bis-metoxycarbonil-)amino-8-metóxi-3-metil-
1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
10 Rendimento: 0,45 g
p.f.: 137-138°C

Exemplo 65: 8-metóxi-4-(metoxycarbonil-metil-amino)-3-metil-1-
propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
Rendimento: 0,04 g
15 p.f.: 105-109°C

Exemplo 66: 8-metóxi-3-metil-4-(3-metil-ureído)-1-propil-imidazo
[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

543 mg do Intermediário B1 e 960 mg de N,N'-carbonildiimidazol
foram agitados com 20 mL de tetrahidrofurano durante 3 horas sob refluxo. À
20 temperatura ambiente 3 mL de solução de metilamina a 40% foram adicionados lentamente. A solução foi aquecida até o refluxo 30 minutos. Após remover o solvente sob pressão reduzida o resíduo foi extraído com 50 mL de diclorometano e 2 x 25 mL de água. A camada orgânica é removida. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparatória.
25 Rendimento: 0,4 g
p.f.: 178-181°C

Os Exemplos adicionais preparados utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação como descrito anteriormente para o Exemplo 66 são os seguintes:

30 Exemplo 67: 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-ureído-imidazo[1,5-a]pirido
[3,2-e]pirazina
Rendimento: 0,5 g

p.f.: 185-187°C

Exemplo 68: 8-metóxi-3-metil-4-(3-isopropil-ureído)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

Rendimento: 0,3 g

5 p.f.: 165-166°C

Os compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é $NH-SO_2R^6$, $N(SO_2R^6)_2$, $N(R^6)(SO_2R^6)$, $NHSO_2R^7$, $N(SO_2R^7)_2$ e $N(R^8)SO_2R^7$, em que R^6 , R^7 e R^8 são como definido anteriormente, são preferencialmente preparados através do tratamento de um intermediário da fórmula (IV) com NH_3 ou uma alquil amina, por exemplo, uma C_{1-5} alquil amina para formar os derivados de 4-amino correspondentes de acordo com o método do WO 99/45009. Estes derivados de 4-amino (intermediários B) são tratados com cloretos ou anidridos do ácido sulfônico formando as sulfonamidas finais.

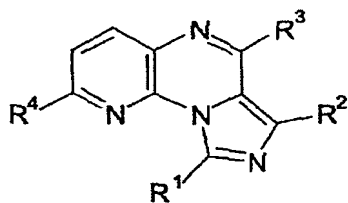
15 Exemplo 69: 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

10 g do intermediário B1 são misturados com 350 mL de toluol e 14 g de anidrido do ácido metilsulfônico. A mistura é aquecida até o refluxo durante 1 hora. Após este período de tempo 16 mL de trietilamina são adicionados a 70°C. A mistura é então agitada durante 1 hora. São adicionados 100 mL de água. O produto precipita. Após a filtração, este é lavado com 3 x 80 mL de água e 3 x 80 mL de toluol. O produto é cristalizado partindo do toluol.

Rendimento: 9 g

25 p.f.: 243-246°C

Os Exemplos adicionais preparados utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação como descrito anteriormente para o Exemplo 46 são os seguintes:



Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. [°C]
69	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	243-246
70	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N(SO ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	198-200
71	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	-OCH ₃	189-190
72	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	270-271
73	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CF ₃	-OCH ₃	213-216
74	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ C ₃ H ₇	-OCH ₃	203-206
75	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	235-238
76	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)	-OCH ₃	229-232
77	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N[SO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)] ₂	-OCH ₃	206-209
78	-(CH ₂) ₂ CF ₃	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-253
79	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	134-136
80	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	199-202
81	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	217-220
82	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	246-251
83	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-256
84	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃		224-225

Exemplo 85: Bromidrato de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-8-ol

3 g de 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina (Exemplo 69) foram suspensos em 150 mL de diclorometano. A 0-5°C 3,3 g de bortribrometo foram adicionados em gotas, seguidos por uma agitação durante 30 min a 0-5°C, uma agitação durante 30 min à temperatura ambiente e 2 h a 30°C. A mistura de reação foi adicionada lentamente em uma solução de 10 g de carbonato de sódio em 100 mL de água. Após a agitação e pH>7 constante (adicionando uma solução de carbonato de potássio a 10%) o precipitado foi extraído por filtração, lavado com água, seco e recristalizado com etanol.

Rendimento: 0,5 g

p.f.: 302-306°C

Exemplo 86: 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-8-ol

O Exemplo 86 pode ser preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 85 sem a agitação durante 2 h a 30°C.

Rendimento: 0,5 g

p.f.: 295-297°C

5 Exemplo 87: 8-difluorometóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4,98 g de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a] pirido[3,2-e]pirazin-8-ol (Exemplo 86) e 1,6 g de hidróxido de sódio foram dissolvidos em 20 mL de dimetilformamida. Após agitar durante 10 min, 1,85 mL de ácido clorodifluoroacético foi adicionado em gotas. A mistura foi aquecida 5 h à temperatura de banho de 150°C com agitação. Após o resfriamento, o produto foi extraído com acetato de etila (200 mL, 300 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 100 mL), a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, extraída por filtração e evaporada até a secura.

10

15

O resíduo obtido foi separado através de cromatografia preparatória (sílica-gel, diclorometano/metanol = 9/1, v/v).

Rendimento: 0,66 g

p.f.: 210-214°C

20 Exemplo 88: 8-ciclopropilmetóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

0,83 g de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a] pirido[3,2-e]pirazin-8-ol (Exemplo 86) foi dissolvido em 20 mL de dimetilformamida. 1,14 g de carbonato de cézio foi adicionado seguido por 0,44 mL de brometo de ciclopropila em gotas. A mistura foi aquecida 1 h a 60°C e 3 h à temperatura de banho de 130°C com agitação. Após o resfriamento, o produto foi extraído com acetato de etila (2 x 50 mL) e água (2 x 50 mL), a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, extraída por filtração e evaporada até a secura. O resíduo obtido foi separado através de cromatografia preparatória (sílica-gel, diclorometano/metanol = 95/5, v/v).

25

30

Rendimento: 0,26 g

p.f.: 212-216°C

Os compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é hidrogênio são preparados através da redução de um intermediário da fórmula (IV) com hidrogênio, por exemplo, na presença de um catalisador tal como paládio.

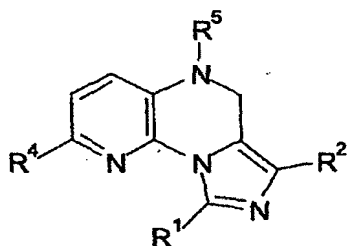
5 Exemplo 89: 3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

6 g do intermediário A12 são suspensos em 200 mL de etanol. 3 mL de trietilamina e 3 g de catalisador de paládio são adicionados. Uma autoclave é utilizada como o recipiente de reação. O hidrogênio é comprimido ali até uma pressão de 20 bar. Agora, a mistura é agitada a 70°C durante 4 horas. Após a filtração o solvente é removido. O produto bruto é dissolvido em 100 mL de diclorometano. Esta solução é lavada com 50 mL de água. O solvente é removido para isolar o produto puro.

Rendimento: 4,5 g

15 p.f.: 169-172°C

Os Exemplos adicionais preparados utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação como descrito anteriormente para o Exemplo 89 são os seguintes:



Exemplo	R^1	R^2	R^4	R^5	p.f. [°C]
89	$-C_3H_7$	$-CH_3$	$-H$	$-H$	169-172
90	$-C_3H_7$	$-H$	$-OCH_3$	$-H$	45-49
91	$-C_3H_7$	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-H$	157-160
92	$-C_3H_7$	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-H \times HCl$	228-231
93	$-C_2H_5$	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-H$	139-142

20 Os compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é $-C_{1-5}$ alquila são preparados através do tratamento dos compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é hidrogênio com um aldeído de C_{1-5}

alquila, por exemplo, na presença de Níquel-Raney e hidrogênio.

Exemplo 94: 3,5-dimetil-8-metóxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

1 g de 8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido
5 [3,2-e]pirazina (Exemplo 91) é suspenso em 70 mL de metanol. 1 mL de metanol e 0,5 g de Níquel-Raney são adicionados. Uma autoclave é utilizada como o recipiente de reação. O hidrogênio é comprimido ali até uma pressão de 20 bar. Agora, a mistura é agitada a 45°C durante 8 horas. Após a filtração, o solvente é extraído por destilação.

10 Rendimento: 0,97 g

p.f.: 113-116°C

Os compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é $-(C=O)-C_{1-5}$ alquila são preparados através do tratamento dos compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a
15 ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é hidrogênio com cloretos ou anidridos de alquil ácido.

Exemplo 95: 5-acetil-8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

1 g de 8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido
20 [3,2-e]pirazina (Exemplo 91) é suspenso em 25 mL de diclorometano. 0,8 g de trietilamina são adicionados. A 0°C é adicionada uma solução de 0,4 g de cloreto de acetila em 5 mL de diclorometano. A mistura é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. 25 mL de água são adicionados. A camada orgânica é separada. O solvente é extraído por destilação.

25 Rendimento: 1 g

p.f.: 114-116°C

A Síntese do composto preferido (Exemplo 38/39) é descrita no esquema a seguir ao longo de todas as etapas:

Etapa 1: 6-metóxi-2-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-3-nitro-piridina
30 A uma suspensão preparada de 20,0 g de KOH (sólido), 25,8 g de 4-metil-2-propil imidazol e 130 mL de dimetil formamida foram adicionados 38,0 g de 2-cloro-6-metóxi-3-nitro piridina em pequenas quantidades a

uma temperatura de reação de 5°C. A mistura de reação foi agitada durante 75 minutos à temperatura ambiente. Então a mistura de reação foi vertida em 600 mL de água. A mistura foi adicionalmente agitada durante 1 h. O produto desejado precipitou durante este período de tempo. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com 100 mL de água por 3 vezes e seco em uma câmara seca com vácuo (40°C).

Rendimento: 40 g

p.f.: 96-103°C

Etapa 2: 3-amino-6-metóxi-2-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-piridina

A uma solução preparada de 138,2 g de 6-metóxi-2-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-3-nitro-piridina e 900 mL de álcool etílico foram adicionados 4 g de paládio-carvão vegetal. A mistura de reação foi aquecida a 40°C e foi então hidrogenada sob pressão 1.000 até 1.500 KPa (10 até 15 bar). À temperatura ambiente o catalisador foi extraído por filtração e o filtrado foi evaporado. Ao resíduo sólido foram adicionados 150 mL de éster metil terc-butílico (MTBE). Após a agitação durante 30 minutos o produto foi coletado por filtração, lavado com 50 mL de MTBE por 2 vezes e seco em uma câmara seca com vácuo (40°C).

Rendimento: 100 g

p.f.: 124-128°C

Etapa 3: 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-pirazinona

Uma mistura de 20 g de 3-amino-6-metóxi-2-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-piridina e 60 g de uréia foi aquecida até 160°C. A mistura de reação foi agitada durante 2 h. Então 10 mL de ácido acético glacial foram adicionados. A agitação foi mantida durante 6 h adicionais. Foi permitido que a mistura de reação resfriasse. A uma temperatura de 70°C foram adicionados 300 mL de água e a mistura foi agitada durante 1 h a 50°C. A mistura morna foi filtrada e lavada com 50 mL de água por 2 vezes e seca em uma câmara seca.

Rendimento: 20,5 g

p.f.: 297-300°C

Etapa 4: 4-cloro-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido
[3,2-e]-pirazina

Uma mistura de 27 g de 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]-
pirido[3,2-e]-pirazinona e 225 mL de oxicleto fosforoso foi aquecida até o
5 refluxo durante 8 h. À mistura resfriada foram adicionados 250 mL de tolue-
no e então 350 mL do líquido foram extraídos por destilação. Subseque-
mente o mesmo procedimento foi realizado com 150 mL de tolueno, mas
250 mL do líquido foram extraídos por filtração. Foi permitido que a mistura
de reação resfriasse à temperatura ambiente e então foi vertida em uma mis-
10 tura de 500 g de gelo / 500 mL de água. Após 30 minutos a mistura foi extra-
ída com 250 mL de diclorometano por duas vezes. A camada de diclorome-
tano foi então lavada com 500 mL de água e então com carbonato de sódio
(3% em água) e depois disso com 500 mL de água. A camada orgânica foi
seca com sulfato de sódio. Após a remoção do sulfato de sódio e da evapo-
15 ração do diclorometano, o produto bruto foi seco em uma câmara seca com
vácuo (40°C).

Rendimento: 26,5 g

p.f.: 119-123°C

Etapa 5: 3,4-Dimetil-8-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-
20 e]-pirazina (Exemplo 38)

A uma solução preparada de 20 g de 4-cloro-8-metóxi-3-metil-1-
propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-pirazina (Intermediário 3) e 400 mL de te-
trahidrofurano, 80 mL de brometo de metilmagnésio (3 M em éter dietílico)
foram adicionados em gotas (durante 2 h). A mistura de reação foi agitada à
25 temperatura ambiente durante 6 horas. Depois disso, a mistura foi vertida
em uma mistura de 300 g de água, que continha 100 g de gelo e 10 g de
cloreto de magnésio. A mistura foi extraída por 4 vezes com 300 mL de di-
clorometano. A camada orgânica foi separada e então seca com sulfato de
sódio. Após a remoção do sulfato de sódio e da evaporação do diclorometa-
30 no, restou um produto bruto cor de laranja-amarelado. Este resíduo foi agita-
do em 150 mL de éter dietílico. Após 1 h o produto foi extraído por filtração e
seco em uma câmara seca. O rendimento era de 11,9 g de produto bruto

(conteúdo > 95 %).

A uma solução de 0,05 mol do produto bruto e 100 mL de diclorometano foram adicionados 2,5 equiv. de ácido clorídrico dissolvidos em 100 mL de água. A mistura foi agitada vigorosamente. A camada de diclorometano foi então separada e subsequentemente a camada de água foi extraída por 6 vezes com 100 mL de diclorometano. À camada orgânica foram adicionados 15 g de carbonato de sódio. Após a filtração do precipitado sólido e da evaporação do diclorometano permanecem cristais amarelados.

Rendimento: 18,6 g

10 p.f.: 91-92,5°C

Etapa 6: Cloridrato de 3,4-dimetil-8-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-pirazina (Exemplo 39)

A uma solução de 13,52 g de 3,4-dimetil-8-metóxi-1-propil-imidazo-[1,5-a]-pirido[3,2-e]-pirazina pura e 100 mL de diclorometano foram adicionados 2,5 equivalentes de ácido clorídrico dissolvidos em 100 mL de água. A mistura foi agitada vigorosamente. A camada de diclorometano foi então separada e subsequentemente a camada de água foi extraída por 6 vezes com 100 mL de 10 diclorometano. Após a evaporação do diclorometano permanecem cristais amarelados (rendimento de 85 %; cristais amarelados; p.f. 171-175°C).

20

Rendimento: 13,05 g

p.f.: 171-175°C

De forma surpreendente, os compostos da fórmula (II) são inibidores potentes da enzima PDE10. Uma substância é considerada como inibindo eficientemente a PDE10 se tiver uma IC_{50} menor que 10 μ M, preferencialmente menor que 1 μ M.

25

Preparação e Caracterização de PDE10

A atividade da isoenzima fosfodiesterase 10 (PDE10) foi determinada em preparações de estriado de rato, porco e porquinho-da-Índia, respectivamente. O estriado de ratos Wistar machos (180-200 g), porcos híbridos machos (150 kg) e porquinhos da Índia machos (CRL (HA), 500 g), respectivamente, foi coletado e congelado a -70°C.

30

Nas áreas de cérebro preparadas, os segmentos gênicos contendo o domínio catalítico da PDE10 foram amplificados e a sequência foi determinada. Depois disso, o RNA do estriado congelado dos animais diferentes foi isolado de acordo com as instruções do kit RNeasy (Qiagen; Hil-

5 den; Alemanha) e transcrito em cDNA utilizando Oligo-Primer fornecido com o kit de síntese do 1º filamento de cDNA para (Roche; Mannheim; Alemanha). Este cDNA foi utilizado como molde para a reação de PCR para amplificar o domínio catalítico da PDE10. Para a reação de PCR foi utilizada a

10 Taq-Polymerase (Promega; Mannheim; Alemanha). Depois disso, foi possível clonar os produtos da amplificação diretamente através da clonagem TA no vetor pCR2.1 (Invitrogen; Karlsruhe; Alemanha). O vetor de clonagem foi transformado em *E. coli* (XL-2), replicado dentro das células, preparado e a sequência gênica incluída foi determinada para o porco e para o porquinho-da-Índia.

15 Os iniciadores a seguir foram utilizados para a reação de PCR:

P1: tgcattctacaggggtaccatggagaa (SEQ ID NO:1)

P2: tatccctgcaggccttcagcagaggctct (SEQ ID NO:2)

P3: ttcatatggatattgcgacgggtacattct (SEQ ID NO:3)

P4: Ctgtgaagaagaactatcggcgggttcctta (SEQ ID NO:4).

20 Para o porco, a iniciação foi bem-sucedida com P1 e P2. Foi identificada a sequência a seguir (SEQ ID NO: 5):

```

tgcatctacaggggtaccatggagaagcgtctaccacagcattgtaccgcggaagagtggaaggcc
tcatgcgctcaacctcccgtccgcttgcgaaggagattgaattgtccacttcgacattggctctttgaaaa
catgtggcctggaatctttgtctatatgggtcatcgcttcgtgggacggccgttggagcttgaaaagcgtgt
cgttttatcatgtctgtgaagaagaactatcgctgggttccttaccacaactggaagcacgcgggtcacggtg
gcacactgcatgtacgccatcctccagaacagccacgggctctcaccgacctcgagcgcaaaggact
gctaactgcgtgtctgtgccacgacctggaccacaggggttcagcaacagctacctgcagaaattcgac
cacccccggcgctctctactccacgcccacatggagcagcaccactctccagaccggtgccatcct
ccagttggaagggcacaacatctctccacctgagctccagtgagtacgagcaggtgcttgagatcatc
cgcaaagccatcatgtccacagacctcgctttgtactttggaacagggaacagttggaggagatgacc
agaccggatcgctaaaccttaataaccagtcacatagagaccggtcattgggttgatgatgacigcctgt
gaictctgttcgtgacaaaactgtggccagtaacaaaactgacggcaaatgataatatacggaattctg
ggccgagggcgatgagggtgaagaagctgggaatacagcctattcccatgatggacagagacaagaa
ggacgaagtccacaaggccagctcggattctacaaacgggtagctatcccctgctacaccacctcac
ccagatcttcccggccacagagacctcttgaaggccgtgagggtgata

```

Para o porquinho da Índia, a iniciação foi bem sucedida com P4 e P2 assim como com P2 e P3.

A sequência a seguir (SEQ ID NO:6) foi identificada com P4 e P2:

```
ctgtgaagaagaactatcggcgggttccttaccacaactggaagcagcagtcacgggtggcgactgcat
gtacgccatacttcaaaacaacaatggcctcttcacagaccttgagcgcaaaggcctgctaattgccigtct
gtgccatgacctggaccacaggggcttcaglaacagctacctgcagaaattcgaccacccctggctgc
gttgtactccaccctccacatggagcaacaccacttccagacgggttcatcctccagctggaaggac
acaacatcttctccacccctgagctccagcgagtaacagcagggtgctggagatcatccgcaaagccatcat
cgccactgacctgcacgtacttgggaacaggaagcagttggaggagatgtaccagacagggctgct
gaacctcaataaccagtcacctcgagacggcgctcatggccttgatgatgactgcctgcgactcttgctctgtg
acgaaactatggccagttacaaaattgacagcaaatgatataatgacagagttctgggctgaggggggatg
agatgaagaagtggggatacagcccatccctatgatggacagagacaagaaggatgaagtcctcaa
ggacagcttggttctacaatgctgtggccatccctgcataccacctgacgcagatctccacccac
agagcctctgctgaaggcctgcagggata
```

5 A sequência a seguir (SEQ ID NO:7) foi identificada com P2 e P3:

```
tagagcctctgctgaaggcctgcagggataacctcaatcagtgaggagaaggtaattcgaggggaagag
acagcaatgtggatttcaggccagcaactagcaaaagcacatcaggggaagccgaccaggaaggctc
gatgactgatccctgaggigatgtctgcctagcaactgactcaacctgctctgtgacttcgtttttttttt
ttttaacgggggtgaaaacctctctcagaaggtaaccgtcgcatatccatgtgaa
```

Um alinhamento das sequências mostrou uma concordância quase completa entre o rato (número gênico publicado NM_022236 3437 pb; sequência codificadora: 281-2665; domínio catalítico 1634-2665) e o porquinho-da-Índia. Mais diferenças foram detectadas entre o rato e o porco. Para o alinhamento são utilizadas apenas as áreas codificadoras. O alinhamento gênico é mostrado na Fig. 3.

Isto resulta nas diferenças a seguir nas sequências de proteínas dentro do domínio catalítico como é mostrado em um alinhamento de sequências (Fig. 4).

Para o teste enzimático da atividade de PDE10, 0,5 g do estriado isolado e congelado foi homogeneizado em 10 mL de tampão Tris/Mg a 50 mM a 4°C e centrifugado durante uma hora a 100000 g. O sobrenadante é chamado de a fração citosólica e foi removido e armazenado em gelo. O

pélete foi ressuspensão na fração e foi removido e armazenado em gelo. O pélete foi ressuspensão no mesmo tampão, mas contendo 1% de Triton e incubado durante 45 min a 4°C. Ambas as frações foram independentemente aplicadas em uma coluna Hi Trap™ QHP de 5 mL no Äkta-FPLC. Após a lavagem das colunas a proteína PDE ligada foi eluída com um gradiente crescente de cloreto de sódio (0 mM-500 mM de cloreto de sódio) em tampão Tris/Mg a 50 mM a 4°C para a fração citosólica e na presença de 1 % de Triton para a fração de membrana. As frações eluídas e coletadas foram testadas com 100 nM de [³H]-cAMP para a atividade de PDE10 na presença e sem um inibidor específico de PDE a uma concentração em que uma inibição de 100% era esperada. As frações com atividade de PDE10 foram agrupadas e congeladas em alíquotas até o uso a -20°C.

As frações agrupadas provenientes da FPLC foram adicionalmente caracterizadas por Western blot. Foi mostrado que as frações agrupadas contendo PDE10A incluíam um grande número de outras proteínas celulares. Todavia, a PDE10 foi detectada com anticorpos específicos claramente através de Western blot (Fig. 1).

A proteína foi provada na preparação do estriado do rato, do porco e do porquinho da Índia. A parte principal da proteína foi observada na fração de membrana (Fig. 2).

Inibição de PDE10

A atividade de PDE10 foi determinada em um procedimento de uma etapa em placas para microtitulação. A mistura de reação de 100 µL continha 50 mM de tampão Tris-HCl/5 mM de MgCl₂ (pH=7,4) (Sigma, Deisenhofen, Alemanha; Merck, Darmstadt, Alemanha), 0,1 µM de [³H]-cAMP (Amersham, Buckinghamshire, UK) e a enzima. A atividade não específica foi testada sem a enzima. A reação foi iniciada através da adição da solução de substrato e foi realizada a 37°C durante 30 minutos. A atividade enzimática foi interrompida através da adição de 25 µL de esferas de YSi-SPA (Amersham-Pharmacia). Uma hora depois, a mistura foi medida em um contador de cintilação líquida para placas para microtitulação (Microbeta Trilux). Para pipetar a mistura de incubação é utilizado um robô Biomek (Fa. Beck-

man). O estriado, 88 nM para estriado de porco e 66,7 nM para estriado de porquinho-da-Índia, respectivamente. O cGMP é o segundo substrato para PDE10, os valores de K_m são 1800 nM, 2200 nM e 1700 nM para PDE10 proveniente destas espécies. Para o teste com cGMP, foram utilizados 500 nM deste substrato. A quantidade ótima de enzima no ensaio foi determinada e otimizada para cada preparação de enzima preparação e substrato separadamente antes de utilizar a enzima no teste do composto. Para a determinação dos valores de IC_{50} , foi utilizado o Hill-plot, modelo de 2 parâmetros. Inibidores específicos de outros subtipos de PDE não inibem a preparação de PDE10 de forma significativa. A papaverina foi utilizada com o inibidor de PDE10 mais comum e inibe a PDE10 com valores de IC_{50} de 142 nM, 110 nM e 77 nM para PDE10 proveniente do estriado de rato, porco e porquinho da Índia, respectivamente.

Exemplo	Inibição de PDE10 de rato IC_{50} [μ M]
35	0,061
38	0,012
62	0,035
63	0,563
69	0,011
70	0,072
91	0,159
95	0,335

Exemplo	Inibição de PDE10 de rato IC_{50} [μ M]
1	0,010
29	0,013
30	0,020
31	0,171
35	0,040

Exemplo	Inibição de PDE10 de rato IC ₅₀ [μM]
38	0,006
39	0,005
40	0,024
41	0,118
42	0,059
43	0,035
44	0,003
45	0,053
46	0,049
47	0,006
48	0,007
49	0,001
52	0,053
53	0,043
54	0,018
55	0,014
57	0,011
58	0,002
59	0,011
60	0,023
62	0,006
63	0,189
65	0,559
66	0,752
67	0,083
68	0,141
69	0,005
71	0,126
72	0,088

Exemplo	Inibição de PDE10 de rato IC ₅₀ [μM]
73	0,019
75	0,078
79	0,011
80	0,037
84	0,025
85	0,013
86	0,023
87	0,015
91	0,108
95	0,222

Exemplo	Inibição de PDE10 de porquinho da Índia IC ₅₀ [μM]
29	0,018
30	0,051
38	0,019
47	0,015
58	0,004
62	0,026
69	0,011

Os compostos da fórmula II exibem efeitos antipsicóticos significativos sobre a hiperatividade e a função estereotipada induzidas por MK-801, um modelo animal de psicose.

5 Procedimento de teste:

Fêmeas de rato Wistar (CrI: (WI) BR, Charles River, Sulzfeld, Alemanha) pesando 150 até 180 g foram utilizadas para a psicose induzida por MK. Os animais foram alojados sob condições padronizadas em grupos de cinco em um ciclo de luz/escurecimento de 12 h (luz acesa às 0600 h) com acesso à vontade à comida (Pellets, ssniff M/R 15, Spezialdiät GmbH, Soest/Westfalen) e à água.

O MK-801 (dizocilpina, PM 337,37) foi obtido na Tocris, distribuído pela Biotrend Chemikalien GmbH, Köln, Alemanha.

Planejamento/dosagem de administração do fármaco:

substância	dosagem [mg/kg]	pré-tratamento [min]	número de aplicação [n]	rota de administração
MK-801	0,1	10	1	i.p.
Exemplo 91	15, 30	30	1	i.p.
Exemplo 35	10, 30	30	1	p.o.
Exemplo 95	10, 30	30	1	p.o.
Exemplo 62	2,5, 5,0	30	1	p.o.
Exemplo 38	1,0, 2,5, 5,0	30	1	p.o.
Exemplo 69	1,03 2,5, 5,0	30	1	p.o.
Exemplo 29	2,5, 5,0, 7,5, 10	30	1	p.o.
Exemplo 47	5,0, 7,5, 10	30	1	p.o.
Exemplo 30	5,0, 10, 15, 20	60	1	p.o.
Exemplo 55	10, 30	30	1	p.o.

Preparação dos compostos:

- 5 Os compostos foram suspensos de forma fresca em 0,5% de hidroxietilcelulose de forma que um volume de administração de 0,5 mL/100 g foi atingido para cada substância e dose. A hidroxietilcelulose foi dissolvida em água destilada.

- 10 O MK-801 foi dissolvido em solução salina de forma que um volume de administração de 0,5 mL/100 g foi atingido. As suspensões e a solução foram colocadas em um agitador magnético antes e durante os procedimentos de dosagem.

- 15 O comportamento induzido pelo antagonista de NMDA MK-801 é geralmente aceito como um modelo de rato de psicose. O MK-801 induz a função estereotipada, a hiperatividade e a ataxia em ratos após a administração intraperitoneal.

A atividade locomotora dos ratos foi registrada pelo MotiTest Apparatus (TSE, Bad Homburg, Alemanha). A área de teste consistia de uma arena quadrada (45 x 45 cm) com paredes protetoras de Plexiglass (20

cm de altura) na qual os ratos podiam se mover livremente. Os movimentos horizontais foram registrados por 32 fotocélulas de infravermelho dispostas ao longo da parte inferior de cada parede da arena. A atividade [sec] foi medida pelo programa de computador "ActiMot" (TSE, Bad Homburg, Alemanha).

A função estereotipada foi registrada pelo pesquisador a cada cinco minutos durante uma hora (12 intervalos) de acordo com o método descrito por Andine e outros (1999). Os escores dos 12 intervalos foram somados no final do período de tempo de registro.

escore	função estereotipada
0	sem função estereotipada
1	função descontínua (intervalo livre > 5 s)
2	função contínua

No dia do experimento, as fêmeas de rato foram colocadas no laboratório e receberam o composto de teste ou o veículo no momento apropriado antes do teste. O MK-801 a 0,1 mg/kg foi administrado de forma intraperitoneal 10 minutos antes do teste.

No início do teste, os ratos foram colocados no centro da arena quadrada do aparato MotiTest. O comportamento dos ratos foi registrado durante uma hora. Após cada corrida, os animais foram removidos e as caixas foram vigorosamente limpas e secas.

Estatística:

Os resultados foram analisados através de análise de variância de uma via (ANOVA). O teste de Tukey foi utilizado para comparação individual. $P < 0,05$ foi considerado como significativo.

Resultados:

Os resultados são mostrados nas Figuras 5, 6, 7 e 8.

A Figura 5 mostra o efeito dos compostos dos Exemplos 91, 35, 95 e 55 sobre a psicose induzida por MK-801

O MK-801 a 0,1 mg/kg i.p. foi administrado 10 min antes do teste. Os compostos nas doses prescritas foram administrados 30 min antes do teste. A atividade e a função estereotipada foram registradas durante 1 h.

Cs = controle com estímulo com MK-801. Significativo para o controle estimulado com MK-801 (= Cs): * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

A Figura 6 mostra o efeito dos compostos dos Exemplos 38 e 47 sobre a psicose induzida por MK-801.

5 O MK-801 a 0,1 mg/kg i.p. foi administrado 10 min antes do teste. Os compostos nas doses descritas foram administrados 30 min antes do teste. A atividade e a função estereotipada foram registradas durante 1 h. Co = controle sem estímulo com MK-801. Cs = controle com estímulo com MK-801. Significativo para o controle não estimulado (Co): ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$. Significativo para o controle estimulado com MK-801 (Cs): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

A Figura 7 mostra o efeito dos compostos dos Exemplos 62 e 69 sobre a psicose induzida por MK-801.

15 O MK-801 a 0,1 mg/kg i.p. foi administrado 10 min antes do teste. Os compostos nas doses descritas foram administrados 30 min antes do teste. A atividade e a função estereotipada foram registradas durante 1 h. Co = controle sem estímulo com MK-801. Cs = controle com estímulo com MK-801. Significativo para o controle não estimulado (Co): ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$. Significativo para o controle estimulado com MK-801 (Cs): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

A Figura 8 mostra o efeito dos compostos dos Exemplos 29 e 30 sobre a psicose induzida por MK-801.

25 O MK-801 a 0,1 mg/kg i.p. foi administrado 10 min antes do teste. Os compostos nas doses descritas foram administrados 30 min antes do teste. A atividade e a função estereotipada foram registradas durante 1 h. Co = controle sem estímulo com MK-801. Cs = controle com estímulo com MK-801. Significativo para o controle não estimulado (Co): ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$. Significativo para o controle estimulado com MK-801 (Cs): * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

30 O composto do Exemplo 91 reduzia significativamente a hiperatividade e a função estereotipada induzidas por MK-801 partindo de 15 mg/kg i.p. Os compostos dos Exemplos 95 e 55 reverteram significativamen-

te a hiperatividade e a função estereotipada induzida por MK-801 a 30 mg/kg p.o. O Exemplo 35 reverteu significativamente a hiperatividade induzida por MK-801 a 30 mg/kg e a função estereotipada partindo de 30 mg/kg p.o. O composto do Exemplo 30 reverteu significativamente a hiperatividade e a função estereotipada induzidas por MK-801 partindo de 10 mg/kg p.o. O composto do Exemplo 47 reverteu significativamente a hiperatividade e a função estereotipada induzidas por MK-801 partindo de 7,5 mg/kg p.o. O Exemplo 29 reverteu significativamente a hiperatividade induzida por MK-801 partindo de 7,5 mg/kg e a função estereotipada partindo de 5 mg/kg p.o. O composto do Exemplo 62 reverteu significativamente a hiperatividade e a função estereotipada induzidas por MK-801 a 5 mg/kg p.o. Os compostos dos Exemplos 38 e 69 reverteram significativamente a hiperatividade induzida por MK-801 partindo de 5,0 mg/kg e a função estereotipada partindo de 2,5 mg/kg p.o. Os resultados fornecem evidência para o potencial antipsicótico dos compostos.

Referências

- Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B e Krystal JH (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31 Supl 2: 104-109.
- 5 Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ (2002). Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics. *Curr Med Chem* 9: 521-548.
- Castner SA, Williams GV e Goldman-Rakic PS (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 287: 2020-2022.
- 10 Essayan DM (2001). Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol* 108: 671-680.
- Garver DL, Johnson C, Kanter DR (1982). Schizophrenia and reduced cyclic AMP production: evidence for the role of receptor-linked events. *Life Sci* 31: 1987-1992.
- 15 Gattaz WF, Cramer H, Beckmann H (1984). Haloperidol increases the cerebrospinal fluid concentrations of cyclic GMP in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 19: 1229-1235.
- Jentsch JD, Roth RH (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225.
- 20 Kaiya H (1992). Second messenger imbalance hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 46: 33-38.
- Kostowski W, Gajewska S, Bidzinski A, Hauptman M (1976). Papaverine, drug-induced stereotypy and catalepsy and biogenic amines in the brain of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 5: 15-17.
- 25 Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K (1999). Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun* 261: 551-557.
- 30 Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25: 455-467.

- Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 33: 13-29.
- 5 Leveque JC, Macias W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li XM, Coile JT, Huganir RL, Heckers S, Konradi C (2000). Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 20: 4011-4020.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos, M, McEvoy JP (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 63: 931-935.
- 10 Menniti FS, Strick CA, Seger TF, Ryan AM (2001). Immunohistochemical localisation of PDE10A in the rat brain. William Harvey Research Conference, Porto, December 6th -8th.
- 15 Millan MJ (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 70: 83-244.
- Muly C (2002). Signal transduction abnormalities in schizophrenia: the cAMP system. *Psychopharmacol Bull* 36: 92-105.
- 20 Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L (2002). Low striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 162: 37-41.
- Rodefer JS, Murphy ER, Baxter MG (2005). PDE10A inhibition reverses sub-chronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur.J Neurosci*
- 25 21: 1070-1076.
- Sawaguchi, T (2000). The role of D1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat Disord* 7: 9-19.
- Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA (1999). Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A., *Proc Natl Acad USA* 96(12):7071-7076.
- 30 Soderling.S.H. e Beavo.J.A. (2000). Regulation of cAMP and cGMP signa-

ling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr. Opin. Cell Biol* 12: 174-179.

- 5 Xie Z, Adamowicz WO, Eldred WD, Jakowski AB, Kleiman RJ, Morton DG, Stefenson DT, Strick CA, Williams RD, Menniti FS (2006). Cellular and sub-cellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase. *Neuroscience* 139: 597-607.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> elbion AG
 <120> "PIRIDO[3.2-e] PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS"
 <130> 38035P WO
 <140> PCT/EP 2007/004748
 <141> 2007-05-29
 <150> US 60/809,242
 <151> 2006-05-30
 <160> 7
 <170> PatentIn versão 3.3
 <210> 1
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Iniciador P1
 <220>
 <221> iniciador.ligação
 <222> (1) .. (26)
 <400> 1
 tgcacatctaca ggggttaccat ggagaa 26
 <210> 2
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Iniciador P2
 <220>
 <221> iniciador.ligação
 <222> (1) .. (29)
 <400> 2
 tatccctgca ggccttcagc agaggctct 29
 <210> 3
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Iniciador P3
 <220>
 <221> iniciador.ligação
 <222> (1) .. (28)

<400> 3
 ttcacatgga tatgcgacgg taccttct 28

<210> 4
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> iniciador P4

<220>
 <221> iniciador, ligação
 <222> (1)..(31)

<400> 4
 ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt a 31

<210> 5
 <211> 967
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa

<220>
 <221> misc_aspecto
 <222> (1)..(967)
 <223> porquinho: iniciação com P1 e P2

<400> 5
 tgcattctaca gggttaccat ggagaagctg tcctaccaca gcatttgtac cgcggaagag 60
 tggcaaggcc tcattgcgctt caaccttccc gtccgtcttt gcaaggagat tgaattgttc 120
 cacttcgaca ttggtccttt tgaaaacatg tggcctggaa tctttgtcta tatggttcat 180
 cgcttctgtg ggacggcctg ctttgagctt gaaaagctgt gtcgttttat catgtctgtg 240
 aagaagaact atcgtcgggt tccttaccac aactggaagc acgcggtcac ggtggcacac 300
 tgcattgtacg ccattctcca gaacagccac gggctcttca ccgacctga gcgcaaagga 360
 ctgctaattcg cgtgtctgtg ccacgacctg gaccacaggg gcttcagcaa cagctacctg 420
 cagaaattcg accacccctt ggccgctctc tactccacgc ccacctgga gcagcaccac 480
 ttctcccaga ccgtgtccat cctccagttg gaagggcaca acattctctc caccctgagc 540
 tccagtgagt acgagcaggt gcttgagatc atccgcaaag ccattcattgc cacagacctc 600
 gctttgtact ttggaaacag gaaacagttg gaggagatgt accagaccgg atcgctaaac 660
 cttaataacc agtcacatag agaccgcgtc attggtttga tgatgactgc ctgtgatctc 720
 tgttccgtga caaaactgtg gccagtaaca aaactgacgg caaatgatat atatgcggaa 780
 ttctgggccc agggcgatga ggtgaagaag ctgggaatac agcctattcc catgatggac 840
 agagacaaga aggacgaagt ccacaaaggc cagctcgat tctacaacgc ggtagctatc 900
 ccctgctaca ccacctcac ccagatcttc ccgcccacag agcctcttct gaaggcctgc 960
 agggata 967

<210> 6
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Sus sp.

<220>
 <221> misc_aspecto
 <222> (1) .. (732)
 <223> porquinho-da-índia: iniciação com P4 e P2

<400> 6
 ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt accacaactg gaagcatgca gtcacgggtgg 60
 cgcactgcat gtacgccata cttcaaaaca acaatggcct cttcacagac cttgagcgca 120
 aaggcctgct aattgcctgt ctgtgccatg acctggacca caggggcttc agtaacagct 180
 acctgcagaa attcgaccac cccctggctg cgttggtactc cacctccacc atggagcaac 240
 accacttctc ccagacggtg ttcatacctcc agctggaagg acacaacatc ttctccaccc 300
 tgagctccag cgagtacgag caggtgctgg agatcatccg caaagccatc atcgccactg 360
 acctcgact gtacttttggg aacaggaagc agttggagga gatgtaccag acagggtcgc 420
 tgaacctcaa taaccagtcc catcgagacc gcgtcatcgg cttgatgatg actgcctgcg 480
 atcttttgctc tgtgacgaaa ctatggccag ttacaaaatt gacagcaaat gatatatatg 540
 cagagttctg ggctgagggg gatgagatga agaagttggg gatacagccc atccctatga 600
 tggacagaga caagaaggat gaagtcctc aaggacagct tggattctac aatgctgtgg 660
 ccatcccctg ctataccacc ctgacgcaga tcctcccacc cacagagcct ctgctgaagg 720
 cctgcaggga ta 732

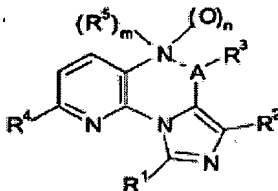
<210> 7
 <211> 266
 <212> DNA
 <213> Sus sp.

<220>
 <221> misc_aspecto
 <222> (1) .. (266)
 <223> porquinho-da-índia: iniciação com P2 e P3

<400> 7
 tagagcctct gctgaaggcc tgcagggata acctcaatca gtgggagaag gtaattcgag 60
 ggggaagagac agcaatgtgg atttcaggcc cagcaactag caaaagcaca tcagggaagc 120
 cgaccaggaa ggtcgatgac tgatcctgag gtgatgtctg cctagcaact gactcaacct 180
 gcttctgtga cttcgttctt tttattttta tttttttaac ggggtgaaaa cctctctcag 240
 aaggtaccgt cgcatatcca tgtgaa 266

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula (II)



em que a ligação entre A e N é uma ligação simples ou uma ligação dupla, A é C quando a ligação é uma ligação dupla e CH quando a ligação é uma ligação simples,

m é 0 ou 1,

n é 0 ou 1,

em que R¹ e R² são independentemente selecionados de

H,

um radical cíclico,

C₁₋₈ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,

C₂₋₈ alquenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,

C₂₋₈ alquinila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃-alquila e/ou um radical cíclico,

um sistema de anel carbocíclico saturado, monoinsaturado ou poliinsaturado com 3 até 8 átomos ou um sistema de anel heterocíclico com 5 até 15 átomos de anel, cada um opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico e

R³ é selecionado de

H,

um radical cíclico,

N₃,

CN,

R⁶, OR⁶, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶,

els NH(CO)OR⁶, N((CO)OR⁶)₂, NR⁶((CO)OR⁶),

$\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$, $\text{NR}^6-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$,
 $\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}^6$, $\text{NR}^6-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}^6$,
 $\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^6)_2$ e $\text{NR}^6(\text{SO}_2\text{R}^6)$,

em que R^6 é em cada caso independentemente,

5

um radical cíclico,

C_{1-8} alquila, C_{3-8} ciclo(hetero)alquila,

C_{2-8} alquenila, C_{3-8} ciclo(hetero)alquenila ou C_{2-8} alquinila cada

um opcionalmente mono ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

10

R^7 , OR^7 , SR^7 , NHSO_2R^7 , $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^7)$ ou $\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2\text{R}^7$,

em que R^7 é arila, heteroarila, aril- C_{1-5} alquila, heteroaril- C_{1-5} al-

quila, em que arila é fenila ou naftila, heteroarila é um sistema de anel heterocíclico aromático de 5 até 15 átomos de anel contendo pelo menos um átomo selecionado de N incluindo N-óxido, S e O e em que arila e heteroarila

15

são opcionalmente mono- ou polissubstituídos por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico e R^8 é C_{1-5} alquila, opcionalmente mono ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

R^4 é selecionado de

20

H,

Halo,

um radical cíclico,

R^9 ,

OH ou OR^9 ,

25

$\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

NH_2 , NH^9 ou NR^9R^{10} , em que R^9 e R^{10} são independentemente selecionados de

- um radical cíclico,

30

- C_{1-6} alquila ou C_{3-6} ciclo(hetero)alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

- aril- C_{1-5} -alquila em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou

polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico ou

5 - NR⁹R¹⁰ juntos formam um anel de cinco, seis ou sete membros saturado ou insaturado que pode conter até 3 heteroátomos, preferencialmente N incluindo N-óxido, S e/ou O, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou aril-C₁₋₅-alquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,

10 e R⁵ é selecionado de H, C₁₋₅ alquila, C₃₋₆ cicloalquila ou (CO)-C₁₋₅ alquila, opcionalmente mono ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico ou sais farmaceuticamente aceitáveis e derivados dos mesmos.

2. Compostos da fórmula (II) de acordo com a reivindicação 1, em que a ligação entre A e N é uma ligação dupla.

3. Compostos da fórmula (II) de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que m e n são ambos 0.

4. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que R¹ é C₂₋₄ alquila ou fenila cada um opcionalmente substituído.

20 5. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-4, em que R² é H, metila ou trifluorometila.

6. Compostos da fórmula (II) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R³ é H, -CN ou C₁₋₃ alquila.

25 7. Compostos da fórmula (II) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R³ é -NH-(C=O)-OR⁶, em que R⁶ é como definido na reivindicação 1.

8. Compostos da fórmula (II) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R³ é -NH-SO₂R⁶, em que R⁶ é como definido na reivindicação 1.

30 9. Compostos da fórmula (II) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que R⁴ é H, C₁₋₃ alquila ou O-C₁₋₃ alquila cada um opcionalmente substituído.

10. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-9 selecionados de
- 4,8-dimetóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 4,8-dimetóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 5 4,8-dimetóxi-1-etil-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 4,8-dimetóxi-1,3-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 4,8-dimetóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 1-etil-4-isopropilóxi-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-propilóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 10 4-ciclopentilóxi-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 4-isopropilóxi-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 8-metóxi-1,3-dimetil-4-(2,3,6-trifluorobenzilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 4-(2,4-diclorobenzilóxi)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
 - 15 4-(2-cloro-6-fluorobenzilóxi)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
 - 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(2,3,6-trifluorobenzilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
 - 20 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(2,4,6-trimetilbenzilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
 - 4-(2-cloro-6-fluorobenzilóxi)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a] pirido [3,2-e]pirazina
 - 4-(2,6-difluorobenzilóxi)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
 - 25 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(2-feniletilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 8-metóxi-3-metil-4-(2-feniletilóxi)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 8-metóxi-1,3-dimetil-4-(2-feniletilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 8-metóxi-3-metil-4-(2-feniletilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 - 30 8-metóxi-3-metil-4-(3-fenilpropilóxi)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pira- zina
 - 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(3-fenilpropilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

- 1,3-dimetil-8-metóxi-4-(3-fenilpropilóxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metilóxi]-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina
 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 5 8-metóxi-3-metil-4-metiltio-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1,3-dimetil-8-metóxi-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-ciano-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-ciano-8-metóxi-3-metil-1-etil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 10 4-azido-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfinil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfinil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 15 1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-etil-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 cloridrato de 3,4-dimetil-8-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1,3,4-trimetil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 20 3,4-dimetil-8-metóxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-ciclohexil-3,4-dimetil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-1-hexil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-fenetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 25 dicloridrato de 3,4-dimetil-8-metóxi-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-(2-clorofenil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-metóxi-1-(4-fluorofenil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-propil-3,4,8-trimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-propil-3,4-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 30 1-propil-4,8-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-difluorometóxi-3,4-dimetil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 3,4-dimetil-8-(piperidin-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

- 3,4-dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 3,4-dimetil-8-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina
- 5 3,4-dimetil-8-(2-propil-4-metil-imidazol-1-il)-metóxi-1-propil-imidazo[1,5-a] pirido[3,2-e]pirazina
- 4-difluorometóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina-8-ol
- 8-metóxi-3-metil-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 3,4-dimetil-8-metóxi-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 10 8-metóxi-4-metoxicarbonilamino-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 4-etoxicarbonilamino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 4-(N,N-bis-metoxicarbonil)-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a] pirido[3,2-e]pirazina
- 15 8-metóxi-4-(metoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a] pirido [3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-(3-metil-ureído)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 20 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-ureído-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-(3-isopropil-ureído)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pi-razina
- 25 4-(N,N-bis-metilsulfonol)-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido [3,2-e]pirazina
- 4-etilsulfonilamino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pira-zina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 30 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-trifluorometilsulfonilamino-imidazo[1,5-a] pirido [3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-propilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e] pirazi-

- na
- 4-isopropilsulfonilamino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-4-(4-metilfenilsulfonilamino)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido
- 5 [3,2-e]pirazina
- 4-[N,N-bis-(4-metilfenilsulfonil)-amino]-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 10 1-hexil-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-1-fenetil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-1-fenil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 1-(2-clorofenil)-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]
- 15 pirazina
- 1-(4-fluorofenil)-8-metóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 3-metil-8-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-1-propil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 20 bromidrato de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,1-e]pirazin-8-ol
- 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-8-ol
- 8-difluorometóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 25 8-ciclopropilmetóxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 30 cloridrato de 8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 1-etil-8-metóxi-3-metil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

3,5-dimetil-8-metóxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
5-acetil-8-metóxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
ou sais farmaceuticamente aceitável ou derivados dos mesmos.

11. Processo que prepara compostos da fórmula (II) em que m e
5 n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é selecionado de
 OR^6 , SR^6 , OR^7 e SR^7 , em que R^6 e R^7 são como definido na reivindicação 1,
em que um intermediário da fórmula (IV) é tratado com os alcoóis ou os
mercaptanos correspondentes HOR^6 , HOR^7 , HSR^6 ou HSR^7 .

12. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em
10 que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é -CN em
que um intermediário da fórmula (IV) é tratado com o reagente de Grignard
cloreto de etoxicarbonil-difluorometil magnésio seguido pela substituição
com um sal de cianeto, por exemplo, KCN.

13. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em
15 que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é $-N_3$ em
que um intermediário da fórmula (IV) é tratado com um sal de azida, por e-
xemplo, NaN_3 .

14. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em
que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é selecio-
20 nado de $-(SO)R^6$ ou $-(SO_2)R^6$, em que R^6 é como definido na reivindicação 1,
em que os compostos da fórmula (II) correspondentes em que R^3 é $-S-R^6$
são oxidados.

15. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em
que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é hidrogê-
25 nio em que um intermediário da fórmula (IV) é hidrogenado, por exemplo,
tratado com hidrogênio na presença de paládio.

16. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em
que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é R^6 como
definido na reivindicação 1, em que um intermediário da fórmula (IV) é trata-
30 do com o reagente organometálico de alquila, alquenila ou alquinila corres-
pondente, por exemplo, brometo de etil magnésio.

17. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em

que m é 0, $n = 1$ e a ligação entre A e N é uma ligação dupla em que compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla são tratados com um agente oxidante, por exemplo, ácido 3-cloroperoxibenzóico.

5 18. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é selecionado de $NH(CO)OR^6$, $N((CO)OR^6)_2$, $N(R^6)((CO)OR^6)$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NH^6$, $NR^6(CO)NH_2$ e $NR^6(CO)NH^6$, em que R^6 é definido na reivindicação 1, em que um intermediário da fórmula (IV) é tratado primeiro com NH_3 ou uma
10 alquil amina para formar os derivados de 4-amino correspondentes seguido pelo tratamento com ésteres ou amidas do ácido cloro fórmico.

 19. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em que m e n são 0, a ligação entre A e N é uma ligação dupla e R^3 é selecionado de $NHSO_2R^6$, $N(SO_2R^6)_2$, $N(R^6)SO_2R^6$, $NHSO_2R^7$ e $N(R^8)SO_2R^7$, em
15 que R^6 e R^7 e R^8 são como definido na reivindicação 1, em que um intermediário da fórmula (IV) é tratado primeiro com NH_3 ou uma alquil amina para formar os derivados de 4-amino correspondentes seguido pelo tratamento com cloretos ou anidridos do ácido sulfônico formando as sulfonamidas finais.

20 20. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é hidrogênio em que um intermediário da fórmula (IV) é hidrogenado, por exemplo, tratado com hidrogênio na presença de paládio.

 21. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em
25 que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é $-C_{1-5}$ alquila em que compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é hidrogênio são tratados com um C_{1-5} alquil-aldeído, por exemplo, na presença de Níquel-Raney e hidrogênio.

 22. Processo de preparação dos compostos da fórmula (II) em
30 que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é $-(C=O)-C_{1-5}$ alquila em que compostos da fórmula (II) em que $m = 1$, n é 0, a ligação entre A e N é uma ligação simples e R^5 é hidrogênio são tratados com clore-

tos ou anidridos de alquil ácido.

23. Composição farmacêutica que compreende como um agente ativo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-10, opcionalmente junto com veículos, diluentes e/ou adjuvantes farmacêutica-
5 mente aceitáveis.

24. Uso dos compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1-10, para a produção de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de distúrbios associados com, acompanhados por e/ou e causados pela hiperatividade causada pela fosfodiesterase 10 e/ou distúrbios em que a inibição da fosfodiesterase 10 é valiosa.
10

25. Uso dos compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 10, para a produção de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de distúrbios do sistema nervoso central.

26. Uso de acordo com a reivindicação 24 ou 25, em que os distúrbios são distúrbios neurológicos e psiquiátricos incluindo esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos; distúrbios de humor [afetivos]; distúrbios neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes incluindo distúrbios de ansiedade; distúrbios alimentares; disfunção sexual compreendendo desejo sexual excessivo; distúrbios de personalidade e de comportamento em adultos;
15 distúrbios primeiramente diagnosticados na infância e na adolescência, retardo mental; distúrbios de desenvolvimento psicológico; e distúrbios compreendendo o sintoma de déficits cognitivos em um mamífero, incluindo um ser humano; distúrbios de dissimulação.
20

27. Uso de acordo com a reivindicação 26, em que a esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos são esquizofreina contínua ou casual de tipos diferentes (por exemplo distúrbios paranóicos, hebefrênicos, catatônicos, não diferenciados, residuais e esquizofreniformes); distúrbios esquizotípicos (tais como limítrofe, latente, pré-psicótico, prodromal, esquizofrenia pseudopsicopática pseudoneurótica e distúrbio de personalidade esquizotípico); distúrbios ilusórios persistentes; distúrbios psicóticos agudos, transitórios e persistentes; distúrbios ilusórios induzidos; distúrbios esquizoafetivos de tipo diferente (por exemplo, do tipo maníaco, depressivo ou misto); psico-
25
30

se puerperal e outra psicose e não orgânica não específica.

28. Uso de acordo com a reivindicação 26, em que os distúrbios de humor [afetivos] são episódios maníacos associados com distúrbio bipolar e episódios maníacos isolados, hipomania, mania com sintomas psicóticos; distúrbios afetivos bipolares (incluindo, por exemplo, distúrbios afetivos bipolares com episódios hipomaníacos e maníacos atuais com ou sem sintomas psicóticos); distúrbios depressivos distúrbios, tal como um episódio isolado ou distúrbio depressivo maior recorrente, distúrbio depressivo com início pós-parto, distúrbios depressivos com sintomas psicóticos; distúrbios de humor persistentes [afetivos], tais como ciclotimia, distímia; distúrbio disfórico pré-menstrual.

29. Uso de acordo com a reivindicação 26, em que os distúrbios que pertencem aos distúrbios neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes são distúrbios de ansiedade fóbica, por exemplo, agorafobia e fobia social primariamente, mas não exclusivamente relacionados com psicose; outros distúrbios de ansiedade tais como distúrbios do pânico e distúrbios de ansiedade gerais; distúrbio obsessivo compulsivo; reação a estresse grave e distúrbios de adaptação, tal como distúrbio pós-estresse traumático; distúrbios de dissociação e outros distúrbios neuróticos tal como a síndrome de despersonalização-desrealização.

30. Uso de acordo com a reivindicação 26, em que os distúrbios de personalidade e de comportamento em adultos são distúrbios de personalidade específicos do tipo paranóico, esquizóide, esquizotípico, anti-social, limítrofe, histriônico, narcisista, esquivo, dissocial, emocionalmente instável, anacástico, de ansiedade e dependente; distúrbios de personalidade mistos; distúrbios de hábito e impulso (tais como ticotilomania, piromania, agressão não adaptativa); distúrbios de preferência sexual.

31. Uso de acordo com a reivindicação 26, em que os distúrbios primeiramente diagnosticados na infância e na adolescência são distúrbios hipercinéticos, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade (AD/HD), distúrbios de conduta; distúrbios mistos de conduta e distúrbios emocionais; incontinência urinária não orgânica, encoprese não orgânica; distúrbio de mo-

vimento estereotipado; e outros distúrbios emocionais comportamentais especificados, tais como distúrbio de déficit de atenção sem hiperatividade, masturbação excessiva, roer unha; distúrbios de desenvolvimento psicológico particularmente distúrbio esquizóide da infância e distúrbios de desenvolvimento 5 pervasivo tais como episódios psicóticos associados com a síndrome de Asperger.

32. Uso de acordo com a reivindicação 26, em que os distúrbios de desenvolvimento psicológico são distúrbios de desenvolvimento de fala e linguagem, distúrbios de desenvolvimento de habilidade de estudo, tal como 10 o distúrbio específico de habilidade para a aritmética, distúrbios de leitura e distúrbios de ortografia e outros distúrbios de aprendizado, cujos distúrbios são predominantemente diagnosticados na infância e na adolescência.

33. Uso de acordo com a reivindicação 26, em que os distúrbios que compreendem como um sintoma déficits cognitivos são déficits cognitivos 15 primariamente, mas não exclusivamente relacionados à psicose; danos na memória associados com a idade, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência causada por vários enfartos, demência corporal de Lewis, derrame, demência frontotemporal, doença de Huntington com paralisia supranuclear progressiva e na doença causada pelo HIV, trauma cerebral e 20 abuso de drogas; distúrbio cognitivo suave.

34. Uso de acordo com a reivindicação 24 ou 25, em que os distúrbios são distúrbios de movimento com mau funcionamento de gânglios basais que são subtipos diferentes de distonia, tais como distonias focais, distonias focais múltiplas ou segmentais, distonia de torção, discinesias he- 25 misféricas, generalizadas e tardias (induzidas por fármacos psicofarmacológicos), acatisias, discinesias tais como doença de Huntington, doença de Parkinson, doença corporal de Lewis, síndrome das pernas inquietas, PLMS.

35. Uso de acordo com a reivindicação 24 ou 25, em que os distúrbios são orgânicos, incluindo distúrbios mentais sintomáticos, especialmente 30 distúrbios ilusórios orgânicos (similares à esquizofrenia), psicose pré-senil ou senil associada com demência, psicose na epilepsia e na doença de Parkinson e outra psicose orgânica e sintomática; delírio; psicose causada

por infecção; distúrbios de personalidade e comportamentais causados por doença, danos e disfunção cerebral.

5 36. Uso de acordo com a reivindicação 24 ou 25, em que os distúrbios são distúrbios mentais e comportamentais causados por compostos psicoativos, mais particularmente pelo tratamento de distúrbios psicóticos residuais e com início tardio induzidos por álcool, opióides, canabinóides, cocaína, alucinógenos, outros estimulantes, incluindo cafeína, solventes voláteis e outros compostos psicoativos.

10 37. Uso de acordo com a reivindicação 24 ou 25 para melhorar as capacidades de aprendizado e de memória em um mamífero, incluindo um ser humano.

 38. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 24-37 na medicina humana ou na medicina veterinária.

15 39. Composições farmacêuticas ou kits que compreendem pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-10, em combinação com pelo menos um composto farmacêuticamente ativo adicional.

20 40. Composições ou kits de acordo com a reivindicação 39, em que o composto ativo adicional é um composto terapeuticamente ativo útil no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central que não se baseia na inibição da PDE 10.

RESUMO

Patente de Invenção: "PIRIDO[3,2-e] PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS".

- 5 A invenção refere-se a pirido[3,2-e]pirazinas, a processos para a
preparação das mesmas, a preparações farmacêuticas que compreendem
estes compostos e ao uso farmacêutico destes compostos, que são inibido-
res da fosfodiesterase 10, como compostos ativos para o tratamento de do-
enças de mamíferos incluindo um ser humano que pode ser influenciado
10 através do uso dos compostos de acordo com a invenção para inibir a ativi-
dade da fosfodiesterase 10 no sistema nervoso central. Mais particularmen-
te, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiá-
tricos, por exemplo, psicose e distúrbios que compreendem déficits cogniti-
vos como sintomas.