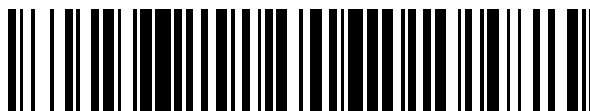


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 179**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10797991 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2513106**

54 Título: **Derivados heteroaromáticos de aril-triazoles como inhibidores de la enzima PDE10A**

30 Prioridad:

**17.12.2009 DK 200901340**

**17.12.2009 US 287321 P**

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

**10.02.2014**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)**

**Ottiliavej 9**

**2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**PÜSCHL, ASK;**

**NIELSEN, JACOB;**

**KEHLER, JAN;**

**KILBURN, JOHN, PAUL;**

**MARIGO, MAURO y**

**LANGGÅRD, MORTEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 442 179 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados heteroaromáticos de aril-triazoles como inhibidores de la enzima PDE10A

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona compuestos heteroaromáticos que son inhibidores de la enzima PDE10A, y como tales son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y se refiere a métodos para tratar trastornos usando los compuestos de la invención

**Antecedentes de la invención**

10 A lo largo de esta solicitud se referencian varias publicaciones en su totalidad. Las descripciones de estas publicaciones son por la presente incorporadas por referencia a esta solicitud para describir más completamente el estado de la técnica a la cual pertenece esta invención.

15 Los nucleótidos cíclicos adenosina monofosfato cíclica (cAMP) y guanosina monofosfato cíclica (cGMP) funcionan como segundos mensajeros intracelulares que regulan un vasto conjunto de procesos en las neuronas. La cAMP y la cGMP son generadas por las adenil y guanil ciclasas, y son degradadas por las nucleótido fosfodiesterasas cíclicas (PDEs). Las concentraciones celulares de cAMP y cGMP son controladas por transmisiones de señales intracelulares, y la estimulación/represión de adenil y guanil ciclasas en respuesta a la activación de GPCR es una forma bien caracterizada de controlar las concentraciones de nucleótidos cíclicos (Antoni, F.A. *Front. Neuroendocrinol.* **2000**, 21, 103-132).

20 Las concentraciones de cAMP y cGMP controlan a su vez la actividad de las quinasas dependientes de cAMP y cGMP así como otras proteínas con elementos respuesta a nucleótidos cíclicos, las cuales a través de la subsiguiente fosforilación de proteínas y otros procesos regulan funciones neuronales clave tales como la transmisión sináptica, la diferenciación celular y la supervivencia.

25 Hay 21 genes de fosfodiesterasas que pueden dividirse en 11 familias de genes. Hay diez familias de adenil ciclasas, dos de guanil ciclasas y once de fosfodiesterasas. Las PDEs son una clase de enzimas intracelulares que regulan las concentraciones de cAMP y cGMP vía hidrólisis de los nucleótidos cíclicos en sus respectivos nucleótido monofosfatos. Algunas PDEs degradan a cAMP, otras a cGMP y otras a ambos. La mayor parte de las PDEs tienen una extensa expresión y tienen papeles en muchos tejidos, mientras que algunas son más específicas de algún tejido.

30 La fosfodiesterasa 10A (PDE10A) es una fosfodiesterasa de doble especificidad que puede convertir tanto a cAMP en AMP como a cGMP en GMP (Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127 y Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076). PDE10A es principalmente expresada en las neuronas en el estrato, en el núcleo accumbens y en el tubérculo olfatorio (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551-557 y Seeger, T.F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985,113-126).

35 La PDE10A de ratón es el primer miembro identificado de la familia de fosfodiesterasas PDE10 (Fujishige, K. *et al. J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 18438-18445 y Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117) y se han identificado variantes de empalmes N-terminales tanto de genes de rata como de ser humano (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551-557 y Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127). Hay un alto grado de homología a través de las especies. PDE10A está solamente localizada en mamíferos con relación a otras familias de PDE. El mRNA de PDE10 se expresa mucho en el testículo y en el cerebro (Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127; Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076 y Loughney, K. *et al.* **25 Gene** **1999**, 234, 109-117). Estos estudios indican que dentro del cerebro, la expresión de PDE10 es más alta en el estrato (caudado y putamen), núcleo accumbens y en el tubérculo olfatorio. Más recientemente se ha realizado un análisis del patrón de expresión en el cerebro de roedores de mRNA de PDE10A (Seeger, T.F. *et al. Abst. Soc. Neurosci.* **2000**, 26, 345, 10) y proteína PDE10A (Menniti, F.S. *et al. William Harvey Research Conference "Phosphodiesterase in Health and Disease"*, Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

45

La PDE10 es expresada en altas concentraciones por las neuronas espinosas de tamaño medio (MSN) del núcleo caudado, el núcleo accumbens y las correspondientes neuronas del tubérculo olfatorio. Éstas constituyen el núcleo del sistema de ganglios basales. Las MSN tienen un papel clave en el circuito cortical-ganglios basales-talamocortical, integrando la entrada convergente cortical/talámica, y enviando esta información integrada de nuevo

5 hacia el córtex. Las MSN expresan dos clases funcionales de neuronas: la clase D<sub>1</sub> que expresa los receptores D<sub>1</sub> de la dopamina y la clase D<sub>2</sub> que expresa los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina. La clase D<sub>1</sub> e neuronas es parte de la ruta de salida estratal "indirecta", que funciona para suprimir las respuestas conductuales que competen con las que son facilitadas por la ruta "directa". Estas rutas que compiten actúan como el freno y el acelerador en un coche. En la vista más simple, la pobreza de movimiento en la enfermedad de Parkinson procede de la sobreactividad de la ruta "indirecta", mientras que el exceso de movimiento en trastornos tales como la enfermedad de Huntington representa la sobreactividad de la ruta directa. La regulación por la PDE10A de la transmisión de señales de cAMP y/o cGMP en el compartimento dendrítico de estas neuronas puede estar implicada en la filtración de la entrada córtico/talámica en las MSN. Además, la PDE10A puede estar implicada en la regulación de la liberación de GABA en la sustancia negra y el globo pálido (Seeger, T.F., *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113-126).

10 El antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de la dopamina está bien establecido en el tratamiento de la esquizofrenia. Desde 1950, el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de la dopamina ha sido el pilar en el tratamiento de la psicosis y en todos los fármacos antipsicóticos efectivos antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>. Los efectos de D<sub>2</sub> son probablemente mediados por medio de neuronas en el estrato, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio, ya que estas áreas reciben las proyecciones dopaminérgicas más densas y tienen la expresión más fuerte de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina (Konradi, C. y Heckers, S. *Society de Biological Psychiatry*, **2001**, 50, 729-742). El agonismo de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina lleva a una disminución de las concentraciones de cAMP en las células en las que se expresa a través de la inhibición de la adenilato ciclasa, y este es un componente de la transmisión de señales de D<sub>2</sub> (Stoof, J. C.; Kebabian J. W. *Nature* **1981**, 294, 366-368 and Neve, K. A. *et al. Journal de Receptors and Signal/Transduction* **2004**, **24**, 165-205). A la inversa, el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> aumenta efectivamente las concentraciones de cAMP, y este efecto podría mimetizarse mediante la inhibición de las fosfodiesterasas que degradan a cAMP.

15 La mayor parte de los 21 genes de las fosfodiesterasas se expresan ampliamente; por lo tanto, la inhibición es probable que tenga efectos secundarios. Debido a que, en este contexto, PDE10A tiene el perfil de expresión deseado con una alta y relativamente específica expresión en las neuronas del estrato, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio, la inhibición de PDE10A es probable que tenga efectos similares al antagonismo del receptor D<sub>2</sub> y que, por lo tanto, tenga efectos antipsicóticos.

20 Aunque es de esperar que la inhibición de PDE10A mimetice en parte el antagonismo del receptor D<sub>2</sub>, podría esperarse que tuviera un perfil diferente. El receptor D<sub>2</sub> tiene componentes para transmitir señales además de cAMP (Neve, K. A. *et al. Journal de Receptors and Signal Transduction* **2004**, **24**, 165-205), por eso la interferencia con cAMP a través de la inhibición de PDE10A puede modular negativamente más antagonizar directamente la transmisión de señales de la dopamina a través de los receptores D<sub>2</sub>. PDE10A también es expresada en receptores D<sub>1</sub> que expresan neuronas del estrato (Seeger, T. F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113-126).

25 Puesto que el agonismo del receptor D<sub>1</sub> conduce a la estimulación de la adenilato ciclasa y da lugar a un aumento de las concentraciones de cAMP, la inhibición de PDE10A es probable que también tenga efectos que mimeticen el agonismo del receptor D<sub>1</sub>. Finalmente, la inhibición de PDE10A no sólo aumentará la concentración de cAMP en las células, sino que también podría esperarse que aumentara la concentración de cGMP ya que PDE10A es una fosfodiesterasa de doble especificidad. En las células cGMP activa varias proteínas diana semejantes a cAMP y también interacciona con las rutas de transmisión de señales de cAMP. Concluyendo, la inhibición de PDE10A es probable que mimetice en parte el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> y, por lo tanto, tiene un efecto antipsicótico, pero el perfil podría diferir del observado con antagonistas clásicos del receptor D<sub>2</sub>.

30 Se ha mostrado que la papaverina, inhibidor de PDE10A, es activa en varios modelos antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataléptico del antagonista de receptor D<sub>2</sub> haloperidol en ratas, pero no provocó catalepsia por sí misma (WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad inducida por PCP en ratas, aunque la reducción de la hiperactividad inducida por las anfetaminas fue insignificante (WO 03/093499). Estos modelos sugieren que la inhibición de PDE10A tiene el clásico potencial antipsicótico que será de esperar a partir de consideraciones teóricas. El documento WO 03/093499 describe además el uso de inhibidores selectivos de PDE10 para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados. Además, la inhibición de PDE10A invierte los déficits subcrónicos inducidos por PCP en el desplazamiento de la atención en ratas (Rodefer *et al. Eur. J. Neurosci.* **2005**, **4**, 1070-1 076). Este modelo sugiere que la inhibición de PDE10A podría aliviar déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

35 La distribución de PDE10A en los tejidos indica que los inhibidores de PDE10A pueden usarse para aumentar las concentraciones de cAMP y/o cGMP dentro de células que expresan la enzima PDE10, especialmente neuronas que comprenden los ganglios basales, y los inhibidores de PDE10A de la presente invención serían por lo tanto útiles

para tratar una variedad de afecciones neuropsiquiátricas asociadas que implican a los ganglios basales tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, y similares, y pueden tener el beneficio de no poseer efectos secundarios no deseados, los cuales están asociados con las actuales terapias en el mercado.

- 5 Además, recientes publicaciones (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873) sugieren que los inhibidores de PDE10A pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes no dependiente de la insulina.

10 Con respecto a los inhibidores de PDE10A, el documento EP 1250923 describe el uso de inhibidores selectivos de PDE10A en general, y de papaverina en particular, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

15 El documento WO 05/113517 describe compuestos estereoespecíficos derivados de benzodiazepina como inhibidores de fosfodiesterasa, especialmente los tipos 2 y 4, y para la prevención y el tratamiento de patologías que implican un trastorno central y/o periférico. El documento WO 02/88096 describe derivados de benzodiazepina y sus usos como inhibidores de fosfodiesterasa, especialmente el tipo 4, en el campo terapéutico. El documento WO 04/41258 describe derivados de benzodiazepinona y sus usos como inhibidores de fosfodiesterasa, especialmente el tipo 2, en el campo terapéutico

20 Las pirrolodihidroisoquinolinas y sus variantes están descritas como inhibidores de PDE10 en los documentos WO 05/03129 y WO 05/02579. Las quinazolinas y las isoquinolinas piperidinil sustituidas que sirven como inhibidores PDE10 están descritas en el documento WO 05/82883. El documento WO 06/11 040 describe compuestos tipo quinazolinas e isoquinolinas sustituidas que sirven como inhibidores de PDE10. El documento US 20050182079 describe derivados de quinazolina e isoquinolina tetrahidroisoquinolinil sustituidos que sirven como inhibidores efectivos de fosfodiesterasa (PDE). En particular, el documento US 20050182079 se refiere a dichos compuestos, los cuales son inhibidores selectivos de PDE10. Análogamente, el documento US 20060019975 describe derivados piperidina de quinazolina e isoquinolina que sirven como inhibidores efectivos de fosfodiesterasa (PDE). El documento US 20060019975 también se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de PDE10. El documento WO 06/028957 describe derivados de cinolina como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 1 para el tratamiento de síndromes psiquiátricos y neurológicos.

30 Sin embargo, estas descripciones no corresponden a los compuestos de la invención, los cuales no están estructuralmente relacionados con ninguno de los inhibidores PDE10 conocidos (Kehler, J. *et al. Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, 17, 147-158 y Kehler, J. *et al. Expert Opin. Ther. Patents* **2009**, 19, 1715-1725), y que los inventores han encontrado ahora que son inhibidores de la enzima PDE10A muy activos y selectivos.

Los documentos US20070155779 y WO2008006372 describen compuestos heteroaril bicíclicos y su uso como inhibidores de la enzima PDE10A.

35 Los compuestos que comprende un grupo de unión-CH<sub>2</sub>-S- y en los que además HET-1 es imidazo[1,2-a]piridina o imidazo[1,2-a]pirimidina están descritos en bibliotecas químicas públicamente disponibles. Estos compuestos no son por lo tanto reivindicados.

Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los actuales tratamientos comercializados para los trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, los cuales no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, persiste la necesidad de métodos alternativos de tratamiento.

#### 40 **Sumario de la invención**

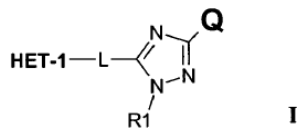
El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima PDE10A.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan tal actividad, y que tengan mejor solubilidad, estabilidad metabólica y/o biodisponibilidad en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

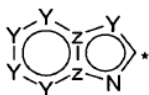
45 Otro objetivo de la invención es proporcionar un tratamiento efectivo, en particular un tratamiento a largo plazo, de un paciente humano, sin provocar los efectos secundarios típicamente asociados con las actuales terapias para los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Otros objetivos de la invención serán evidentes tras leer la presente memoria descriptiva.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que **HET-1** es un grupo heteroaromático de fórmula II que contiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno:



5

en la que Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en la que **HET-1** puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R7, R8 and R9 se seleccionan individualmente de H; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como Me; halógeno tal como cloro y bromo; ciano; halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; alcoxi, tal como metoxi, dimetoxi, etoxi, metoxi-etoxi y etoxi-metoxi, e hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y en la que \* denota el punto de unión;

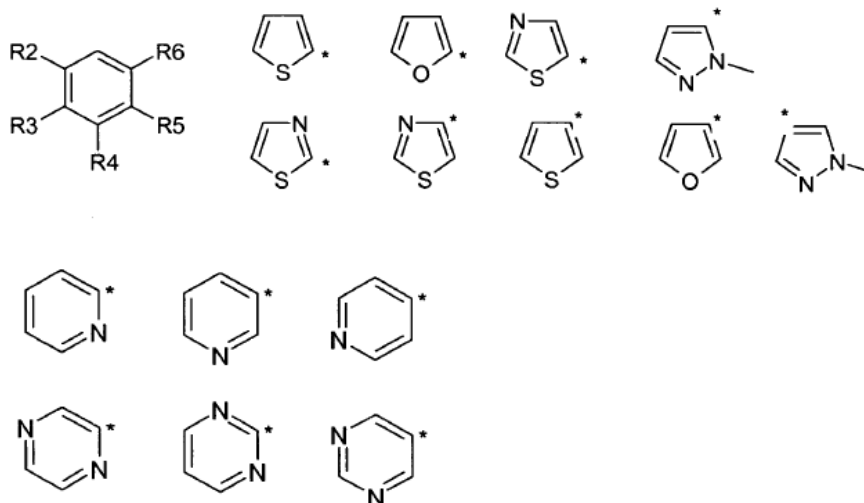
10

-L-es un grupo de unión seleccionado de -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, y -C≡C-.

R1 se selecciona de H; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, isobutilo; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) tal como ciclopropilmetilo; hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como hidroxietilo; CH<sub>2</sub>CN; CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; arilalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como bencilo y 4-clorobencilo; y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterocicloalquilo tal como tetrahidropiran-4-il-metilo y 2-morfolin-4-il-etilo;

15

En la que **Q** es un fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó tres sustituyentes o Q es un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, y el Q preferido se escoge entre las estructuras de la fórmula, en la que "\*" denota el punto de unión:



20

En las que R2-R6 se seleccionan cada uno independientemente de H; alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metoxi; y halógeno tal como cloro o flúor;

5 Con la condición de que el compuesto no sea 1H-benzimidazol, 2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(2-pirazinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]tio]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]tio]-; 1H-benzimidazol, 1-etil-5-(1-piperidinilsulfonil)-2-[[[3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 6-metil-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]tio]-; imidazo[1,2-a]piridina, 8-metil-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; imidazo[1,2-a]piridina, 6-cloro-2-[[[3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]tio]-; imidazo[1,2-a]piridina, 6-metil-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(2-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]tio]-; imidazo[1,2-a]piridina, 6-cloro-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio]metil]-; o 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(2-furanil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]tio]-;

10 ; y sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas.

En realizaciones separadas de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental de la presente memoria.

15 La invención proporciona además un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento of un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico.

Además, en aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece de un trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece de un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece de una adicción a las drogas, tal como una adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína, o a los opiáceos.

### Descripción detallada de la invención

30 Definición de sustituyentes

Cuando se usa en el contexto de la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se usan intercambiamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, y n-hexilo. La expresión "Hidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se definió anteriormente el cual está sustituido con un grupo hidroxilo. El término "halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se definió anteriormente el cual está sustituido con hasta tres átomos de halógeno, tal como trifluorometilo.

40 La expresión "alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta sobre el átomo de oxígeno. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi and n-hexiloxi.

45 El término "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" típicamente se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. La expresión "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" se refiere a un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> como se definió anteriormente, el cual está sustituido con un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de cuatro a ocho miembros que contiene átomos de carbono y hasta tres átomos de N, O o S, siempre que el anillo de cuatro a ocho miembros no contenga átomos de O o de S

adyacentes. La valencia abierta está sobre el heteroátomo o sobre el átomo de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, oxetani, piperazino, morfolino, tiomorfolino y [1,4]diazepano. El término "hidroxiheterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se definió anteriormente el cual está sustituido con un grupo hidroxilo. El término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se definió anteriormente el cual está sustituido con un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropirano-4-il-metilo y 2-morfolino-4-il-etilo.

5

El término "arilo" se refiere a un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se definió anteriormente. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, fenilo y 4-clorofenilo.

10

El término "aril-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un arilo como se definió anteriormente el cual está sustituido con un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, bencilo y 4-clorobencilo.

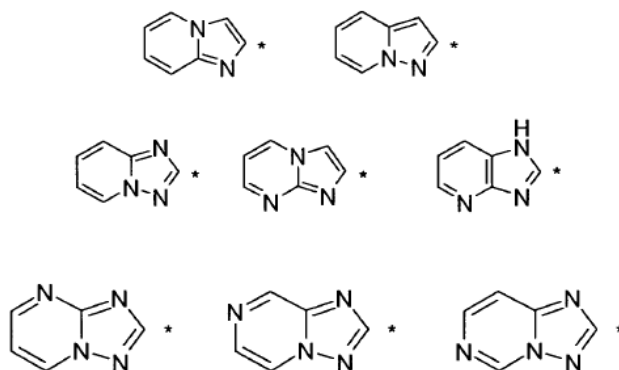
Adicionalmente, la presente invención proporciona además ciertas realizaciones de la invención, que se describen más adelante.

15

En una realización de la invención, **HET-1** es un grupo heteroaromático de fórmula **II** que contiene 2 átomos de nitrógeno. En otra realización de la invención, **HET-1** es un grupo heteroaromático de fórmula **II** que contiene 3 átomos de nitrógeno. En aún otra realización de la invención, **HET-1** es un grupo heteroaromático de fórmula **II** que contiene 4 átomos de nitrógeno.

20

**HET-1** es preferiblemente escogido entre los siguientes grupos heteroaromáticos, en los que "\*" denota el punto de unión:



En otra realización uno o más de los átomos de hidrógeno del compuesto de fórmula **I** han sido sustituidos por deuterio. En particular, el hidrógeno ha sido reemplazado por deuterio cuando R7-R9 es metilo o metoxi.

25

En realizaciones separadas de la invención, el compuesto de fórmula **I** se selecciona entre los siguientes compuestos específicos, en forma de la base libre, uno o más de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La tabla 1 lista compuestos de la invención y los correspondientes índices IC<sub>50</sub> determinados como se describe en la sección "ensayo de inhibición de PDE10A". Cada uno de los compuestos constituye una realización individual de la presente invención.

30

Debe entenderse que varios aspectos, realizaciones, implantaciones y características de la invención mencionadas en la presente memoria pueden reivindicarse separadamente, o en cualquier combinación, como se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Tabla 1: Compuestos de la invención e índices IC<sub>50</sub>

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nm)
8-Metoxi-5-metil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	52

ES 2 442 179 T3

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nm)
5-Metil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	200
5-Metil-2-(1-metil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	280
8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	25
8-Metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	170
5,7-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	59
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	15
8-Metoxi-5-metil-2-[2-(5-fenil-2-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	37
8-Metoxi-5-metil-2-[2-[5-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	180
5-Metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	220
8-Metoxi-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	560
Éster de etilo del ácido {5-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético	81
2-{5-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanol	23
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	6,7
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	36
8-Etil-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	7,5
8-Etil-5-metil-2-[2-(5-fenil-2-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	10
8-Etil-2-[2-(2-isopropil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	40
3-{5-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-propionitrilo	45
3-{5-[2-(8-Etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-propionitrilo	14
2-[2-(2-Isopropil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	56
3-{5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-propionitrilo	25
3-{2-[2-(8-Etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il)-propilamina	150
3-{5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamina	100
2-{2-[2-(2-Metoxi-etil)-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	14
8-Metoxi-2-[2-[2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	62
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiofen-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	5,3
2-[2-(5-Furan-2-il-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	38
2-[(E)-2-(5-Furan-2-il-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-vinil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	60
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiazol-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	25



Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-(5-metil-tiazol-2-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	120
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	76
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-oxazol-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	120
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	5,6
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	53
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-piridin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	39
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiazol-5-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	26
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiazol-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	36
5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	110
2-[2-(5-Furan-2-il-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	4,6
5,8-Dimetil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	53
2-{5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il}-etanol	69

En una realización particular de la presente invención los compuestos de la presente invención tienen un índice IC<sub>50</sub> de menos que 50 nM, tal como en el intervalo de 0,2- 20 nM, particularmente en el intervalo de 0,2- 10 nM, tal como en el intervalo de 0,2-5 nM o en el intervalo de 0,2- 1 nM.

#### 5 Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención también comprende sales de los compuestos, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos.

10 Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ácidos p-toluenosulfónicos, ácidos teofilina acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromo teofilina y similares.

15 Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria por referencia.

20 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, para los fines de esta invención las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

Cantidad terapéuticamente efectiva

25 En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto quiere decir una cantidad suficiente para curar, aliviar o parcialmente parar las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como "cantidad terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como del peso y del estado general del sujeto. Se entenderá que determinar una dosificación apropiada puede conseguirse usando experimentación

rutinaria, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos de la matriz, lo cual está todo dentro de las destrezas normales de un médico entrenado.

5 En el presente contexto, los términos "tratamiento" y "tratar" quieren decir la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que los términos incluyan el espectro completo de tratamientos para una afección dada que el paciente está padeciendo, tales como administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como para prevenir la afección, donde se tiene que entender prevención como la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

#### Composiciones farmacéuticas

15 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental de la presente memoria y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualquier otro compuesto auxiliar y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier ruta adecuada tales como las rutas oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracistérnica, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la ruta dependerá del estado general y de la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo.

30 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, las composiciones pueden prepararse con revestimientos tales como revestimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo tal como una liberación sostenida o prolongada según métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

35 Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen disoluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para ser reconstituidos en disoluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Otras formas adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos e implantes.

40 Las dosificaciones típicas varían de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas también varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas además varían de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales se administran usualmente en una o más dosificaciones, típicamente, una a tres dosificaciones por día. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, de la naturaleza y gravedad de la afección tratada y de cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

45 Las formulaciones también pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos para los expertos en la técnica. Para fines ilustrativos, una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral

puede contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las rutas parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas son del orden de la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

5 La presente invención también proporciona un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables. En una realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el procedimiento anteriormente mencionado es uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental en la presente memoria.

10 Los compuestos de esta invención se utilizan en general como la sustancia libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácidos de un compuesto que tenga la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de fórmula I contiene una base libre tales sales se preparan de una manera convencional tratando una disolución o suspensión de una base libre de fórmula I con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados se han descrito anteriormente.

15 Para la administración parenteral, pueden emplearse disoluciones de los compuestos de fórmula I en disolución acuosa estéril, propilenglicol en disolución acuosa, vitamina E en disolución acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Tales disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido hacerse primero isotónico con cantidad suficiente de disolución salina o de glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal.

20 Los compuestos de fórmula I pueden incorporarse fácilmente a medios acuosos estériles conocidos usando técnicas estándar conocidas para los expertos en la técnica.

25 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, disoluciones acuosas estériles y varios disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, yeso finamente pulverizado, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquil éteres inferiores de celulosa.

30 Ejemplos de vehículos líquidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Similarmente, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material conocido en la técnica de liberación sostenida, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable son entonces fácilmente administradas en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las rutas de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

35 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en forma de un polvo o de gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión aceite en agua o agua en aceite.

40 Si para la administración oral se usa un vehículo sólido, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet o puede estar en la forma de una gragea o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero estará comprendida entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos mezclando el ingrediente activo con compuestos auxiliares y/o diluyentes normales y comprimiendo subsiguientemente la mezcla en una máquina convencional de compresión para preparar comprimidos. Ejemplos of compuestos auxiliares o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactasa, gomas, y similares. Puede usarse cualquier otro compuesto auxiliar o

aditivo usualmente usado para tales fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sea compatible con los ingredientes activos.

#### Tratamiento de trastornos

5 Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula I son inhibidores de la enzima PDE10A y como tales son útiles para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados.

10 La invención proporciona así un compuesto de fórmula I o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, así como una composición farmacéutica que contenga tal compuesto, para usar en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psiquiátrico o una adicción a las drogas en mamíferos incluyendo seres humanos; donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en Enfermedad de Alzheimer, demencia por multiinfartos, demencia alcohólica u otras demencias relacionadas con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés postraumático; retardo mental; trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno de matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y disminución cognitiva relacionada con la edad; 15 y donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o del tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, marihuana, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad del tipo paranoide; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide; y donde la adicción a las drogas es una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiáceos. 20

25 Los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con una o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad, cuando la combinación de los fármacos juntos es más segura o más efectiva que cada fármaco por separado. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o de toxicidad de los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse mediante una ruta y en una cantidad comúnmente usadas, por lo tanto contemporánea o secuencialmente con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de los 30 compuestos de la presente invención. Las combinaciones pueden administrarse como parte de un producto de combinación de formas de dosificación unitarias, o como un kit o protocolo de tratamiento donde uno o más fármacos adicionales se administran en formas de dosificación separadas como parte de un régimen de tratamiento.

35 La presente invención se refiere a un método para tratar un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece un trastorno neurodegenerativo seleccionado de un trastorno cognitivo o un trastorno de movimiento, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

Esta invención se refiere además a un método para tratar un trastorno neurodegenerativo o una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para inhibir PDE10.

40 Esta invención también se refiere a un método para tratar un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. Ejemplos de trastorno psiquiátricos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o del tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, marihuana, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad del tipo paranoide; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno por estrés postraumático; trastorno por estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizado. 45

50 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse ventajosamente en combinación con al menos un agente neuroléptico (el cual puede ser un agente antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un mejor tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia. las

combinaciones y usos de tratamiento de la invención también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no respondan adecuadamente o que sean resistentes a otros tratamientos conocidos.

5 La presente invención se refiere así a un método para tratar un mamífero que padece un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, método que comprende administrar al mamífero a cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, solo o como una terapia de combinación junto con al menos un agente neuroléptico.

10 Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "agente neuroléptico" se refiere a fármacos, los cuales tienen el efecto sobre la capacidad cognitiva y el comportamiento de fármacos antipsicóticos que reducen la confusión, delirios, alucinaciones y agitación psicomotora en pacientes con psicosis. También conocidos como tranquilizantes mayores y fármacos antipsicóticos, los agentes neurolépticos incluyen, pero no se limitan a: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, adicionalmente divididos en alifáticos, piperidinas, y piperazinas, tioxantenos (por ej., cisordinol), butirofenonas (por ej., haloperidol), dibenzoxazepinas (por ej., lozapina), dihidroindolonas (por ej., molindona), difenilbutilpiperidinas (por ej., pimozida), y fármacos antipsicóticos atípicos, que incluyen benzisoxazoles (por ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

15 Los agentes neurolépticos particularmente preferidos para usar en la invención son sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno cognitivo, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

20 Ejemplos of trastornos cognitivos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia alcohólica u otras demencias relacionadas con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés postraumático; retardo mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno de matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y disminución cognitiva relacionada con la edad.

25 Esta invención también se refiere a un método para tratar a trastorno del movimiento, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. Ejemplos de trastornos del movimiento que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington y disquinesia asociada con una terapia agonista de la dopamina. Esta invención se refiere además a un método para tratar un trastorno del movimiento seleccionado de enfermedad de Parkinson y síndrome de las piernas inquietas, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

30 Esta invención también se refiere a un método para tratar un trastorno del estado de ánimo, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. Ejemplos de trastornos del estado de ánimo y de episodios del estado de ánimo que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, episodio depresivo mayor del tipo leve, moderado o grave, un episodio del estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio del estado de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con unas características típicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del estado de ánimo con inicio postparto; depresión post-ictus; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno premenstrual disfórico; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superimpuesto sobre un trastorno psicótico tal como trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y trastorno ciclotímico. Se entiende que un trastorno del estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

35 Esta invención se refiere además a un método para tratar una adicción a las drogas, por ejemplo una adicción al alcohol, a las anfetaminas, a la cocaína, o a los opiáceos, en un mamífero, incluyendo un ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para tratar la adicción al fármaco.

40 Esta invención también se refiere a un método para tratar una adicción a las drogas, por ejemplo por ejemplo una adicción al alcohol, a las anfetaminas, a la cocaína, o a los opiáceos, en un mamífero, incluyendo un ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para inhibir PDE10.

50

Quando se usa en la presente memoria, la expresión "adicción a las drogas", quiere decir un deseo anormal por un fármaco y en general se caracteriza por perturbaciones motivacionales tales como compulsión por tomar el fármaco deseado y episodios intensa ansiedad por el fármaco.

5 La adicción a las drogas se considera ampliamente un estado patológico. El trastorno de adicción implica la progresión del uso agudo del fármaco al desarrollo del comportamiento buscador del fármaco, la vulnerabilidad a la recaída y la capacidad decrecida, ralentizada a estímulos de recompensa naturales. Por ejemplo, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV) ha categorizado tres etapas de adicción: preocupación/anticipación, borrachera/intoxicación, y afecto de retirada/negativo. Estas etapas se caracterizan, respectivamente, en todas partes por preocupación y ansia constantes por obtener la sustancia; uso de la sustancia en mayor cantidad que la necesaria para experimentar los efectos intoxicantes; y experimentación de tolerancia, síntomas de retirada y menor motivación por la actividades de la vida normal.

Esta invención se refiere además a un método para tratar un trastorno que comprende como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición en a mamífero, incluyendo un ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para tratar dicho trastorno.

15 Otros trastornos que pueden tratarse según la presente invención son los trastornos obsesivos/compulsivos, el síndrome de Tourette y otros trastornos con tics.

20 Cuando se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, un "trastorno neurodegenerativo o de afección" se refiere a un trastorno o afección que es provocado por la disfunción y/o muerte de las neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones puede facilitarse mediante la administración de un agente que prevenga la disfunción o muerte de las neuronas en riesgo de estos trastornos o afecciones y/o potencie la función de las neuronas dañadas o sanas de tal forma que se compense la pérdida de la función causada por la disfunción o muerte de las neuronas en riesgo. Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "agente neurotrófico" se refiere a una sustancia o agente que tiene algunas o todas de estas propiedades.

25 Ejemplos of trastornos y afecciones neurodegenerativas que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia por multiinfartos, demencia relacionada con el SIDA, y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; neurodegeneración asociada con apoplejía, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con ataque epiléptico; neurodegeneración asociada con envenenamiento con neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

30 En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativa implica neurodegeneración de neuronas espinosas medias del cuerpo estriado en a mamífero, incluyendo un ser humano.

En otra realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativa es la enfermedad de Huntington.

35 En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto para reducir la grasa corporal o el peso corporal, o para tratar la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), síndrome metabólico, o intolerancia a la glucosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano, el sujeto tiene sobrepeso o es obeso y el antagonista se administra oralmente. En otra realización preferida, el método además comprende administrar al sujeto un segundo agente terapéutico, preferiblemente un agente anti-obesidad, por ej., rimonabant, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, pseudoefedrina, o el péptido YY3-36, o sus análogos.

45 Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "síndrome metabólico" se refiere a una constelación de afecciones que ponen a la gente en alto riesgo de padecer una enfermedad de las arterias coronarias. Estas afecciones incluyen diabetes tipo 2, obesidad, presión sanguínea alta, y un mal perfil de lípidos con elevadas concentraciones de colesterol LDL ("malo"), bajas concentraciones de colesterol HDL ("bueno") y elevadas concentraciones de triglicéridos. Todas estas afecciones están asociadas con concentraciones muy altas de insulina en sangre. El defecto fundamental en el síndrome metabólico es la resistencia a la insulina tanto en el tejido adiposo como en el músculo.

50 Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan a la misma por referencia en su totalidad y en la misma extensión que si se indicara que cada

referencia fuera individual y específicamente incorporada por referencia y expuesta en su totalidad (en la máxima extensión permitida por la ley).

Los encabezamientos y subencabezamientos se usan en la presente memoria sólo por conveniencia, y no deben interpretarse que limiten la invención de ninguna forma.

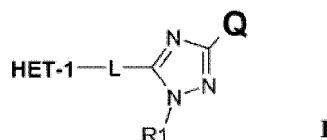
- 5 El uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o del lenguaje ejemplar (incluyendo "por ejemplo", "por ej.", y "como tal(es)") en la presente memoria descriptiva se pretende que sean meramente para iluminar mejor la invención, y no representan una limitación al alcance de la invención a menos que se indique otra cosa.

Las citas y la incorporación de los documentos de patente en la presente memoria se hacen sólo por conveniencia, y no reflejan ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o exigibilidad de tales documentos de patente.

- 10 La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia sujeto referida en las reivindicaciones adjuntas a la misma, como permite la ley aplicable.

### Sección experimental

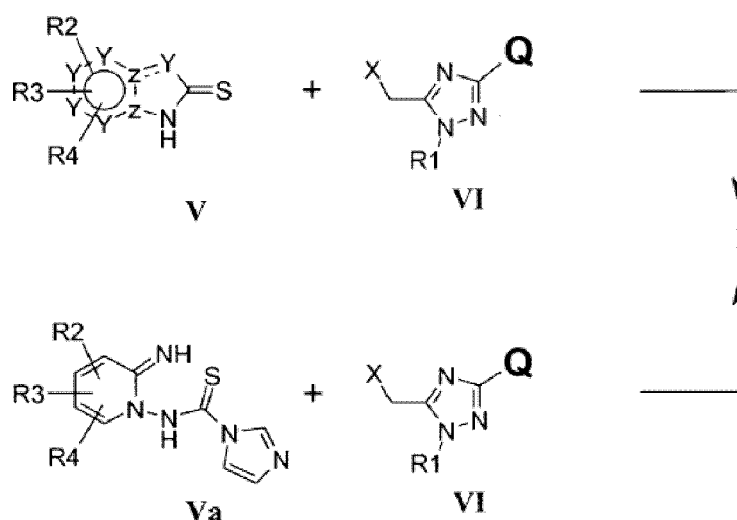
Preparación de los compuestos de la invención



- 15 Los compuestos de la fórmula general **I** de la invención pueden prepararse como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción y la discusión que sigue, HET-1, R<sub>1</sub>-R<sub>9</sub>, -L-, Z e Y son como se definieron anteriormente.

- 20 Los compuestos de fórmula **I**, donde -L- es -S-CH<sub>2</sub>-, pueden prepararse por condensación de un nucleófilo de fórmula **V** o **Va** con un electrófilo de fórmula **VI**, en la que X es un grupo saliente, por ej. Cl, Br, I, metanosulfonilo, 4-toluenosulfonilo, como se muestra en el esquema 1. En la reacción entre **Va** y **VI**, la alquilación del átomo de azufre de **Va** con **VI** y el cierre del anillo para formar el anillo de triazol bicíclico condensado ocurren ambos en las mismas condiciones en un procedimiento en un solo reactor.

Esquema 1



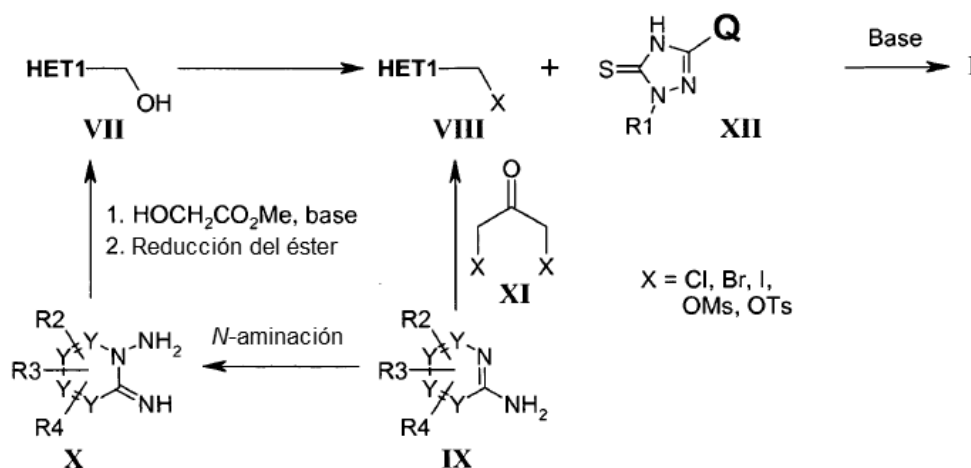
Esta reacción se lleva típicamente a cabo en un disolvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF, o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base tipo carbonato, tal como carbonato de potasio, o una base tipo amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C, opcionalmente a presión en un depósito cerrado. Otros disolventes adecuados incluyen benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno. Alternativamente, pueden usarse mezclas de disolventes tales como tolueno/2-propanol.

Los compuestos de fórmula **V** están comercialmente disponibles o pueden prepararse como se describe en la bibliografía, véanse por ejemplo Brown *et al. Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 397-404; Yutilov *et al. Khim: Geter. Soedin.* **1988**, 799-804; Wilde *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 167-172; Kidwai *et al. J. Korean Chem. Soc.* **2005**, 49, 288-291. Los compuestos de fórmula **Va** pueden prepararse como se describe en el documento WO 96/01826 a partir de las correspondientes 1,2-diaminopiridinas por reacción con tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o +40°C. Las 1,2-diaminopiridinas requeridas están fácilmente disponibles a partir de las correspondientes 2-aminopiridinas comercialmente disponibles por reacción con un reactivo adecuado de *N*-aminación, tal como *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C o temperatura ambiente, véase el documento WO 96/01826.

Los 2-halometil-4-(aril)-1H-triazoles de fórmula **VI** pueden prepararse por halogenación de los correspondientes 2-hidroximetil-4-(aril)-1H-triazoles usando un reactivo adecuado, *por ej.* cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, o tribromuro de fósforo, opcionalmente usando un disolvente adecuado tal como diclorometano, usando métodos bien conocidos para los químicos expertos en la técnica. Los 2-hidroximetil-4-(aril)-1H-imidazoles requeridos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica (véanse por ejemplo Browne, E. J.; *Australian Journal of Chemistry* **1971**, 24(2), 393-403.; Browne, E. J.; Nunn, E. E.; Polya, John B. *Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic* **1970**, (11), 1515-18. Becker, Heinz G. O.; Goermar, G.; Timpe, Hans J. *Journal für Praktische Chemie (Leipzig)* **1970**, 312(4), 610-21. Behringer, Hans; Ramert, Reiner. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1975**, (7-8), 1264-71. Moderhack, Dietrich, *Liebigs Annalen der Chemie* **1984**, (1), 48-65).

Los compuestos de fórmula **I**, donde -L- es -CH<sub>2</sub>-S-, pueden prepararse por condensación de un nucleófilo de fórmula **XII** con un electrófilo de fórmula **VIII** como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



Esta reacción se lleva típicamente a cabo en un disolvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF, o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base tipo carbonato, tal como carbonato de potasio, o una base tipo amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C, opcionalmente a presión en un depósito cerrado. Otros disolventes adecuados incluyen



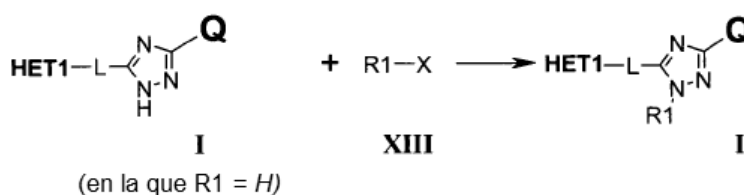
benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno. Alternativamente, pueden usarse mezclas de disolventes tales como tolueno/2-propanol.

Algunos electrófilos de fórmula **VIII** están comercialmente disponibles, y muchos otros son conocidos en la técnica, véase por ejemplo el documento JP 59176277. El electrófilo **VIII**, en el que X es un grupo saliente, *por ej.* Cl, Br, I, metanosulfonylo, 4-toluenosulfonylo, puede prepararse por conversión del alcohol primario de los compuestos de fórmula **VII** en dicho grupo saliente por métodos conocidos para los químicos expertos en la técnica. Dichos métodos pueden, por ejemplo, seleccionarse a partir de la reacción de compuestos de fórmula **VII** con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, cloruro de metanosulfonylo, o cloruro de 4-toluenosulfonylo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, y opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletalina, o piridina. Alternativamente, los electrófilos de fórmula **VIII** pueden prepararse haciendo reaccionar aminas aromáticas comercialmente disponibles de fórmula **IX** con 1,3-dihaloacetonas de fórmula **XI**, por ej. 1,3-dicloroacetona, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-dimetoxietano o etanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o reflujo. Algunos electrófilos de fórmula **VII** están comercialmente disponibles, y muchos otros son conocidos en la técnica, véanse por ejemplo Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4568-4572. Alternativamente, los alcoholes de fórmula **VII** pueden prepararse haciendo reaccionar aminas aromáticas comercialmente disponibles de fórmula **IX** con un reactivo adecuado de N-aminación, tal como O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C o temperatura ambiente, véase el documento WO 96/01826, para dar compuestos de fórmula **X**. Dichos compuestos de fórmula **X** pueden convertirse en compuestos de fórmula **VII** por reacción con glicolato de metilo seguida por reducción del éster de metilo al alcohol requerido usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como éter de dietilo o tetrahidrofurano usando métodos conocidos para los químicos expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula **XII** están comercialmente disponibles o pueden prepararse como se describe en la bibliografía, véanse por ej. Hoggarth, Eric. *Journal of the Chemical Society* **1949**, 1160-3. Losse, Gunter; Hessler, Willi; Barth, Alfred. *Chemische Berichte* **1958**, 91, 150-7. Potts, K. T.; Burton, H. R.; Roy, S. K. *Journal of Organic Chemistry* **1966**, 31 (1), 265-73. Ale, Harry L.; Piala, Joseph J.; *Journal of Medicinal Chemistry* **1966**, 9(1), 42-6. Lalezari, I.; Sharghi, N. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1966**, 3(3), 336-7. Durant, Graham J. *Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic* **1967**, (1), 92-4. US-3962237. Barnikow, Guenter; Ebeling, Horst. *Zeitschrift für Chemie* **1980**, 20(2), 55-6. WO-2009087218. US-2003162812. WO-2000012489. Baxter, Andrew; et. al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13(16), 2625-2628. Dhiman, A. M.; Wadodkar, K. N.; Patil, S. D. *Indian Journal of Chemistry, Section 8: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **2001**, 408(7), 636-639.

Los compuestos de fórmula **I**, donde R1 no es hidrógeno, pueden prepararse mediante la alquilación de los compuestos de fórmula **I**, donde R1 es hidrógeno, con un haluro de alquilo de fórmula **XIII** como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3

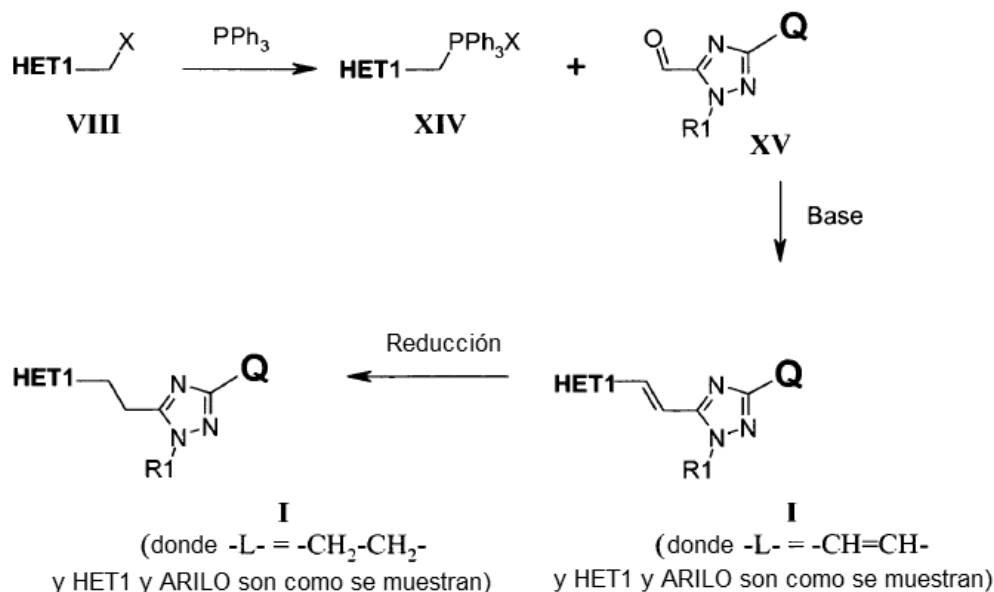


Esta reacción se lleva típicamente a cabo en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como una base tipo carbonato, *por ej.*, carbonato de potasio, o una base tipo amina terciaria, *por ej.*, trietilamina o diisopropiletalina (DIPEA), a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

Los compuestos de fórmula **I**, donde -L- es -CH=CH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- pueden prepararse mediante la secuencia de reacciones mostrada en el esquema 4.

Los compuestos en los que -L- es -C≡C- pueden prepararse mediante la secuencia de reacciones mostrada en el esquema 4.

Esquema 4

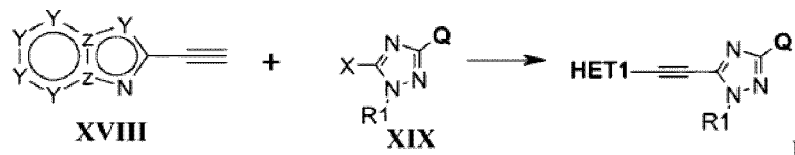
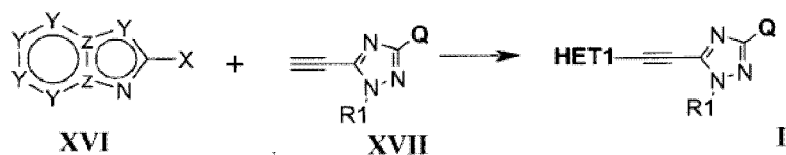


- 5 Específicamente, los compuestos de fórmula I, donde -L- es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> pueden prepararse por reducción de un alqueno de fórmula I, donde -L- es -CH=CH-, por hidrogenación usando un catalizador tipo metal de transición, tal como paladio metal, junto con una fuente de hidrógeno, tal como hidrógeno gas, hidrógeno-carbonato de amonio, o ciclohexadieno. Dichos alquenos de fórmula I, donde -L- es -CH=CH- pueden prepararse mediante la reacción de Wittig entre una sal de fosonio de fórmula XIV y un aldehído de fórmula XV en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. Las sales de fosonio de fórmula XIV están fácilmente disponibles por reacción de compuestos de fórmula VIII (véase el esquema 2 anterior) con trifetilfosfina por métodos conocidos para los químicos expertos en la técnica.
- 10

Los aldehídos de fórmula XV están fácilmente disponibles por oxidación de alcoholes de fórmula VII (véase el esquema 2 anterior) por métodos conocidos para los químicos expertos en la técnica, *por ej.*, haciendo reaccionar alcoholes de fórmula VII con un agente oxidante adecuado, tal como peryodinato de Dess-Martin, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano ó 1,2-dicloroetano.

- 15 Los compuestos de fórmula I, donde L es un triple enlace (etinileno), pueden prepararse mediante reacción de condensación entre triazolil alquino de fórmula XVII con un haluro de heteroarilo de fórmula XVI o mediante la condensación inversa entre un heteroaril alquino de fórmula XVIII con un haluro de triazolilo de fórmula XIX como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5



Esta reacción se lleva típicamente a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y se realiza mezclando el haluro de heteroarilo con el heteroaril alquino junto con un catalizador adecuado, por ej., yoduro de cobre(I) con un ligando tipo fosfina, por ej., el complejo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II)dicloruro diclorometano y una base orgánica como trietilamina y a continuación calentando la reacción en un vial sellado a 120°C durante 15 minutos (microondas).

La invención descrita en la presente memoria se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

#### Métodos generales

Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron usando uno de los siguientes métodos.

#### 10 Método A:

Se usó un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: columna Waters Symmetry C18 de 4,6 x 30 mm con un tamaño de partícula de 3,5 µm; Temperatura de la columna: 60°C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/ acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 2,4 minutos y con un caudal de 3,3 mL/min.

#### Método B:

Se usó un instrumento A PE Sciex API 300 equipado con fotoionización a presión atmosférica y un Sistema Waters UPLC. Columna: Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 µm, 2,1 X 50 mm (Waters); Temperatura de la columna: 60°C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (1 00:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 mL/min.

#### Método C:

Se usó un instrumento A PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: columna Waters Symmetry C18 de 4,6 x 30 mm con un tamaño de partícula de 3,5 µm; Temperatura de la columna: 60°C; Sistema disolvente: A= agua/ácido trifluoroacético (99,95:0,05) y B = metanol/ácido trifluoroacético (99,965:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 83:17 a 0:100 en 2,4 minutos y con un caudal de 3,0 mL/min.

La purificación por LC-MS preparativa se realizó con un instrumento A PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: YMC ODS-A de 50 X 20 mm con un tamaño de partícula de 5 µm; Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con un caudal de 22,7 mL/minuto. La recogida de fracciones se realizó por detección MS con flujo dividido.

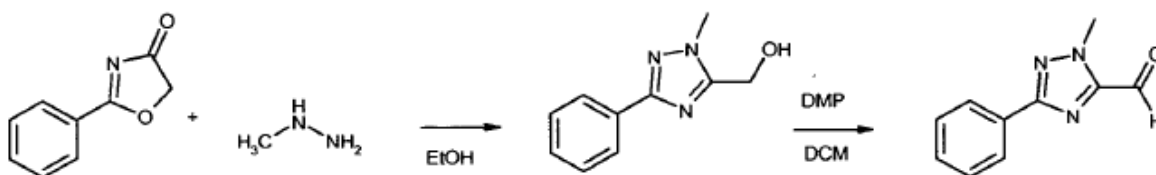
Los espectros  $^1\text{H}$  RMN se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance AV500 o a 250,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DPX250. Como patrón de referencia interna se usó TMS. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm. Para la multiplicidad de las señales de RMN se usan las siguientes abreviaciones: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, br s = singlete ancho y br = señal ancha.

Las abreviaciones están de acuerdo con la ACS Style Guide: "The ACS Styleguide - A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620.

General: la p-tolueno-sulfonil hidrazida (98%) fue de Avocado.

### Preparación de compuestos intermedios

#### 10 2-Metil-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído



Se añadió N-metilhidrazina (1,46 mL, 27,5 mmoles) a una disolución agitada de 2-fenil-oxazol-4-ona (4,03 g, 25,0 mmoles) (preparada como se describe en Yushiyuki *et al. Synthesis. 2004*, 1359-1363) en etanol absoluto (12 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de Ar. Reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1 h. El disolvente se separó por evaporación para producir 4,64 g de un sólido amarillo/blanco de 2-metil-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-metanol bruto.

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (11,3 g, 26,7 mmoles) en una porción a (2-metil-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-metanol (4,60 g, 24,3 mmoles) disuelto en cloruro de metileno (72 mL) a 0°C en atmósfera de Ar. Después de 2 h, la reacción se diluyó con DCE (100 mL) y se extrajo con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL). La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc 20-50% en heptano). Rendimiento: 3,20 g del compuesto del título como un sólido. H-RMN: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,08 (s, 1 H), 8,13 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 4,26 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

2-Etil-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído a partir de etil-hidrazina y 2-fenil-oxazol-4-ona. H-RMN: ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,01 (s, 1 H), 8,07 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 4,59 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

5-Fenil-2-propil-2H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído, a partir de propil-hidrazina y 2-fenil-oxazol-4-ona. H-RMN: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,07 (s, 1 H), 8,17 (d, 2H), 7,48 (m, 3H), 4,59 (m, 2H), 1,95 (m, 2H) 1,00 (t, 3H).

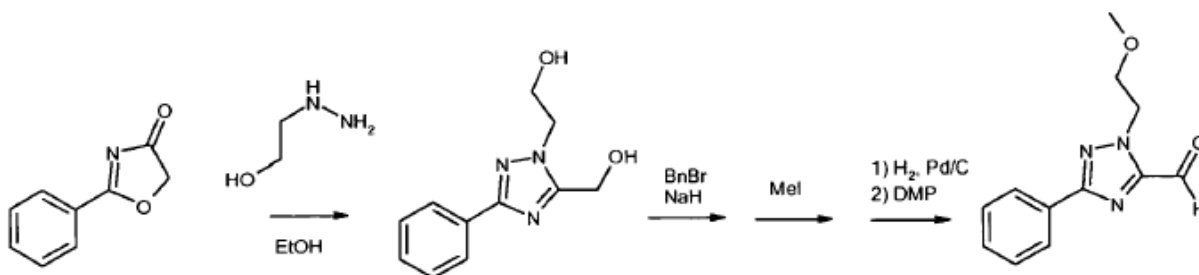
2-Isopropil-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído, a partir de isopropilhidrazina y 2-fenil-oxazol-4-ona. H-RMN: ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,02 (s, 1 H), 8,08 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 5,37 (m, 1 H), 1,51 (d, 6H).

5-Fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído, a partir de (2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina y 2-fenil-oxazol-4-ona. H-RMN: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,07 (s, 1 H), 8,18 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 5,28 (m, 2H).

3-(5-Formil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)-propionitrilo, a partir de 3-hidrazinopropionitrilo y 2-fenil-oxazol-4-ona. H-RMN: ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,03 (s, 1 H), 8,08 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 4,86 (t, 2H), 3,20 (t, 2H).

Éster de etilo del ácido (5-formil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)-acético, a partir del éster de etilo del ácido hidrazino-acético y 2-fenil-oxazol-4-ona. H-RMN: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,05 (s, 1 H), 8,15 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).

#### Ejemplo 2 2-(2-Metoxi-etil)-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehído



5 Se añadió 2-hidroxiethylhidrazina (1,60 g, 21,0 mmoles) a una disolución agitada de 2-fenil-oxazol-4-ona (3,08 g, 19,1 mmoles) en etanol (9,6 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de Ar. Reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se separó por evaporación. Rendimiento: 4,24 g de 2-(5-hidroximetil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)-etanol.

10 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (hidruro de sodio:aceite mineral, 60:40, 1,36 g) en porciones, a una disolución agitada de 2-(5-hidroximetil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)-etanol (2,92 g, 13,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente 5 min en atmósfera de Ar. Se añadió bromuro de bencilo (1,35 mL, 11,3 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de Ar 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl concentrado (1 mL) y luego EtOAc (200 mL) y salmuera (100 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó en un evaporador rotatorio y el producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc 20-50% en heptano). Rendimiento: 1,39 g de 2-(5-benziloximetil-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanol como un aceite.

15 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (hidruro de sodio:aceite mineral, 60:40, 197,7 mg) en porciones, a una disolución agitada de 2-(5-benziloximetil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)-etanol (1,39 g, 4,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (45 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente 5 min en atmósfera de Ar. Se añadió yoduro de metilo (0,3077 mL, 4,942 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de Ar 1 h. Se añadió más NaH (200 mg) y MeI (0,1 mL). Esta adición se repitió después de aprox. 1 h.

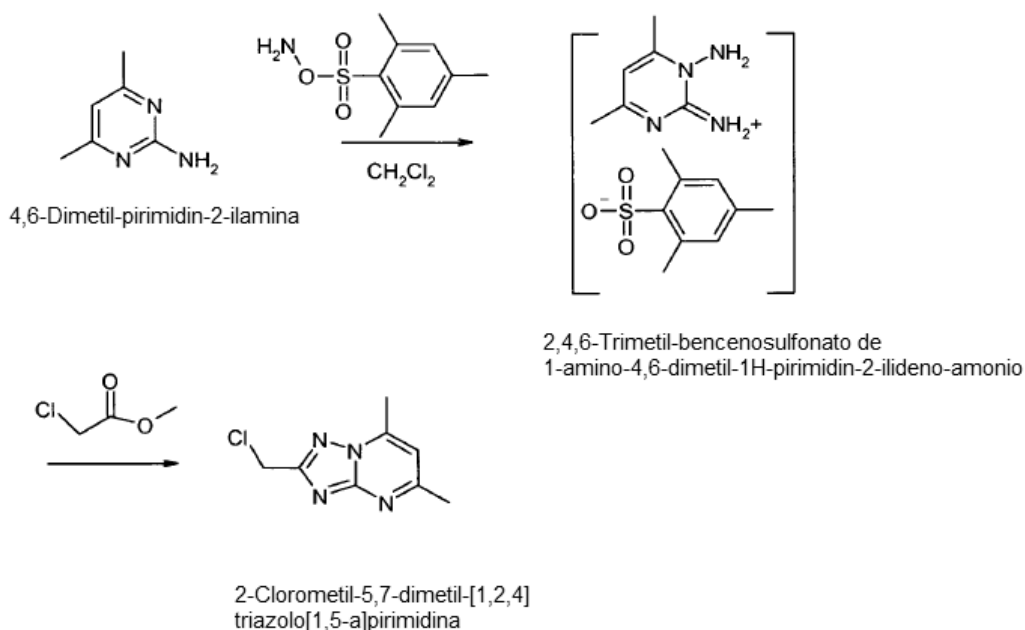
20 Se añadieron EtOAc (100 mL) y salmuera (100 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con más salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se separó por evaporación. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20-100% en heptano). Rendimiento: 1,23 g de 5-benziloximetil-1-(2-metoxi-etil)-3-fenil-1H-1,2,4-triazol como un aceite.

25 Se añadió Pd/C (10%) (negro de humo:paladio, 9:1, 250 mg) a una disolución de 5-benziloximetil-1-(2-metoxi-etil)-3-fenil-1H-1,2,4-triazol (1,23 g, 3,80 mmoles) en metanol (72 mL) y TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se hidrogenó a 3 bares usando un equipo Parr. Se añadió más catalizador (200 mg) y la hidrogenación se continuó. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se separó por evaporación. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc 25-100% en heptano). Rendimiento: 0,84 g de [2-(2-metoxietil)-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-metanol como un aceite. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1530 mg, 3,60 mmoles) a una suspensión agitada de [2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-metanol 15 (840 mg, 3,6 mmoles) disuelto en cloruro de metileno (36,0 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de Ar. La disolución se agitó. Se separó algo de sólido por filtración y se desechó. Se añadieron disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (35 mL) y más DCM (35 mL) a la disolución de DCM.

35 El disolvente se separó por evaporación y el producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50% en heptano). Rendimiento: 0,76 g del compuesto del título como un aceite. H-RMN: (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (s, 1 H), 8,13 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 4,82 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,32 (s, 3H).

### Preparación de otros compuestos intermedios

#### 2-Clorometil-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



5 A una disolución de 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamina (25 g, 200 mmoles) en 400 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió gota a gota una disolución de hidroxilamina-2,4,6-trimetilbencenosulfonato (105 g, 488 mmoles) en 300 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora y se filtró. El sólido recogido se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) para dar 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-ilideno-amonio (40 g, rendimiento: 62%).

10 Una mezcla de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-ilideno-amonio (40 g, 0,1 moles) e NaOH (10 g, 0,2 moles) en 500 mL de EtOH se agitó a  $50-60^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Después de que se añadiera el éster de metilo del ácido cloroacético (16,6 g, 0,15 moles), la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. Después de ser concentrada a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para dar 2 g de 2-clorometil-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con un rendimiento de 9%.

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,55 (s, 1 H), 6,25 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); LC-MS (MH<sup>+</sup>): m/z = 196,9,  $t_R$  (min, método A) = 0,52.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon análogamente:

20 7-Cloro-2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina a partir de 6-cloro-2,5-dimetil-pirimidina-4-ilamina preparada como se describe en Henze *et al.* J. Org. Chem. **1952**, 17, 1320-1327. Rendimiento 3,2%, LC-MS: m/z = 231,5 (MH<sup>+</sup>),  $t_R$  = 1,13 min, método C.

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina a partir de 2-amino-3,6-dimetilpirazina. Rendimiento 60%,  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,91 (s, 1 H), 4,87 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), LC-MS: m/z = 196,9 (MH<sup>+</sup>),  $t_R$  = 0,64 min, método A.

25 2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 6-cloro-5-etil-2-metil-pirimidin-4-ilamina. Rendimiento 21%, LC-MS: m/z = 245,0 (MH<sup>+</sup>),  $t_R$  = 0,72 min, método A.

2-Clorometil-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 3-metoxi-6-metil-piridin-2-ilamina. 64%,  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,11-7,08 (d, 1 H), 7,01-6,98 (d, 1 H), 4,93 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

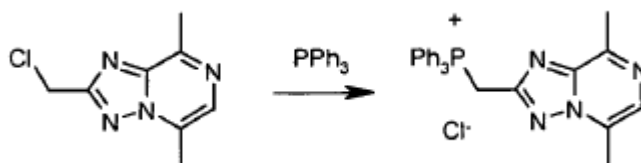
2-Clorometil-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-amino-6-metilpiridina, LC-MS:  $m/z = 181,8$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,64$  min, método A.

2-Clorometil-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-amino-3-metilpiridina, LC-MS:  $m/z = xx$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = xx$  min, método xx.

5 2-Clorometil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-amino-3-metoxipiridina, LC-MS:  $m/z = 197,8$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,40$  min, método B.

2-Clorometil-8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-amino-3-etil-6-metilpiridina, LC-MS:  $m/z = 209,8$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,60$  min, método B.

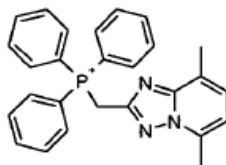
**Cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio**



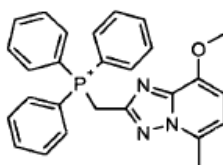
10 Una disolución de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,351 g, 6,87 mmoles) y trifenilfosfina (1,80 g, 6,87 mmoles) en 150 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 12 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se suspendió en éter, se filtró y se secó para dar cloruro de (5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio como un sólido blanco apagado (2,412 g, 74,9%). LC-MS:  $m/z = 423,2$  ([M-Cl]<sup>+</sup>).  $t_R = 0,86$  min, método A.

15

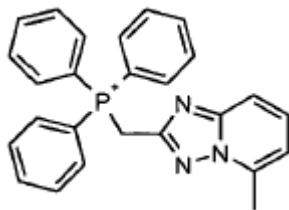
Los siguientes intermedios se prepararon análogamente:



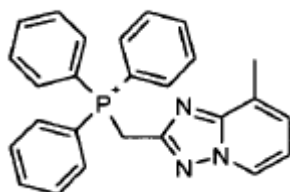
Cloruro (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio a partir de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LCMS:  $m/z = 422,2$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 1,02$  min, método A.



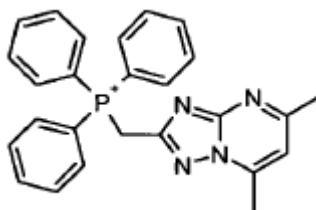
20 Cloruro de (8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio a partir de 2-clorometil-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 438,4$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,96$  min, método A.



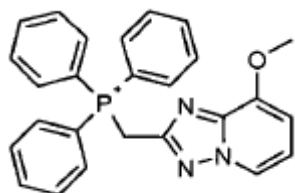
Cloruro de (5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio a partir de 2-clorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 408,4$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,88$  min, método A.



5 Cloruro de (8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio a partir de 2-clorometil-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 408,2$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,59$  min, método B.

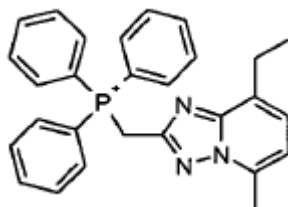


Cloruro de (5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio a partir de 2-clorometil-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS:  $m/z = 423,3$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,85$  min, método A.



10

Cloruro de (8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio a partir de 2-clorometil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 423,9$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,55$  min, método B.



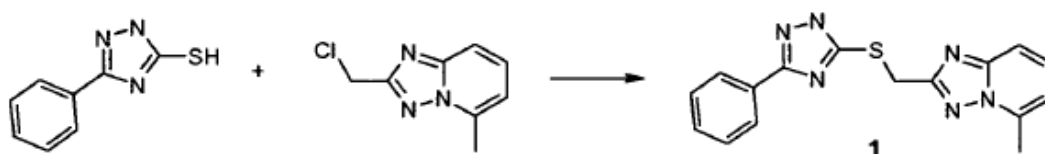


Cloruro de (8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio a partir de 2-clorometil-8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 423,9$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,55$  min, método B.

### Preparación de los compuestos de la invención

#### Ejemplo 1

##### 5 5-Metil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



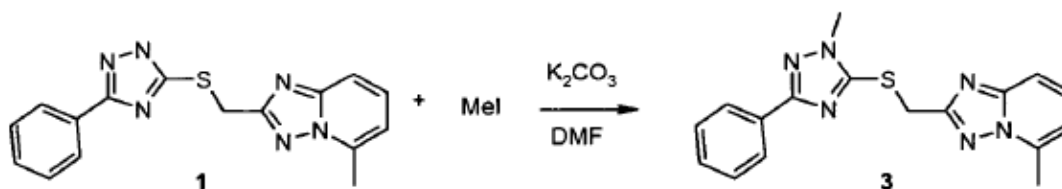
Se añadió trietilamina (0,7602 mL, 5,454 mmoles) a una disolución de [2-clorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (495 mg, 2,73 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 mL, 150 mmoles) y la disolución se agitó aproximadamente 2 min. Se añadió 5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-itiol (532 mg, 3,00 mmoles) a la mezcla como un sólido. La mezcla de reacción se calentó subsiguientemente a 60°C durante 0,5 horas. La mezcla se evaporó en un evaporador rotatorio. Al residuo se añadieron EtOAc (60 mL) y disolución acuosa saturada de bicarbonato (20 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL). Después de secarla (MgSO<sub>4</sub>), el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc:n-heptano 50-100%). Esto dio 542 mg (61 %) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS:  $m/z = 323,1$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,52$  min, método B. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,96 (d, 2H), 7,63 (m, 1 H), 7,60 (t, 1 H) 7,50 (m, 3H), 7,06 (d, 1 H), 4,68 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).

El siguiente compuesto se preparó análogamente:

8-Metoxi-5-metil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2), LC-MS:  $m/z = 353,4$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,57$  min, método B.

#### 20 Ejemplo 2

##### 5-Metil-2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



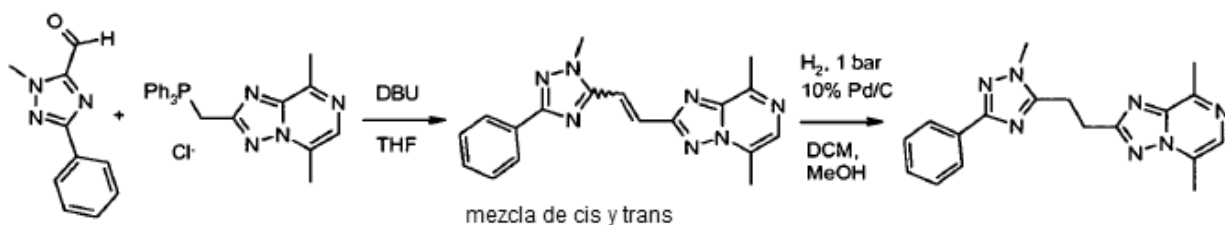
Se añadió yoduro de metilo (142 mg, 1,00 mmoles) disuelto en DMF (0,5 mL) a una suspensión agitada de 5-metil-2-(5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (322 mg, 1,00 mmoles) y carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,5 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de Ar. La disolución se agitó durante 3 h y luego se inactivó añadiendo una disolución saturada de bicarbonato y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC. Esto dio 10 mg del compuesto del título. LC-MS:  $m/z = 337,1$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 0,63$  min, método B. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,96 (d, 2H), 7,63 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H) 7,50-7,40 (m, 3H), 7,07 (d, 1 H), 4,68 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

El siguiente compuesto se sintetizó ventajosamente:

5,8-Dimetil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 338,1 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,38 minutos, método C.

### Ejemplo 3

#### 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



5

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,16 mL, 1,07 mmoles) a una suspensión agitada de cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)trifenilfosfonio (0,490 g, 1,07 mmoles) y 2-metil-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (0,200 g, 1,07 mmoles) en tetrahidrofurano (6,9 mL) en THF seco (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante toda la noche. Se añadió DCM (50 mL) y la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se separó por evaporación. El remanente se disolvió en DCM, y se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc). Rendimiento: 270 mg (76%) del compuesto intermedio como una mezcla cis/trans.

10

Este material (270 mg, 0,81 mmoles) se disolvió en DCM (10 mL) y MeOH (80 mL). La disolución se filtró y se hidrógeno a temperatura ambiente en un cubo H-cube a través de una columna CatCart de Pd/C a una presión de hidrógeno de 1 bar. El disolvente se separó por evaporación, y el producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc). Rendimiento: 138 mg (51%) del compuesto del título como un sólido. LC-MS: m/z = 334,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,16 min, método C. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,0-7,9 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,44 (t, 5 2H), 3,35 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

15

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

20 Dihidrocloruro de 8-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 318,9 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,52 min, método B.

5,7-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: m/z = 334,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,05 min, método C.

25 Dihidrocloruro de 8-metoxi-5-metil-2-[2-(5-fenil-2-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 377,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,66 min, método B.

8-Metoxi-5-metil-2-[2-[5-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 416,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,71 min, método B.

8-Metoxi-5-metil-2-[2-[5-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 319,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,14 min, método C.

30 8-Metoxi-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 335,3 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,09 min, método C.

Éster de etilo del ácido 5-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il}-acético, LC-MS: m/z = 420,6 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,65 min, método B.

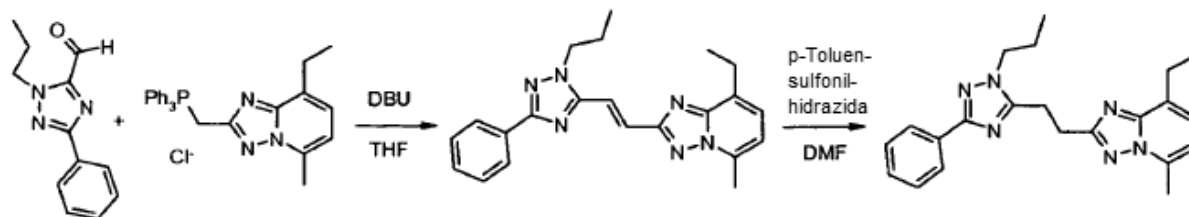
35 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 333,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,24 min, método C.

5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: m/z = 334,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,18 min, método C.

- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiofen-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 340,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,29 min, método C.
- 2-[2-(5-Furan-2-il-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 324,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,17 min, método C.
- 5 2-[(E)-2-(5-Furan-2-il-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-vinil]-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 322,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,46 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiazol-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 341,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 0,97 min, método C.
- 10 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-(5-metil-tiazol-2-yi)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 355,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,21 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 355,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,18 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-oxazol-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 325,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 0,87 min, método C.
- 15 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 340,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,24 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 340,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,26 min, método C.
- 20 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 336,2 (MH+), t<sub>R</sub> = 0,79 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-piridin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 335,2 (MH+), t<sub>R</sub> = 0,78 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiazol-5-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 341,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,0 min, método C.
- 25 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-tiazol-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 341,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,01 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 335,2 (MH+), t<sub>R</sub> = 0,7 min, método C.
- 30 2-[2-(5-Furan-2-il-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 324,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,09 min, método C.
- 2-[2-(5-Furan-2-il-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 324,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,08 min, método C.
- 5,8-Dimetil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 338,1 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,38 min, método C.
- 35 2-[5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanol LC-MS: m/z = 364,2 (MH+), t<sub>R</sub> = 1,3 min, método C.

#### Ejemplo 4

**8-Etil-2-(2-{5-[(Z)-1-et-(E)-ilideno-penta-2,4-dienil]-2-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil}-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**



5 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,150 mL, 1,00 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de 8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio (472 mg, 1,00 mmoles) y 5-fenil-2-propil-2H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (215 mg, 1,00 mmoles) en THF seco (20 mL) y la mezcla se agitó at temperatura ambiente en atmósfera de argón 2 días. El disolvente se separó a vacío. El remanente se disolvió en DCM, y se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc 0-100% en n-heptano). Rendimiento: 290 mg del compuesto intermedio (como un único isómero) como un sólido blanco (78%). LC-MS: m/z = 373,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,93 min, método B. Este material (290 mg, 0,78 mmoles) se disolvió en DMF (7,8 mL) y se añadió p-toluenosulfonilhidrazida (430 mg, 2,3 mmoles) y la reacción se agitó a 120°C 8h en atmósfera de Ar. Se dejó que la disolución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió más p-toluensulfonilo hidrazida (0,08 g), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C en atmósfera de Ar. La DMF se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y se extrajo con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc 50-100% en n-heptano). Rendimiento: 140 mg (48%) del compuesto del título como un sólido. LC-MS: m/z = 375,3 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,68 min, método C. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,12 (m,2H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,93 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

20 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 349,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,59 min, método B.

8-Etil-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 347,1 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,59 min, método B.

25 8-Etil-2-[2-(2-isopropil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 375,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,67 min, método C.

3-{5-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil[1,2,4]triazol-1-il}-propionitrilo, LC-MS: m/z = 388,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,18 min, método C.

5 3-{5-[2-(8-Etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil[1,2,4]triazol-1-il}-propionitrilo, LC-MS: m/z = 386,6 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,32 min, método C.

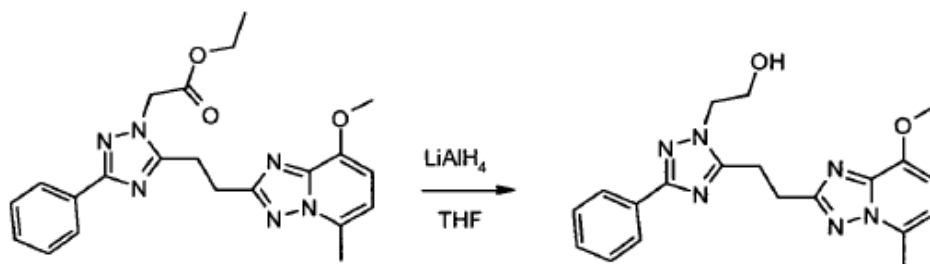
30 2-[2-(2-1 sopropil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil] -8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 377,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,45 min, 10 Método C.

3-{5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil[1,2,4]triazol-1-il}-propionitrilo, LC-MS: m/z = 373,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,56 min, método B.

35 2-{2-[2-(2-Metoxi-etil)-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, LC-MS: m/z = 378,6 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,42 min, método C. p.f. = 141-143 C.

### Ejemplo 5

#### 2-{5-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il}-etanol



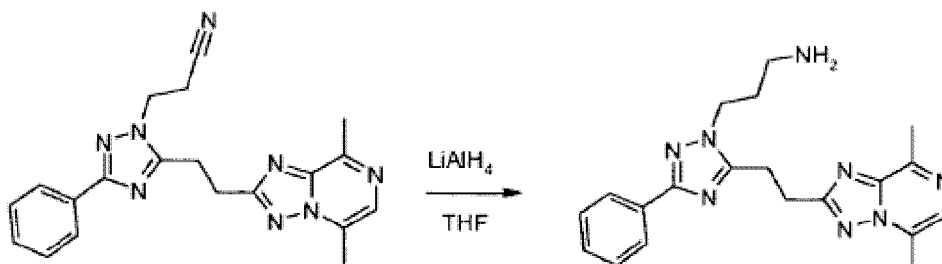
5 Se añadió tetrahidroaluminato de litio 1M en tetrahidrofurano (5,0 mL) a una disolución agitada del éster de etilo del ácido {5-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)etil]-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il}-acético (950 mg, 2,2 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente. La reacción es exotérmica. La disolución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de Ar 3 h. La disolución se diluyó con THF (10 mL) y se inactivó añadiendo Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> húmedo. La disolución se filtró a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seco, y se evaporó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: MeOH 0-30% en EtOAc). Rendimiento: 710 mg (75%) del compuesto del título como un aceite transparente. LC-MS: m/z = 379,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,51 min, método B.

10 El siguiente compuesto se preparó análogamente:

8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 349,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,59 min, método B.

#### Ejemplo 6

##### 3-{5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil[1,2,4]triazol-1-il}-propilamina



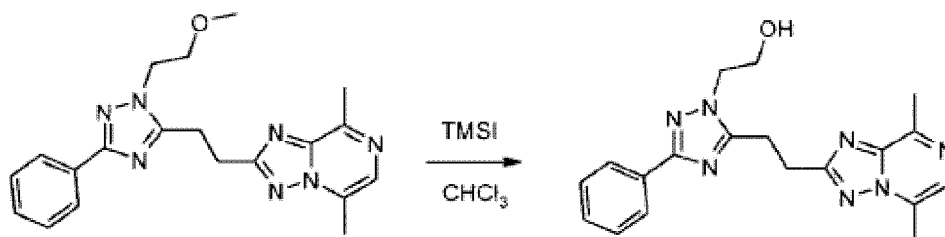
15 Se disolvió 3-{5-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il}-propionitrilo (28 mg, 0,075 mmoles) en amoníaco 2 M en metanol (15 mL) y se hidrogenó en un cubo H a través de una columna de níquel Raney (hidrógeno 50 bares, temperatura ambiente). El disolvente se separó por evaporación. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: MeOH al 10%, trietilamina al 10%, EtOAc al 80%). Rendimiento: 10 mg (35%) del compuesto del título como un aceite transparente. LC-MS: m/z = 377,3 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,81 min, método C.

20 El siguiente compuesto se preparó análogamente:

3-{5-[2-(8-Etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil[1,2,4]triazol-1-il}-propilamina, LC-MS: m/z = 390,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,48 min, método B.

#### 25 Ejemplo 7

##### 2-{5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil[1,2,4]triazol-1-il}-etanol



5 Se añadió yodotrimetilsilano (92,0  $\mu\text{L}$ , 0,646 mmoles) a una disolución agitada de 2-{2-[2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-il]-etil}-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (61 mg, 0,16 mmoles) en cloroformo (5 mL) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La disolución se agitó a temperatura ambiente 4 h. Se añadió más yodotrimetilsilano (184  $\mu\text{L}$ , 1,29 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron MeOH (10 mL) y sulfito de sodio sólido (0,5 g) y la mezcla se agitó 30 min, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: MeOH 0-5% en EtOAc). Rendimiento: 27 mg (46%) del compuesto del título como un sólido. LC-MS:  $m/z = 364,5$  (MH<sup>+</sup>),  $t_R = 1,30$  min, método C.

### Ensayo farmacológico

#### 10 Enzima PDE10A

La enzima PDE10A activa se prepara de varias formas para usarla en ensayos PDE (Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127 y Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076). PDE10A puede expresarse como proteínas de longitud completa o como proteínas truncadas, en tanto y cuanto expresen el dominio catalítico.

15 PDE10A puede prepararse en diferentes tipos de células, por ejemplo células de insectos o E. coli. Un ejemplo de un método para obtener PDE10A catalíticamente activa es como sigue: el dominio catalítico de PDE10A de ser humano (aminoácidos 440-779 de la secuencia con número de acceso NP 006652) se amplifica a partir de RNA total de cerebro de ser humano mediante RT-PCR estándar y se clona en los sitios BamH1 y Xho1 del vector pET28a (Novagen). La expresión en coli se realiza según protocolos estándar. Brevemente, los plásmidos de expresión se transforman en la cepa BL21 (DE3) de E. coli, y 50 mL de cultivo se inoculan con las células que se dejaron crecer hasta una densidad óptica de 600 antes de inducir la expresión de las proteínas con IPTG 0,5 mM. Tras la inducción, las células se incuban toda la noche a temperatura ambiente, después de lo cual las células se recogen por centrifugación. Las células que expresan PDE10A se resuspenden en 12 mL (TRIS-HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 1 mM e inhibidores de proteasas). Las células se lisan por sonicación, y después de que todas las células estén lisadas se añade Triton X100 según los protocolos de Novagen. PDE10A se purifica parcialmente en sefarosa Q y las fracciones más activas se juntaron.

#### Ensayo de inhibición de PDE10A

30 Un ensayo de PDE10A puede, por ejemplo, realizarse como sigue: el ensayo se realiza en muestras de 60  $\mu\text{L}$  que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir 20-25% del sustrato nucleótido cíclico), un agente amortiguador del pH (HEPES 7.6 50 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; Tween 20 al 0,02%), BSA 0,1 mg/ml, 225 pCi de sustrato nucleótido cíclico marcado con <sup>3</sup>H, cAMP marcado con tritio, hasta una concentración final de 5 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se inician por adición del sustrato nucleótido cíclico, y se deja que las reacciones transcurran durante una hora a temperatura ambiente antes de terminarlas mezclándolas con 15  $\mu\text{L}$  de bolas de silicato de ytrio 8 mg/mL (Amersham). Se deja que las bolas sedimenten durante una hora en la oscuridad antes de que las placas se cuenten en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida puede convertirse en actividad relativa a un testigo sin inhibir (100 %) y los índices IC<sub>50</sub> pueden calcularse usando la extensión Xlfit de EXCEL.

#### Hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP)

40 Se usan ratones macho (NMRI, Charles River) que pesen 20-25 g. En cada grupo que recibe el compuesto de ensayo (5 mg/kg) más PCP (2,3 mg/kg) se usan ocho ratones, incluyendo los grupos testigo paralelos que reciben el vehículo del compuesto de ensayo más PCP o sólo inyecciones del vehículo. El volumen de inyección es 10 mL/kg.

El experimento se hace en condiciones de luz normal en una habitación sin perturbar. La sustancia de ensayo se inyecta por oss 60 m antes de la inyección de PCP, la cual se administra vía subcutánea.

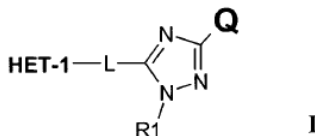
5 Inmediatamente después de la inyección de PCP, los ratones se colocan individualmente en una jaula de ensayo de diseño especial (20 cm x 32 cm). La actividad se mide mediante fuentes de luz infrarroja 5x8 y fotocélulas espaciadas por 4 cm. Los rayos de luz cruzan la jaula 1,8 cm por encima del fondo de la jaula. El recuento de la motilidad requiere la interrupción de los rayos de luz adyacentes, evitando así las cuentas inducidas por movimientos estacionarios de los ratones.

10 La motilidad se registra en intervalos de 5 min durante un período de 1 hora. El efecto del fármaco se calcula sobre las cuentas totales durante el período de ensayo conductual de 1 hora de la siguiente manera: como línea base se usa la motilidad media inducida mediante el tratamiento con el vehículo en ausencia de PCP. Por consiguiente, se calcula que el 100 por cien de efecto de PCP son las cuentas totales de motilidad menos la línea base. La respuesta en grupos que reciben el compuesto de ensayo es por tanto determinada por las cuentas totales de motilidad menos la línea base, expresada en tanto por ciento del resultado similar registrado en el grupo testigo paralelo de PCP. Las respuestas porcentuales se convierten en tanto por ciento de inhibición.

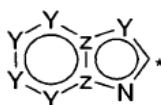
15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura I



- 5 en la que **HET-1** es un grupo heteroaromático de fórmula II que contiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno:



en la que Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en la que **HET-1** puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R2-R4 individualmente seleccionados de hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; halógeno; ciano; halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; arilo, alcoxi e hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y en la que \* denota el punto de unión,

- 10 **Q** es un fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos

-L- es un grupo de unión seleccionado de -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, y -C≡C-

R1 se selecciona de H; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; CH<sub>2</sub>CN; CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; arilalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterocicloalquilo,

- 15 con la condición de que el compuesto no sea 1H-benzimidazol, 2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(2-pirazinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil]tio]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil]tio]-; 1H-benzimidazol, 1-etil-5-(1-piperidinilsulfonil)-2-[[[3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 6-metil-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil]tio]-; imidazo[1,2-a]piridina, 8-metil-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; imidazo[1,2-a]piridina, 6-cloro-2-[[[3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil]tio]-; imidazo[1,2-a]piridina, 6-metil-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(2-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil]tio]-; imidazo[1,2-a]piridina, 6-cloro-2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 2-[[[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il]tio]metil]-; ó 1H-benzimidazol, 2-[[[3-(2-furanil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil]tio]-;

- 25 y sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas, con la condición de que cuando el grupo de unión (L) sea -CH<sub>2</sub>-S-, entonces **HET-1** no sea ni imidazo[1,2-a]piridina ni imidazo[1,2-a]pirimidina.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto imidazo[1,2-a]pirimidina.  
 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.  
 30 4. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto imidazo[1,2-a]piridina.  
 5. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto imidazo[4,5-b]pirimidina.  
 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto pirazolo[1,5-a]piridina.  
 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina.



8. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual **HET-1** es un resto [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina.
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofeno, furano, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina y pirazina.
- 5 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R2, R3 and R4 son todos hidrógeno.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde al menos uno de R2, R3 y R4 es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde al menos uno de R2, R3 y R4 es halógeno tal como cloro o bromo.
- 10 14. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 8-Metoxi-5-metil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il sulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 5-Metil-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 5-Metil-2-(1-metil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridina; 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 8-Metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 5,7-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina; 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina; 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(5-fenil-2-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 5-Metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 8-Metoxi-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; Éster de etilo del ácido {5-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético; 2-[5-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)etanol; 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 5,8-Dimetil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina; 8-Etil-5-metil-2-[2-(2-metil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 8-Etil-5-metil-2-[2-(5-fenil-2-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 8-Etil-2-[2-(2-isopropil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 3-[5-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil[1,2,4]triazol-1-il)-propionitrilo; 3-[5-[2-(8-Etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-propionitrilo; 2-[2-(2-Isopropil-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-8-metoxi-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 3-[5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-propionitrilo; 3-[2-[2-(8-Etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il)-propilamina; 3-[5-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)etil]-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamina; 2-[2-[2-(2-Metoxi-etil)-5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina; y 8-Metoxi-2-[2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-2H[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, pero sin condición, para usarse como un medicamento.
- 35