

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 578**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10798437 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2519521**

54 Título: **Compuestos de tetrahidrotriazolopiridina como potenciadores de receptores selectivos de mGlu5 útiles para el tratamiento de la esquizofrenia**

30 Prioridad:

**25.02.2010 US 307935 P**

**29.12.2009 EP 09382309**

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

**19.02.2014**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**PRIETO, LOURDES y**  
**TABOADA MARTINEZ, LORENA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 443 578 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

Compuestos de tetrahydrotriazolopiridina como potenciadores de receptores selectivos de mGlu5 útiles para el tratamiento de la esquizofrenia

5 La presente invención proporciona ciertos compuestos de tetrahydrotrizaolopiridina, composiciones farmacéuticas de los mismos, procedimientos de uso de los mismos y procedimientos de preparación de los mismos.

10 L-glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central y se conoce como un aminoácido excitador. Los receptores de glutamato se componen de dos subtipos principales: los receptores ionotrópicos de canales iónicos activados por ligando, y los receptores metabotrópicos acoplados a proteína G con siete dominios transmembrana (mGlu). La familia metabotrópica comprende ocho miembros y se sub-divide en tres grupos en base a la similitud de las secuencias, la transducción de señales y la farmacología. Los receptores del grupo I (mGlu<sub>1</sub> y mGlu<sub>5</sub>, y sus variantes de empalme) están acoplados positivamente a la hidrólisis de fosfato de inositol y la generación de una señal de calcio intracelular. Los receptores del grupo II (mGlu<sub>2</sub> y mGlu<sub>3</sub>) y los receptores del grupo III (mGlu<sub>4</sub>, mGlu<sub>6</sub>, mGlu<sub>7</sub> y mGlu<sub>8</sub>) están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa y regulan los niveles de AMP cíclico inhibiendo indirectamente la actividad de la adenilil ciclasa. Los subtipos de receptores mGlu tienen patrones de expresión únicos en el sistema nervioso central, que pueden ser objetivo de agentes nuevos y selectivos.

15 Las publicaciones de solicitud de patente internacional N° WO 2007/130824 y WO 2007/130825 divulgan ciertos compuestos de triazolopirimidina como antagonistas del receptor de mGlu<sub>5</sub>, y divulgan además los compuestos como útiles en el tratamiento de una serie de afecciones que incluyen la esquizofrenia.

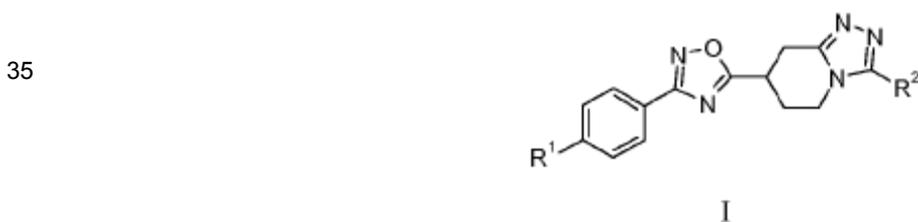
20 La publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2005/080397 divulga ciertos compuestos heterocíclicos condensados como antagonistas de los receptores de mGlu<sub>5</sub>, y divulga, además, los compuestos como útiles en el tratamiento de una serie de afecciones que incluyen la esquizofrenia.

La publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2006/014185 divulga ciertos compuestos heteropolicíclicos como antagonistas de los receptores mGlu del Grupo I, y divulga, además, los compuestos como útiles en el tratamiento de una serie de afecciones que incluyen la esquizofrenia.

25 Los compuestos de la presente invención son potenciadores selectivos de los receptores metabotrópicos del grupo I, en particular el receptor mGlu<sub>5</sub> (mGlu<sub>5</sub>). En particular, los compuestos de la presente invención demuestran selectividad por el receptor mGlu<sub>5</sub> con relación al receptor mGlu<sub>1</sub>. Como tales, se cree que son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con el receptor de mGlu<sub>5</sub>, tales como la esquizofrenia, incluyendo el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia.

30 De esta manera, la presente invención proporciona nuevos compuestos que son potenciadores de mGlu<sub>5</sub> y, como tal, se cree que son útiles en el tratamiento de los trastornos discutidos anteriormente. Dichos compuestos deberían ser útiles en el tratamiento de estas afecciones con un perfil de eventos adversos que difiere de los agentes no selectivos.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

40 R<sup>1</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y

R<sup>2</sup> es alquilo C4 - C5 ramificado.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 En una realización particular, la composición comprende además uno o más de otros agentes terapéuticos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

5 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de la esquizofrenia, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R<sup>1</sup> es flúor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R<sup>2</sup> es tert-butilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y

R<sup>2</sup> es tert-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, isobutilo o 1,2-dimetilpropilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Un compuesto particular de la presente invención es 3-tert-butil-7-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

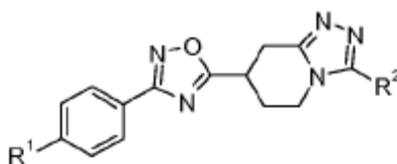
Un compuesto particular de la presente invención es (-)-3-tert-butil-(7S)-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Un compuesto particular de la presente invención es (-)-3-tert-butil-(7S)-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sustancialmente libre de (+)-3-tert-butil-(7R)-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

Una realización adicional de la presente invención incluye un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

A) para un compuesto de fórmula I,

25



I

30

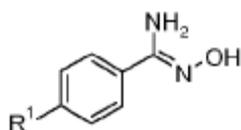
en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metil; y

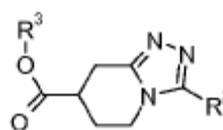
R<sup>2</sup> es alquilo C4 - C5 ramificado;

condensar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula II, en la que R<sup>3</sup> es alquilo C1-C3

35



VII

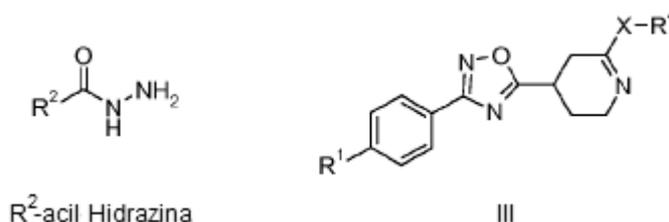


II

o alternativamente

B) para un compuesto de fórmula I, R condensar una R<sup>2</sup>-acil hidrazina con un compuesto de fórmula III en la que X es O o S, y R<sup>4</sup> es alquilo C1-C3.

5



10 después de lo cual, cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable.

La expresión "alquilo C1-C3" significa una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

La expresión "alquilo C4-C5 ramificado" significa una cadena alquilo que tiene de 4 a 5 átomos de carbono, en la que al menos un átomo de carbono es terciario o cuaternario.

15 Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros. Aunque todos los enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas están contemplados dentro de la presente invención, las realizaciones preferentes son diastereómeros individuales, y las realizaciones más preferentes son enantiómeros individuales. Las realizaciones aún más preferentes son enantiómeros individuales sustancialmente libres del otro enantiómero. La expresión "sustancialmente libre" significa un exceso enantiomérico (ee) mayor del 95%. Un exceso enantiomérico mayor del 97% es preferente, siendo más preferente un exceso mayor del 99%.

20

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de adición de ácido que existe en conjunción con la parte básica de un compuesto de fórmula I. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en el HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nueva York, 2002, que son conocidos por la persona con conocimientos en la materia.

25 Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la invención se incluyen otras sales. Pueden servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

30 Se espera que un compuesto de la invención sea útil siempre que esté indicada la potenciación del receptor mGlu<sub>5</sub>. En particular, se espera que un compuesto de la invención sea útil para el tratamiento de la esquizofrenia, incluyendo el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia.

Tal como se usa en la presente invención, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero y, preferiblemente, se refiere a un ser humano.

35 Se reconoce que una persona con conocimientos en la materia puede afectar a la esquizofrenia mediante el tratamiento de un paciente que muestra actualmente síntomas con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. De esta manera, los términos "tratamiento" y "tratar" pretenden hacer referencia a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o parada de la progresión del trastorno y/o sus síntomas, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

40 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, la dosis que es eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia tal como se describe en la presente memoria.

45 El médico de atención puede determinar fácilmente una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de la presente invención, el diagnosticador tiene en cuenta una serie de factores, incluyendo, pero sin limitarse a, el compuesto de la presente invención a ser administrado; la co-administración de otros agentes, si se usan; la especie de mamífero, su tamaño, edad, y salud general; el grado de implicación o la gravedad de los síntomas; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado, el uso de otra medicación concomitante, y otras circunstancias relevantes.

Se espera que una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención varíe desde aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 5 mg/kg/día. Las cantidades preferentes pueden ser determinadas por una persona con conocimientos en la materia.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en la forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza se determinan mediante la solubilidad y las propiedades químicas, incluida la estabilidad, del compuesto seleccionado, la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por sí mismos, pueden ser formulados y administrados en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, para facilitar la cristalización, una mayor solubilidad, etc.
- 10 Una persona con conocimientos en la materia de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados en función de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la etapa del trastorno o afección y otras circunstancias relevantes (REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19ª Edición, Mack Publishing Co. (1995)).

#### Actividad funcional in vitro en el receptor mGlu<sub>5</sub> humano

- 15 Una línea celular AV-12 que expresa, de manera estable, el receptor de mGlu<sub>5</sub> humano y co-transfectada con el transportador de glutamato de rata EAAT1 (transportador de aminoácido excitador 1) se usa para estos estudios (véase, por ejemplo Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, *Mot. Pharmacol.* 48, 648-657, 1995). La línea celular se mantiene mediante cultivo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con alta glucosa y clorhidrato de piridoxina suplementado con 5% de suero fetal bovino dializado, inactivado por calor, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 10 mM ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinetanosulfónico, L-glutamato 1 mM, 0,75 mg/ml de geneticina y 0,3 mg/ml de higromicina. Se pasan sub-cultivos confluentes dos veces por semana usando 0,25% de tripsina-EDTA. Las células se cosechan 24 horas antes del ensayo y se dispensan usando una sembradora celular Matrix WellMate a 65.000 células por pocillo en placas revestidas con poli-D-lisina, de paredes negras, de 96 pocillos, en un medio que contiene L-glutamato 1 mM (recién añadida).
- 20 Los niveles de calcio intracelular se supervisan antes y después de la adición de los compuestos usando un lector de placas con obtención de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Union City, CA, EE.UU.). El tampón de ensayo está compuesto de solución salina tamponada de Hank (HBSS) suplementada con HEPES 20 mM. Se elimina el medio y las células se incuban con Fluo-3AM 8  $\mu$ M (Molecular Probes, Eugene, OR, EE.UU., F-1241, 50  $\mu$ l, por pocillo) en tampón de ensayo durante 90 minutos a 25°C. La solución de colorante se elimina y se reemplaza con tampón de ensayo fresco (50  $\mu$ l por pocillo). Se realiza un ensayo FLIPR de adición única que genera una curva de respuesta a la concentración de 11 puntos para el glutamato agonista antes de cada experimento. Los resultados se analizan usando (GraphPad<sup>®</sup> Prism v4, GraphPad Software, La Jolla, CA, EE.UU.) para calcular las concentraciones de glutamato necesarias para inducir las respuestas EC<sub>10</sub>.
- 25 Los compuestos se ensayan en un ensayo FLIPR de dos adiciones usando un perfil de respuesta a la concentración de 10 puntos a partir de una concentración final de 25  $\mu$ M (modo agonista) o 12,5  $\mu$ M (modo potenciador). Una serie de dilución de 3 veces en sulfóxido de dimetilo (DMSO) es seguida por una única dilución en tampón de ensayo; la concentración final de DMSO es del 0,625%. Después de tomar una lectura de fluorescencia inicial de 5 segundos en el instrumento FLIPR, el compuesto se añade a la placa de células (50  $\mu$ l por pocillo). Los datos se recogen cada segundo durante los primeros 30 segundos y, a continuación, cada 3 segundos durante un total de 90 segundos con el fin de detectar la actividad de agonista. Inmediatamente después, se añade la segunda adición que consiste en glutamato 100  $\mu$ M en tampón de ensayo (típicamente, aproximadamente 1-2  $\mu$ M, final) a la placa celular, generando una respuesta EC<sub>10</sub>. Después de la segunda adición, se recogen datos cada segundo durante 29 imágenes y, a continuación, cada 3 segundos durante 15 imágenes.
- 35 La respuesta máxima se define como la inducida por EC<sub>max</sub> (glutamato 100  $\mu$ M). El efecto del compuesto se mide como las alturas de los picos máximo menos mínimo en unidades fluorescentes relativas (RFUs) corregidas para la fluorescencia basal medida en ausencia de glutamato. Las determinaciones se realizan usando placas duplicadas. Los efectos de los agonistas se cuantifican como porcentaje de estimulación inducida por solo compuesto con relación a la respuesta máxima de glutamato. Los efectos de potenciación se cuantifican como porcentaje de aumento en presencia de una respuesta EC<sub>10</sub> en glutamato respecto a la respuesta EC<sub>max</sub>. Todos los datos se calculan como valores EC<sub>50</sub> relativos usando un programa de ajuste de curva logística de cuatro parámetros (ActivityBase<sup>®</sup> v5.3.1.22, IBS, Alamenda, CA, EE.UU.).
- 40 En el ensayo anterior, los compuestos ejemplificados en forma racémica en la presente memoria exhibieron un EC<sub>50</sub> en el modo potenciador de menos de 12  $\mu$ M en mGlu<sub>5</sub>. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 exhibió un EC<sub>50</sub> de 120  $\pm$  47 nM (n = 3) medido en mGlu<sub>5</sub>. Además, los compuestos ejemplificados en forma resuelta en la presente memoria exhibieron un EC<sub>50</sub> en el modo potenciador de menos de 200 nM a mGlu<sub>5</sub>. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 11

exhibió un  $EC_{50}$  de  $36 \pm 3,5$  nM ( $n = 6$ ) medido en  $mGlu_5$ . Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son potenciadores del receptor  $mGlu_5$  humano.

Tarea de igualación demorada a la posición en ratas

5 La tarea de igualación demorada a la posición (DMTP) ha sido usada para estudiar la memoria de trabajo en ratas. La memoria de trabajo en este contexto es la retención y el uso de la información que está disponible sólo durante una prueba individual. El estudio de los compuestos que modulan los receptores de NMDA en DMTP ha sido usado para identificar la importancia de los receptores de NMDA en el aprendizaje y la memoria. Más específicamente, los estudios han demostrado que los antagonistas competitivos de NMDA inducen un deterioro de DMTP en ratas. Se cree que los compuestos que muestran un efecto positivo en la atenuación de los déficits inducidos por los antagonistas competitivos de NMDA en ratas son útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos en los seres humanos.

10 Se alojaron ratas Lister macho encapuchadas en grupos de 4 y se mantuvieron bajo una dieta con restricción de alimentos y un ciclo de luz oscuridad de 12 horas. Los experimentos se realizaron durante la misma parte de la fase de luz cada día.

15 Se usan cámaras operativas estándar, alojadas en cámaras con atenuación de sonido y luz. Cada cámara comprendía una luz doméstica, dos palancas retráctiles, cada una con una luz de estímulo sobre la misma. Las palancas están situadas a cada lado de un alimentador en forma de rebaje donde se suministran gránulos de comida desde un dispensador automático de bolas. El inicio de una sesión es señalado por el accionamiento de la luz doméstica, y su apagado permanente indica el final de una sesión. Las sesiones experimentales se controlan y los datos se registran y analizan.

20 Fase de muestra. Una prueba comienza con una de las palancas que se extiende al interior de la cámara. La luz de estímulo sobre la palanca se ilumina. Si se presiona la palanca, ésta se retrae y la luz de estímulo se apaga. Esto inicia el período de retardo pseudo-aleatorio seleccionado de 1, 2, 4, 8 o 16 segundos durante el entrenamiento o de 1, 12 o 32 segundos durante el ensayo.

25 Introducción de la cabeza. Una vez completado este período de retardo, los animales deben introducir la cabeza en la tolva de alimentos en un período de 10 segundos; si se obtiene una respuesta apropiada, las dos palancas se extienden dentro de la cámara. Si no se obtiene ninguna respuesta durante este período, la luz doméstica se apaga y la prueba es considerada como una omisión.

30 Fase de elección. Si los animales responden apropiadamente introduciendo la cabeza y las palancas se extienden al interior de la cámara operativa, tienen 10 segundos para dar su respuesta. Una respuesta correcta consiste en un animal que presiona la misma palanca que se extiende al interior de la cámara durante la fase de muestra. Esta respuesta resulta en la retracción de las dos palancas y el suministro de una única bola de comida a la tolva de alimentación. Después de un intervalo de 5 segundos entre pruebas, comienza la próxima prueba. Después de una respuesta incorrecta, (el animal presiona la palanca opuesta a la que había estado extendida durante la fase de muestra), las dos palancas se retraen y la luz doméstica se apaga, señalando el final de esa prueba. Después de un tiempo de 5 segundos, comienza la próxima prueba, señalada por el encendido de la luz doméstica. Si el animal no responde dentro de 10 segundos durante la fase de elección, las palancas se retraen, la luz doméstica se apaga y la prueba se registra como una omisión.

35 Sesión global. Cada sesión se termina después de 75 pruebas (15 presentaciones pseudo-aleatorias de cada período de demora). Los animales son entrenados para un criterio de una precisión superior al 70% durante toda la sesión con menos del 10% de omisiones de respuesta. Una vez alcanzado el criterio, las ratas se entrenan dos veces por semana en un estado de referencia y una vez a la semana en un estado de ensayo.

40 Compuestos de ensayo. Se prepara un compuesto de almacén de la presente invención de 1,0 mg/ml. Por ejemplo, 18,7 mg del compuesto del Ejemplo 11 se pesan y se suspenden en 18,7 ml de vehículo (1% de cmc de alta viscosidad, 0,25% de Tween, 0,05% de antiespumante). Se forma una suspensión blanca. El compuesto de ensayo se administra por vía oral, 60 minutos antes del inicio de una sesión, en un volumen de 1 ml/kg.

45 Antagonista de NMDA de almacén, 2,0 mg/ml: 35,5 mg de SDZ 220.581 se pesan y se disuelven en 16,73 ml de vehículo (0,09 ml de NaOH 1 M, llevado a volumen con 5% de glucosa). Se forma una solución y a un pH 6,5 en el momento de la inyección. SDZ 220.581 se administra por vía subcutánea, 30 minutos antes del inicio de una sesión, en un volumen de 1 ml/kg. El antagonista de NMDA SDZ 220.581 o SDZ se refiere a ácido (S)- $\alpha$ -amino-2'-cloro-5-(fosfonometil) [1,1'-bifenil]-3-propanoico.

50 Análisis estadístico. Los animales se asignan a grupos de tratamiento compensados en términos de tratamientos anteriores y rendimiento de referencia. Se realiza un ANOVA factorial de dos vías con factores: Ejemplo 11\_(E.11 o V) y SDZ 220.581\_(SDZ o V) sobre mediciones individuales, incluyendo las introducciones de cabeza, pruebas, etc. Se realiza un ANOVA de tres vías sobre mediciones repetidas (2 entre - E.11, SDZ) y una dentro del factor (retardo). Los efectos e

interacciones principales significativos son supervisados mediante comparaciones apropiadas planificadas. Si existen efectos significativos del tratamiento pero no hay una interacción significativa, la interacción se evalúa adicionalmente con las comparaciones y análisis planificados de los efectos simples.

5 Resultados (véase la Tabla 1). Un análisis de la compensación de los grupos de tratamiento emparejados mostró que los grupos no diferían antes del ensayo. No hay un efecto significativo del tratamiento asignado sobre ninguna de las mediciones clave - % total correcto  $F_{3,60} = 0,005$ ; % total incorrecto  $F_{3,60} = 0,001$ ; % omisiones totales  $F_{3,60} = 0,11$ . No hay diferencia entre los grupos en el número de introducciones de cabeza realizadas durante la sesión ( $F_{3,60} = 1,38$ ). Tampoco hay ningún efecto del tratamiento asignado sobre el % correcto en cada retardo (retardo del tratamiento x  $F_{12,240} = 1,09$ ). Se incluyen 64 animales en el estudio.

10 % de precisión: Hay un efecto principal del tratamiento del Ejemplo 11 ( $F_{1,60} = 6,4$ ,  $P < 0,05$ ), y un efecto principal del tratamiento SDZ ( $F_{1,60} = 8,0$ ,  $P < 0,01$ ). La interacción es significativa ( $F_{1,60} = 5,6$ ,  $P < 0,05$ ). Las comparaciones planificadas muestran que V/SDZ se comporta significativamente peor que los animales tratados con V/V y que este déficit es suprimido completamente por el tratamiento concomitante con el Ejemplo 11.

15 % de omisiones: Hay un efecto principal del tratamiento del Ejemplo 11 ( $F_{1,60} = 6,75$ ,  $P < 0,05$ ), y un efecto principal del tratamiento SDZ ( $F_{1,60} = 15,66$ ,  $P < 0,001$ ). La interacción es significativa ( $F_{1,60} = 9,61$ ,  $P < 0,01$ ). Las comparaciones planificadas muestran que V/SDZ se comporta significativamente peor que los animales tratados con V/V y que este déficit es suprimido completamente por el tratamiento concomitante con el Ejemplo 11.

20 Medidas de latencia: No hay un efecto principal sobre la latencia promedio a responder correctamente del tratamiento del Ejemplo 11 ( $F_{1,60} = 2,98$ ); ni un efecto principal del tratamiento SDZ ( $F_{1,60} = 11,26$ ,  $P < 0,01$ ). La interacción es significativa ( $F_{1,60} = 5,48$ ,  $P < 0,05$ ). Las comparaciones planificadas muestran que V/SDZ se comporta significativamente peor que los animales tratados con V/V y que este déficit es atenuado por el tratamiento concomitante con el Ejemplo 11. No hay un efecto principal sobre la latencia promedio a responder incorrectamente del tratamiento del Ejemplo 11 ( $F_{1,60} = 2,37$ ,  $P > 0,1$ ); ni un efecto principal del tratamiento SDZ ( $F_{1,60} = 12,20$ ,  $P < 0,001$ ). La interacción no es significativa ( $F_{1,60} = 3,81$ ,  $P > 0,05$ ). Las comparaciones planificadas muestran que V/SDZ se comporta significativamente peor que los animales tratados con V/V y que este déficit es atenuado por el tratamiento concomitante con el Ejemplo 11. No hay un efecto principal sobre la latencia a presionar la palanca de muestra durante las 75 sesiones de prueba del tratamiento del Ejemplo 11 ( $F_{1,60} = 1,65$ ); ni un efecto principal del tratamiento SDZ ( $F_{1,60} = 18,55$ ,  $P < 0,001$ ). La interacción no es significativa ( $F_{1,60} = 2,76$ ). Las comparaciones planificadas muestran que V/SDZ se comporta significativamente peor que los animales tratados con V/V y que este déficit es atenuado por el tratamiento concomitante con el Ejemplo 11.

30 Introducciones de cabeza: Hay un efecto principal sobre las introducciones totales de cabeza del tratamiento del Ejemplo 11 ( $F_{1,60} = 9,02$ ,  $P < 0,01$ ); y un efecto principal del tratamiento SDZ ( $F_{1,60} = 11,20$ ;  $P < 0,01$ ). La interacción es significativa ( $F_{1,60} = 8,31$ ,  $P < 0,01$ ). Las comparaciones planificadas muestran que V/SDZ se comporta significativamente peor que los animales tratados con V/V y que este déficit es atenuado por el tratamiento concomitante con el Ejemplo 11.

35 Pruebas completadas: No hay un efecto principal sobre el número de pruebas completadas del tratamiento del ejemplo 11 ( $F_{1,60} = 0,27$ ); ni un efecto principal del tratamiento SDZ ( $F_{1,60} = 5,95$ ,  $P < 0,05$ ). La interacción no es significativa ( $F_{1,60} = 0,27$ ). Las comparaciones planificadas muestran que V/V es significativamente diferente a V/SDZ.

Tabla 1

Medición	VN	Ejemplo 11/V	Ejemplo 11/SDZ	V/SDZ
% de precisión	75,3 ± 1,4	75,6 ± 1,6	74,7 ± 2,0 +++	66,0 ± 2,0 ***
% de omisiones	0,5 ± 0,2	1,2 ± 0,4	2,3 ± 1,0 +++	9,9 ± 2,4 ***
Introducciones de cabeza	2.080 ± 125	2.092 ± 83	2.043 ± 115 +++	1.421 ± 95
Pruebas completadas	75 ± 0	75 ± 0	72 ± 2	71 ± 2
Latencia (s) promedio correcto (s)	0,91 ± 0,05	0,94 ± 0,05	0,99 ± 0,026 ++	1,21 ± 0,05 ***
Latencia (s) promedio incorrecto (s)	0,95 ± 0,07	0,98 ± 0,08	1,10 ± 0,07 +	1,35 ± 0,07 ***
Latencia (s) muestra (s)	1,32 ± 0,09	1,84 ± 0,22	5,77 ± 2,09 +	10,1 ± 2,06 ***
N	16	16	16	16

(Cont.)

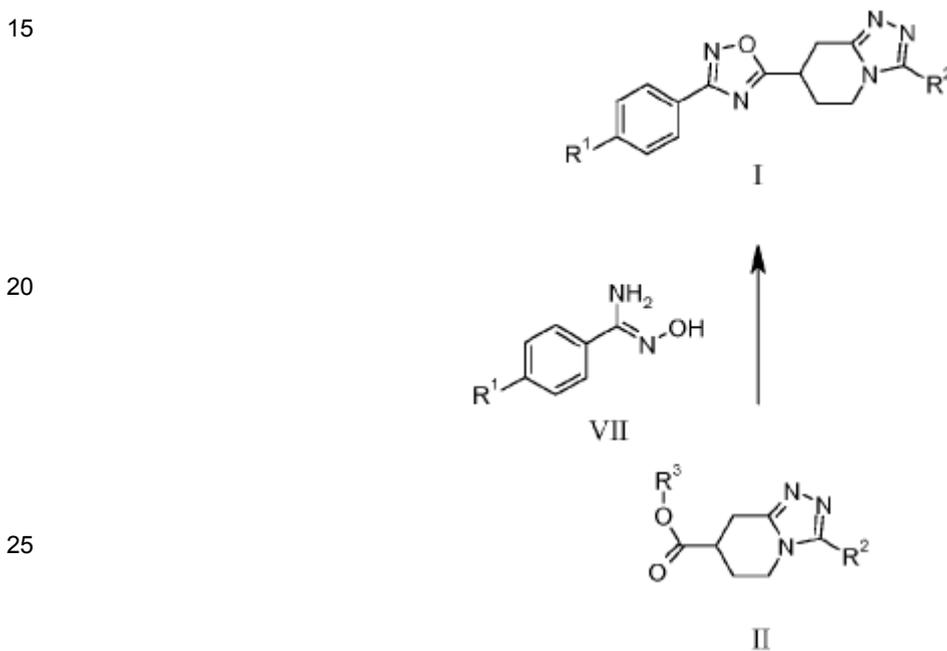
En comparación con V/V: \* 0,01 < p < 0,05; \*\* 0,001 < p < 0,01; \*\*\*p < 0,001

En comparación con V/SDZ: + 0,01 < p < 0,05; ++ 0,001 < p < 0,01; +++p < 0,001

5 En el ensayo anterior, un tratamiento concurrente con 1 mg/kg del Ejemplo 11 atenuó todos los déficits inducidos por SDZ-220,581 en el ensayo de igualación demorada a la posición de memoria de trabajo. Esto demuestra que un compuesto de la presente invención es útil en un modelo *in vivo* de cognición.

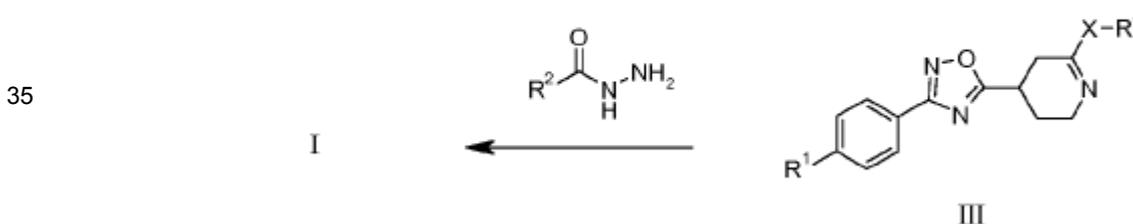
10 Un compuesto de fórmula I puede ser preparado mediante un procedimiento conocido por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos o mediante un procedimiento descrito en la presente memoria, incluyendo los descritos para las preparaciones y los ejemplos. Un procedimiento novedoso descrito en la presente memoria proporciona otro aspecto de la invención. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevos intermedios para la fabricación de un compuesto de fórmula I proporcionan características adicionales de la invención y se ilustran mediante los procedimientos siguientes, en los que los significados de los radicales genéricos son tal como se han definido anteriormente, a menos que se especifique lo contrario.

Esquema A



30 En general, un compuesto de fórmula I puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula II. Más específicamente en el Esquema A, un compuesto de fórmula II en la que R<sup>3</sup> es alquilo C1-C3 se condensa con una R<sup>1</sup>-benzamidoxima de fórmula VII en presencia de una base tal como tert-butóxido de potasio en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, para proporcionar un compuesto de fórmula I.

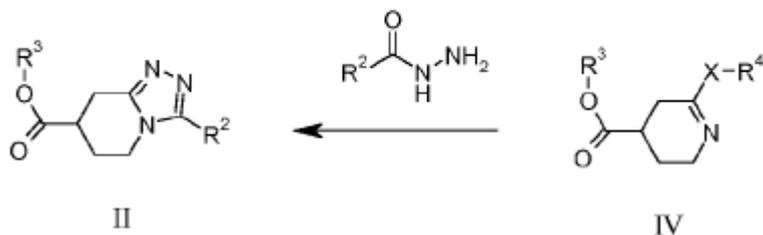
Esquema B



Un compuesto de la fórmula I puede ser preparado también a partir de un compuesto de fórmula III. Más específicamente en el Esquema B, un compuesto de fórmula III en la que X es O o S, y R<sup>4</sup> es alquilo C1-C3 se hace reaccionar con una R<sup>2</sup>-acil hidrazina en un disolvente adecuado, tal como metanol, para proporcionar un compuesto de fórmula I.

Esquema C

5

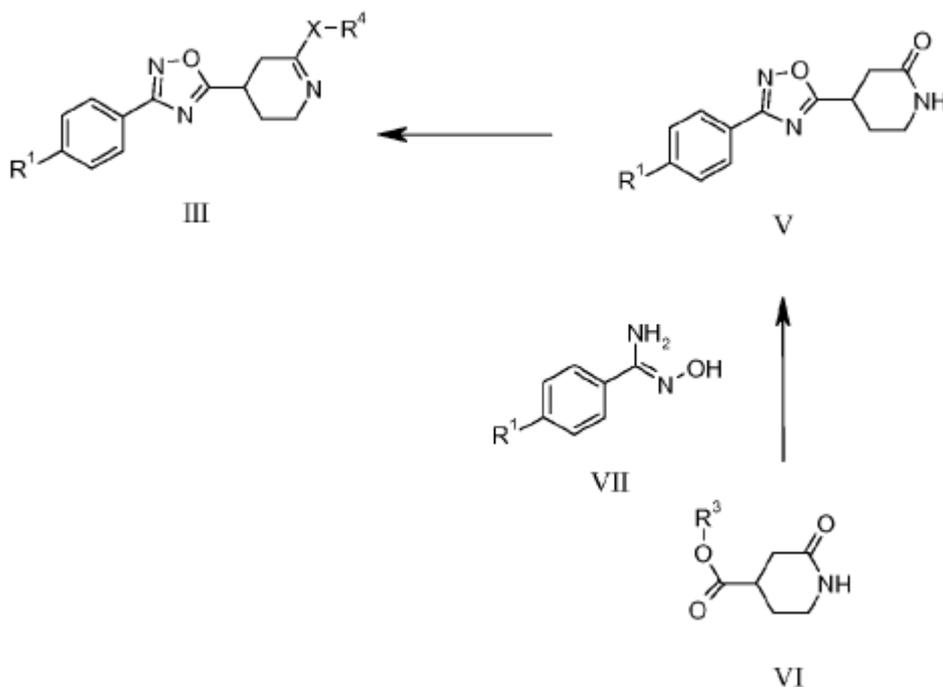


10

Un compuesto de fórmula II puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula IV. Más específicamente en el Esquema C, un compuesto de fórmula IV en la que X es O o S y R<sup>4</sup> es alquilo C1-C3 se hace reaccionar con una R<sup>2</sup>-acil hidrazina en un disolvente adecuado, tal como metanol o piridina, para proporcionar un compuesto de fórmula II.

Esquema D

15



20

25

Un compuesto de fórmula III puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula VI. Más específicamente en el Esquema D, un compuesto de fórmula VI en la que R<sup>3</sup> es alquilo C1-C3 se condensa con una R<sup>1</sup>-benzamidoxima de fórmula VII en presencia de una base, tal como tert-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, para proporcionar un compuesto de fórmula V. Un compuesto de fórmula V se hace reaccionar con un agente de alquilación, tal como tetrafluoroborato de trimetiloxonio, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, para proporcionar un compuesto de fórmula III en la que X es oxígeno y R<sup>4</sup> es metilo.

30

35

En las preparaciones y los ejemplos ilustrativos siguientes, se usan los significados y abreviaturas siguientes: DMSO, dimetilsulfóxido (perdeuterado [-d<sub>6</sub>] para RMN), MS, espectro de masas; EtOAc, acetato de etilo; THF, tetrahidrofurano; min, minuto; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; LC-MS, HPLC-espectrografía de masas; GC, cromatografía de gases; MeOH, metanol; MTBE, metil t-butil éter; SCX-2, resina de intercambio catiónico; pf, punto de fusión y RMN, espectroscopia o espectro de resonancia magnética nuclear. Tal como se usa en la presente memoria, "δ" se refiere a partes por millón campo abajo de tetrametilsilano. El término k' se refiere al factor de capacidad. Los reactivos se obtienen de una diversidad de fuentes comerciales. En general, los disolventes se eliminan bajo presión reducida (se evaporan). En algunas preparaciones, los rendimientos indicados son los rendimientos crudos representativos para los productos que se

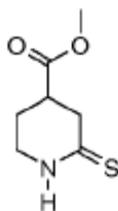
40

aíslan mediante evaporación o filtración y se usan directamente sin purificación adicional. Los compuestos racémicos pueden ser designados con o sin el símbolo ( $\pm$ ) en el nombre químico.

### Preparación 1

Síntesis de piperidina-2-tiona-4-carboxilato de metilo.

5

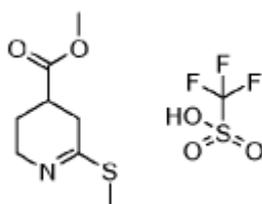


10 Añadir reactivo de Lawesson (9,2 g, 22,7 mmol) a una solución de 2-oxopiperidina-4-carboxilato de metilo (6,5 g, 41,4 mmol) en tolueno (83 ml) y calentar a reflujo durante 2 horas. Enfriar la solución y concentrar a sequedad bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: diclorometano (gradiente 5-15%) para dar el compuesto del título (6,95 g).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,97 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 8,48 (bs, 1H).

### 15 Preparación 2

Síntesis de ácido trifluorometanosulfónico de 2-metil-3,4,5,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo

20

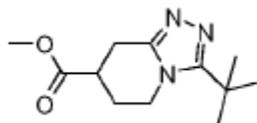


25 Añadir trifluorometanosulfonato de metilo (7,9 g, 48,1 mmol) a una solución de piperidina-2-tiona-4-carboxilato de metilo (6,95 g, 40,1 mmol) en diclorometano (150 ml). Después de 16 horas, concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (13,68 g)  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,09 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,87 (m, 2H).

### Preparación 3

Síntesis de 3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-7-carboxilato de metilo

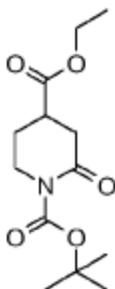
30



35 Añadir hidrazida de pivaloilo (4,95 g, 42,6 mmol) a una solución de ácido trifluorometanosulfónico de 2-metil-3,4,5,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (13,68 g, 40,55 mmol) en piridina (25 ml) y agitar durante 16 horas. Calentar a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 horas y concentrar a presión reducida después de enfriar. Disolver en diclorometano y añadir una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y carbonato de potasio acuoso al 10%. Separar la capa orgánica y extraer la fase acuosa con diclorometano adicional. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera y secar sobre sulfato de sodio anhidro. Filtrar y concentrar el filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (6,07 g, 56,8%).  $^1\text{H NM}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H), 2,11 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,28 (m, 1H).

### Preparación 4

40 Síntesis de 4-etil-2-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo



5

10 A una solución de 1-tert-butil-4-etil-piperidina-1,4-dicarboxilato (75 g, 291,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y agua (750 ml) a temperatura ambiente, añadir óxido de rutenio (IV) hidrato (2,2 g, 14,573 mmol) (99,9%) para proporcionar una suspensión fina de color negro. Colocar un baño de agua a 21°C para ayudar a la refrigeración. Añadir periodato de sodio (130 g, 606,2 mmol) en porciones durante 60 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 35°C y añadir solo periodato adicional cuando la temperatura interna se ha enfriado por debajo de 30°C. Una vez completada la adición, la reacción se agita durante 30 minutos a 25°C. Se añade periodato adicional (10 g) hasta que la reacción permanece de color amarillo, lo que indica la finalización.

15 Verter la mezcla en agua (2.000 ml) y diclorometano (1.000 ml). Filtrar a través de tierra de diatomea y lavar la torta del filtro con diclorometano. Separar las capas de filtrado y extraer la fase acuosa con diclorometano adicional. Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar a sequedad bajo presión reducida. Purificar el residuo resultante en un tapón de gel de sílice, eluyendo con 100% hexano y, a continuación, 40% de acetato de etilo/hexano. Concentrar las fracciones apropiadas que contienen el producto para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (69,5 g). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,47-3,6 (m, 2H), 4,07 (q, 2H).

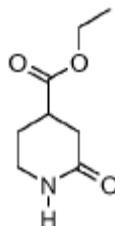
20

#### Preparación alternativa de 1-tert-butil-4-etil-2-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato

25 Añadir óxido de rutenio (IV) hidrato (32 g, 0,21 moles) a una solución de 1-tert-butil-4-etil-piperidina-1,4-dicarboxilato de (1.100 g, 4,27 mol) en acetonitrilo (11 l) y agua (2,2 l) a temperatura ambiente. Añadir, a porciones, periodato de sodio (1.898,3 g, 8,85 moles) y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar la mezcla a través de una almohadilla de celda de filtro y diluir el filtrado con diclorometano y agua. Separar la fase orgánica y secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a sequedad bajo presión reducida para dar 1,15 kg del producto bruto. Purificar el residuo en bruto mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice (hexano/EtOAc al 20% a hexano/EtOAc al 50%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (1,04 kg). Espectro de masas (m/z): 272 (M+1).

### 30 Preparación 5

#### Síntesis de éster etílico de ácido 2-oxopiperidina-4-carboxílico



35

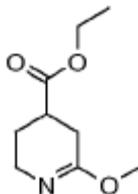
40 Añadir cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (26 ml, 103 mmol) a 2-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil-4-etilo (20,0 g, 73,72 mmol) en diclorometano (147 ml). Agitar la reacción durante 1 hora, concentrar a presión reducida y purificar mediante cromatografía flash eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (11,3 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (t, 3H), 1,88 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,26-2,41 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 6,68 (bs, 1H).

#### Preparación alternativa de éster etílico de ácido 2-oxopiperidina-4-carboxílico

45 Añadir HCl 4 N en dioxano (1,3 l) a una solución de 1-tert-butil-4-etil-2-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato (1 kg, 3,69 mol) en diclorometano (3,68 l). Agitar durante la noche a temperatura ambiente. Enfriar a 0°C y ajustar el pH a 8 con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (7 l). Separar las capas y extraer la fase acuosa con diclorometano adicional (2 x 1 l). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título (558,3 g). Espectro de masas (m/z): 172 (M+1).

**Preparación 6**

Síntesis de éster etílico de ácido 2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-piridin-4-carboxílico



5

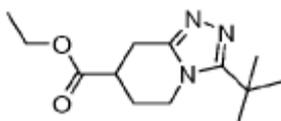
10 Añadir éster etílico de ácido 2-oxopiperidina-4-carboxílico (6,0 g, 35 mmoles) a una solución de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (9,0 g, 59,6 mmol) en diclorometano (78 ml) enfriado 0°C. Agitar la reacción durante 3 horas y verter en una solución enfriada con hielo de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar las capas y extraer la capa acuosa con diclorometano adicional. Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (5,87 g, 90%). Espectro de masas (m/z): 186 (M+1).

Preparación alternativa de éster etílico de ácido 2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-piridina-4-carboxílico

15 Añadir tetrafluoroborato de trimetiloxonio (530,7 g) a una solución de éster etílico de ácido 2-oxo-piperidina-4-carboxílico (307,7 g, 1,80 mol) en diclorometano seco (4,68 l) en atmósfera de nitrógeno y agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Enfriar la mezcla a 0°C y ajustar a pH 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar las capas y extraer la fase acuosa con diclorometano adicional (2 x 1 l). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar para proporcionar el compuesto del título (273,68 g). Espectro de masas (m/z): 186 (M+1).

**20 Preparación 7**

Síntesis de 3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-7-carboxilato de etilo



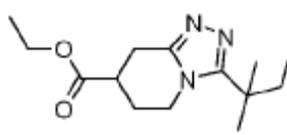
25

30 Añadir hidrazida de pivaloilo (3,68 g, 31,7 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-piridina-4-carboxílico (5,87 g, 31,7 mmol) en metanol (16 ml) y calentar a reflujo durante la noche. Enfriar y concentrar a presión reducida. Repartir el residuo resultante entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar las capas y extraer la capa acuosa con diclorometano adicional. Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título (7,05 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,1 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,9 (M, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,25 (m, 1H).

Preparación alternativa de 3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridina-7-carboxilato de etilo

35 Añadir hidrazida de pivaloilo (175 g) a una solución de éster etílico de ácido 2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-piridina-4-carboxílico (273,68 g, 1,47 moles) en etanol (2,2 l) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Calentar la mezcla bajo reflujo durante la noche durante 16 horas. Enfriar a temperatura ambiente y concentrar a sequedad bajo presión reducida. Al residuo resultante, añadir una solución de bicarbonato de sodio saturado y extraer con diclorometano (3 x 1 l). Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a sequedad bajo presión reducida. Purificar el sólido resultante mediante trituración con metil-tert-butil éter para dar 293 g del compuesto del título. Espectro de masas (m/z): 252 (M+1).

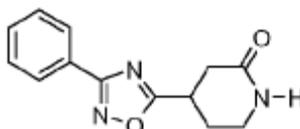
40 El compuesto siguiente se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 7.

Nº Preparación	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
8	3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridina-7-carboxilato de etilo		$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,77 (t, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,14-4,29 (m, 3H)

**Preparación 9**

Síntesis de 4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-1)piperidin-2-ona

5

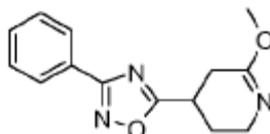


Añadir benzamidoxima (5,63 g, 41,36 mmol) a una solución 1 M de t-butoxido potásico (31 ml, 31 mmol) en tetrahidrofurano y tetrahidrofurano anhidro (442 ml). Añadir 2-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo (5 g, 31,8 mmoles) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Verter la reacción sobre bicarbonato sódico acuoso saturado y extraer en cloroformo. Separar las capas y extraer la fase acuosa con cloroformo adicional. Secar las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar a sequedad bajo presión reducida. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía flash (gel de sílice), eluyendo con 1-5% de metanol con amoníaco 7 N en diclorometano para dar el compuesto del título (4,15 g).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,19 (m, 1 H), 2,34 (m, 1H), 2,8-2,95 (m, 2H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 6,13 (bs, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 8,0-8,11 (m, 2H).

**Preparación 10**

Síntesis de 5-(2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

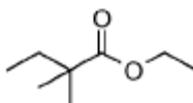
20



Añadir 4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-2-ona (1,0 g, 4,11 mmol) a una solución de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,06 g, 6,99 mmol) en diclorometano (8,2 ml) a 0°C. Agitar la reacción durante la noche a temperatura ambiente y verter en una solución enfriada con hielo de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar y extraer la capa acuosa con diclorometano adicional. Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (0,96 g).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,9 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 3H), 8,0-8,1 (m, 2H).

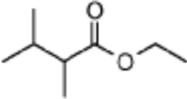
**Preparación 11**

Síntesis de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-butírico



Añadir 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado a ácido 2,2-dimetil-butanoico (5,0 g, 43,0 mmoles) en etanol (43 ml) y calentar a reflujo durante 5 horas. Enfriar a temperatura ambiente. Verter la reacción en agua y extraer con éter de dietilo.

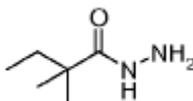
Lavar los extractos orgánicos combinados con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (4,0 g, 64,4%):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82 (t, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,23 (t, 3H), 1,55 (q, 2H), 4,1 (q, 2H). El compuesto siguiente se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 11.

Nº Preparación	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
12	2,3-dimetilbutanoato de etilo		$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,90 (t, 6H), 1,09 (d, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 4,07-4,16 (m, 2H).

5

### Preparación 13

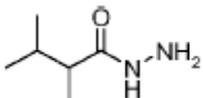
Síntesis de 2,2-dimetilbutanohidrazida



10

Calentar a reflujo una mezcla de monohidrato de hidrazina (0,97 g, 10,4 mmol) y éster etílico de ácido 2,2-dimetil-butírico (1,4 g, 9,7 mmol) durante 72 horas. Purificar el material en bruto mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 5% (7 M de metanol con amoníaco) en diclorometano para dar el compuesto del título (0,78 g).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,81 (t, 3H), 1,13 (s, 6H), 1,53 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,05 (bs, 1H). El compuesto siguiente se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 13.

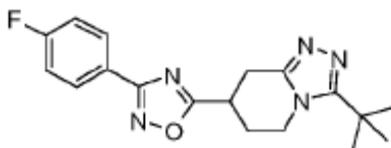
15

Nº Preparación	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
14	2,3-dimetilbutanohidrazida		$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,86-0,95 (m, 6H), 1,11 (d, 3H), 1,79-1,89 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,67 (bs, 1H).

### Ejemplo 1

Síntesis de 3-tert-butil-7-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

20



Añadir 4-fluorobenzaminoxima (4,61 g, 29,93 mmol) a una solución 1 M de t-butoxido potásico (27,6 ml, 27,63 mmol) en tetrahidrofurano. Añadir 3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-7-carboxilato de metilo (6,07 g, 23,02 mmol) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Disolver la reacción en una mezcla 1:1 de 50% de bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Separar las capas y extraer la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía flash (gel de sílice), eluyendo, en primer lugar, con 25-100% acetato de etilo:hexano y, a continuación, 5% de metanol en acetato de etilo. Recristalizar a partir de diclorometano y hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,96 g). Espectro de masas (m/z): 342 (M+1).

25

30

Preparación alternativa de 3-tert-butil-7-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina.

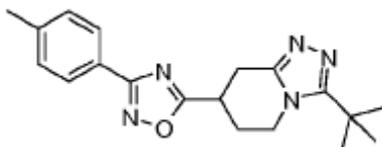
Añadir gota a gota tert-butoxido potásico 1 M en tetrahidrofurano (2,08 kg, 2,08 mol) a una solución de 3-tert-butil-5,6,7,8-

5 tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina -7-carboxilato de etilo (455 g, 1,81 mol) y 4-fluorobenzamidoxima (320 g, 2,08 mol) en tetrahidrofurano (11 l) a temperatura ambiente. Agitar la mezcla de reacción durante 16 horas. Verter la mezcla sobre una solución de bicarbonato de sodio saturada (6 l) y añadir salmuera (3 x 2 l). Separar las fases y extraer la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 1 l). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a sequedad bajo presión reducida. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a acetato de etilo: metanol (9:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (330 g). Espectro de masas (m/z): 342 (M+1).

### Ejemplo 2

Síntesis de 5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol

10



15

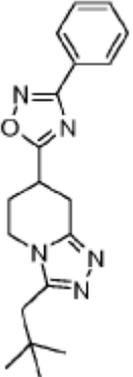
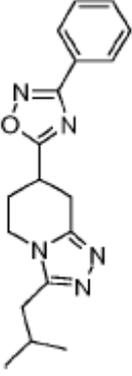
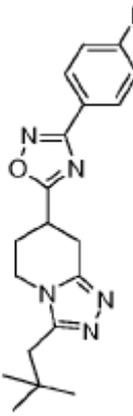
20

Añadir 4-metilbenzamidoxima (1,44 g, 9,3 mmol) a una solución 1 M de tert-butoxido potásico (8,6 ml, 8,6 mmol) diluida con tetrahidrofurano (120 ml). Añadir 3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-7-carboxilato de etilo (2,0 g, 7,2 mmol) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Disolver la reacción en una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso semi-saturado y acetato de etilo. Separar las fases y extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Lavar las capas orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 25-100% de acetato de etilo:hexano, seguido por 5% de metanol:acetato de etilo. Recristalizar a partir de diclorometano y hexano para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,19 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 2,4 (s, 4H), 2,59 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,54-3,69 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,9-7,98 (m, 2H).

Los compuestos siguientes se preparan esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 2.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
3	5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-7-il)-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol		MS (m/z) : 358/360(M+1)
4	5-[3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol		MS (m/z) : 356(M+1)

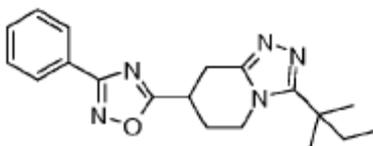
(Cont.)

5	5-[3-(2,2-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol		MS (m/z) : 338(M+1)
6	5-(3-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol		MS (m/z) : 324(M+1)
7	5-[3-(2,2-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol		MS (m/z) : 356(M+1)

**Ejemplo 8**

Síntesis de 5-[3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

5



10

Someter a reflujo hidrazida de ácido 2,2-dimetil-butírico (0,053 g, 0,48 mmol) y 5-(2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (0,1 g, 0,39 mmol) en metanol (1,55 ml) durante la noche. Retirar el metanol bajo presión reducida y reemplazar con ácido acético (2 ml). Someter a reflujo la reacción durante 3 horas y verter sobre bicarbonato de sodio

acuoso saturado. Extraer con diclorometano y secar las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía flash eluyendo con 5-15% de acetato de etilo en diclorometano. Recristalizar en acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino (0,078 g). Espectro de masas (m/z): 338 (M+1).

5 Los compuestos siguientes se preparan esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 8.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
9	5-[3-(1,2-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol		MS (m/z) : 338(M+1)
10	5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol		MS (m/z) : 324(M+1)

### Procedimiento General 1

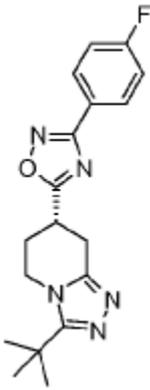
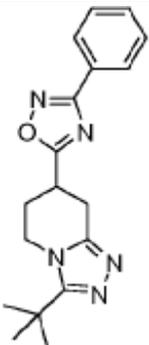
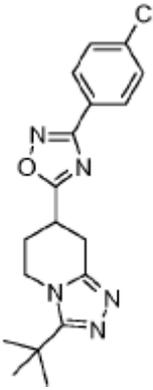
Procedimiento general para la separación cromatográfica de una mezcla racémica en enantiómeros individuales.

10 El compuesto racémico apropiado, tal como (±)-3-tert-butil-7-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (1,0 g, 2,9 mmol) se disuelve en una solución de metanol. La solución se separa mediante cromatografía de fluido supercrítico utilizando 21,2 x 250 mm Daicel Chiralpak(R) AD-H, 5 μm eluyendo isocráticamente con 30% de metanol: dióxido de carbono a una tasa de flujo de 70 ml/min, recogiendo a una longitud de onda de 225 nm, para dar 434 mg de la primera fracción de elución, designada isómero 1 y 448 mg de la segunda fracción eluyente, designado isómero 2 (Ejemplo 11,95% de ee).

15 Separación cromatográfica alternativa de (±)-3-tert-butil-7-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

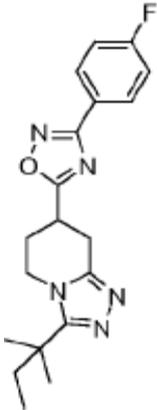
20 Purificar 321 g de (±)-5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (330 g) mediante HPLC quiral, detección a 265 nm, en columna Chiralpak AD de 11x33 cm, usando etanol/acetonitrilo 95/5 como eluyente, tasa de flujo de 750 ml/min, SSR (procedimiento de reciclaje de estado estacionario) para proporcionar 150 g del compuesto deseado, isómero 2, como un sólido de color blanco. Espectro de masas (m/z): 342 (M+1), 97,8 ee,  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  (C = 1,0, EtOH).

25 Los compuestos siguientes se preparan esencialmente tal como se ha descrito en el Procedimiento General 1. Los tiempos de retención mostrados en virtud de los datos físicos se determinan mediante cromatografía analítica de fluido supercrítico utilizando una columna Daicel Chiralpak AD-H de 4,6 mm x 150 mm, eluyendo isocráticamente con 30% de metanol : dióxido de carbono a una tasa de flujo de 5 ml/min, observando a una longitud de onda de 230 nm.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos	K'
11	(-)-3-tert-butil-(7S)-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (isómero 2)		95% e.e. Tiempo de retención: 1,32 min. (97,6%); $[\alpha]_D^{20} = -10,6^\circ$ (c=1,0, EtOH)	3,4
12	(-)-5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (isómero 2)		96% e.e. Tiempo de retención: 1,69 min. (98%) $[\alpha]_D^{20} = -11,6^\circ$ (c=1,0, EtOH)	4,6
13	(-)-5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (isómero 2)		>99% e.e. Tiempo de retención: 2,28 min. (100%) $[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ$ (c=1,0, EtOH)	6,6

Procedimiento para la separación cromatográfica de ( $\pm$ )-5-[3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

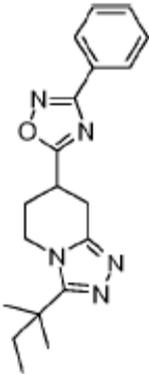
- 5 El compuesto ( $\pm$ )-5-[3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (0,60 g, 1,69 mmol) se disuelve en metanol. La solución se separa mediante cromatografía de fluido supercrítico utilizando una columna Daicel Chiralpak AS-H de 21,2 x 250 mm, 5  $\mu$ m, eluyendo isocráticamente con 25% etanol : dióxido de carbono a una tasa de flujo de 70 ml/min, recogiendo a una longitud de onda de 225 nm, para dar 240 mg de la primera fracción de elución, designada isómero 1 (Ejemplo 14, > 99% de ee), y 233 mg de la segunda fracción de elución, designada isómero 2.
- 10 El tiempo de retención mostrado en virtud de los datos físicos se determina mediante cromatografía de fluido supercrítico utilizando una columna Daicel Chiralpak AS-H de 4,6 mm x 150 mm, eluyendo isocráticamente con 25% de etanol : dióxido de carbono a una tasa de flujo de 5 ml/min, observando a una longitud de onda de 230 nm.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos	K'
14	(-)-5-[3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (isómero 1)		>99% e.e. Tiempo de retención: 1,57 min. (100%) $[\alpha]_D^{20} = -16,4^\circ$ (c=1,0, EtOH)	4,2

Procedimiento para la separación cromatográfica de ( $\pm$ )-5-[3-(1,1-dimetilpropil)5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

5 El compuesto ( $\pm$ )-5-[3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (2,465 g, 7,3 mmoles) se disuelve en etanol. La solución se separa mediante cromatografía quiral orgánica polar utilizando una columna Daicel Chiralpak AD-H de 8 x 38 cm eluyendo isocráticamente con etanol al 100% a una tasa de flujo de 425 ml/min, recogiendo a una longitud de onda de 240 nm, para dar 1,04 g de la primera fracción de elución, designada isómero 1, y 0,98 g de la segunda fracción de elución, designada isómero 2 (Ejemplo 15, > 99% de ee).

10 Los tiempos de retención mostrados en virtud de los datos físicos se determinan mediante cromatografía quiral analítica polar orgánica utilizando una columna Daicel Chiralpak AD de 4,6 mm x 150 mm eluyendo isocráticamente con metanol al 100% con 0,2% de dimetiletilamina a una tasa de flujo de 0,6 ml/min, observado a una longitud de onda de 250 nm.

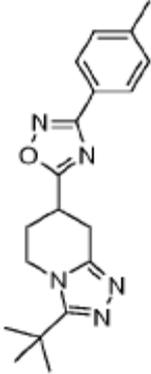
Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos	K'
15	(-)-5-[3-(1,1-dimetilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (isómero 2)		>99% e.e. Tiempo de retención: 8,2 min. (100%) $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$ (c=1,0, EtOH)	2,28

Procedimiento para la separación cromatográfica de ( $\pm$ )-5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol

15 El compuesto ( $\pm$ )-5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (1,19 g, 3,5 mmol) se disuelve en metanol. La solución se separa mediante cromatografía quiral orgánica polar utilizando una columna Daicel Chiralpak AD-H de 30 x 250 mm, 5  $\mu$ m eluyendo isocráticamente con 100% de metanol a una tasa de flujo de 30 ml/min, recogiendo a una longitud de onda de 225 nm, para dar 323 mg de la primera fracción de elución, designada isómero 1, y 440 mg de la segunda fracción de elución, designada isómero 2 (Ejemplo 16, 97,8% de ee).

20 El tiempo de retención mostrado en virtud de datos físicos se determina mediante cromatografía quiral analítica polar orgánica utilizando una columna Daicel Chiralpak AD-H de 4,6 mm x 150 mm, eluyendo isocráticamente con metanol al

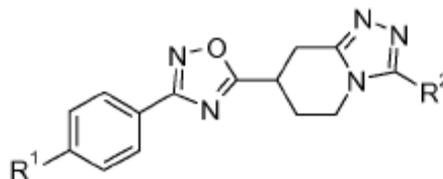
100% con 0,2% de dimetiletilamina a una tasa de flujo de 1 ml/min, recogiendo en una longitud de onda de 240 nm.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos	K'
16	(-)-5-(3-tert-butil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (isómero 2)		97.8% e.e. Tiempo de retención: 4,21 min. (99%) $[\alpha]_D^{20} = -10,7^\circ (c=1,0, \text{EtOH})$	1,8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5



en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y

R<sup>2</sup> es alquilo C4 - C5 ramificado.

10 2. Compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es flúor.

3. Compuesto o sal de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R<sup>2</sup> es tert-butilo.

4. Compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y

R<sup>2</sup> es tert-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, isobutilo o 1,2-dimetilpropilo.

15 5. Compuesto o sal según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es (-)-3-tert-butil-(7S)-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende además otro u otros agentes terapéuticos.

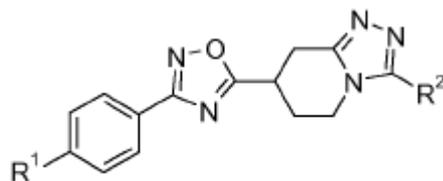
8. Compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

9. Compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

25 10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

A) para un compuesto de fórmula I,

30



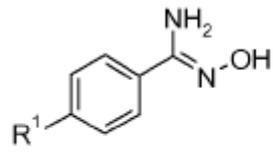
I

en la que

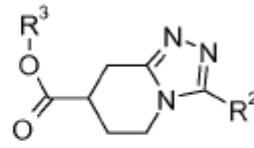
35 R<sup>1</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y

R<sup>2</sup> es alquilo C4 - C5 ramificado;

condensando un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula II, en la que R<sup>3</sup> es alquilo C1-C3



VII

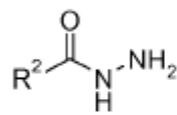


II

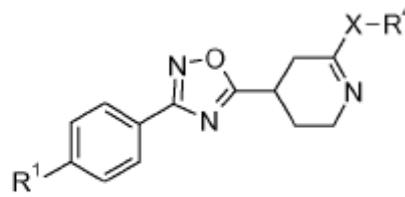
5

o de manera alternativa

B) para un compuesto de fórmula I, condensando una R<sup>2</sup>-acil hidrazina con un compuesto de fórmula III, en la que X es O o S, y R<sup>4</sup> es alquilo C1-C3.



R<sup>2</sup>-acil hidrazina



III

10

15

después de lo cual, cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable.