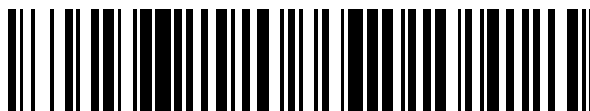


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 349**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09765461 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2318394**

54 Título: **Nuevos derivados de fenilimidazol como inhibidores de la enzima PDE10A**

30 Prioridad:

20.06.2008 DK 200800855

24.03.2009 DK 200900402

22.04.2009 DK 200900519

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

22.04.2014

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)

Ottiliavej 9

2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

RITZÉN, ANDREAS;

KEHLER, JAN;

LANGGÅRD, MORTEN;

NIELSEN, JACOB;

KILBURN, JOHN PAUL y

FARAH, MOHAMED M.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 456 349 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

Nuevos derivados de fenilimidazol como inhibidores de la enzima PDE10A

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE10A, y como tales son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. Especialmente, la invención proporciona compuestos que son altamente selectivos para la PDE10 por encima de otros subtipos de PDE. La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar los trastornos utilizando los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

10 Los nucleótidos cíclicos, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) funcionan como segundos mensajeros intracelulares que regulan un vasto ordenamiento de procesos en las neuronas. Los cAMP y cGMP intracelulares se generan por las adenil-ciclasas y guanil-ciclasas, y se degradan por las fosfodiesterasas (PDE) de los nucleótidos cíclicos. Los niveles intracelulares de cAMP y cGMP se controlan por la señalización intracelular, y la estimulación/represión de las adenil-ciclasas y guanil-ciclasas en respuesta a la activación de los GPCR (receptores acoplados a proteínas G) es un modo bien caracterizado de controlar las concentraciones de nucleótidos cíclicos (Antoni, F.A. *Front. Neuroendocrinol.* 2000, 21, 103-132). Los niveles de cAMP y cGMP controlan a su vez la actividad de las cinasas dependientes de cAMP y cGMP así como otras proteínas con elementos de respuesta a los nucleótidos cíclicos, que a través de la subsiguiente fosforilación de proteínas y otros procesos regulan funciones neuronales claves tales como la transmisión sináptica, la diferenciación y la supervivencia neuronal.

15 Hay 21 genes de fosfodiesterasas que se pueden dividir en 11 familias de genes. Hay diez familias de adenil-ciclasas, dos de guanil-ciclasas, y once de fosfodiesterasas. Las PDE son una clase de enzimas intracelulares que regulan los niveles de cAMP y cGMP mediante la hidrólisis de los nucleótidos cíclicos hasta sus respectivos monofosfatos de nucleótidos. Algunas PDE degradan el cAMP, algunas el cGMP y algunas ambos. La mayor parte de las PDE tienen una expresión generalizada y desempeñan funciones en muchos tejidos, mientras que algunas son más específicas de un tejido.

20 La fosfodiesterasa 10A (PDE10A) es una fosfodiesterasa con especificidad dual que puede convertir tanto el cAMP en AMP como el 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). La PDE10A está expresada principalmente en las neuronas del cuerpo estriado, 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).

25 La PDE10A de ratón es el primer miembro identificado de la familia PDE10 de fosfodiesterasas (Fujishige, K. et al. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445 y Loughney, K. et al. *Gene* 1999, 234, 109-117) y han sido identificadas las variantes de corte y empalme en N-terminal tanto de los genes de rata como de los genes humanos (Kotera, J. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 y Fujishige, K. et al. *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127). Existe un alto grado de homología entre especies. La PDE10A se localiza únicamente en los mamíferos con respecto a otras familias de PDE. El mRNA para PDE10 está altamente expresado en los testículos 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. *Gene* 1999, 234, 109-117). Estos estudios indican que dentro del cerebro, la expresión de PDE10 es muy alta en el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), núcleo accumbens y tubérculo olfatorio. Más recientemente, se ha realizado un análisis del modelo de expresión en el cerebro de roedores del mRNA de PDE10A (Seeger, T.F. et al. *Abst. Soc. Neurosci.* 2000, 26, 345, 10) y proteínas de PDE10A (Menniti, F. S. et al. *William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease*, Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

30 La PDE10A es expresada en altos niveles por las neuronas espinosas mediales (MSN) del núcleo caudado, del núcleo accumbens y las correspondientes neuronas del tubérculo olfatorio. Estas constituyen el núcleo del sistema de ganglios basales. Las MSN tienen un papel fundamental en el bucle talamocortical de ganglios córtico-basales, integrando el aporte convergente cortical/talámico, y enviando esta información integrada de vuelta a la corteza. Las MSN expresan dos clases funcionales de neuronas: la clase D₁ que expresa los receptores D₁ de dopamina y la clase D₂ que expresa los receptores D₂ de dopamina. La clase D₁ de neuronas es parte de la ruta 'directa' de salida estriatal, que funciona en líneas generales para facilitar las respuestas de comportamiento. La clase D₂ de neuronas es parte de la ruta 'indirecta' de salida estriatal, que funciona para suprimir las respuestas de comportamiento que compiten con las que son facilitadas por la ruta 'directa'. Estas rutas competitivas actúan como el freno y el acelerador en un coche. A simple vista, la limitación de movimiento en la enfermedad de Parkinson resulta de una sobreactividad de la ruta 'indirecta', mientras que el exceso de movimiento en trastornos tales como la enfermedad de Huntington representa una sobreactividad de la ruta directa. La regulación por la PDE10A de la señalización de cAMP y/o cGMP en el compartimiento dendrítico de estas neuronas puede estar implicada en la filtración del aporte

córtico/talámico a las MSN. Además, la PDE10A puede estar implicada en la regulación de la liberación de GABA en la sustancia negra y en el globo pálido (Seeger, T. F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 113-126).

5 El antagonismo del receptor D₂ de dopamina está bien establecido en el tratamiento de la esquizofrenia. Desde la década de 1950, el antagonismo del receptor D₂ de dopamina ha sido el principal pilar en el tratamiento de las psicosis y todos los fármacos antipsicóticos eficaces son antagonistas de los receptores D₂. Los efectos de D₂ probablemente estén mediados principalmente por las neuronas del cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio, puesto que estas áreas reciben las proyecciones dopaminérgicas más densas y tienen la expresión más fuerte de los receptores D₂ (Konradi, C. and Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, 50, 729-742). El agonismo del receptor D₂ de dopamina lleva a la disminución de los niveles de cAMP en las células en las que se expresa a través de la inhibición de la adenilato-ciclasa, y esto es un componente de la señalización de D₂ (Stoof, J. C.; Keabian J. W. *Nature* 1981, 294, 366-368 y Neve, K. A. et al. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205). A la inversa, el antagonismo del receptor D₂ aumenta de un modo efectivo los niveles de cAMP, y este efecto podría ser imitado por la inhibición de las fosfodiesterasas que degradan el cAMP.

10 La mayor parte de los 21 genes de fosfodiesterasa están ampliamente expresados; por lo tanto es probable que la inhibición tenga efectos secundarios. Debido a que la PDE10A, en este contexto, tiene el perfil de expresión deseado con una expresión alta y relativamente específica en las neuronas del cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio, la inhibición de la PDE10A es probable que tenga efectos similares al antagonismo del receptor D₂ y por lo tanto que tenga efectos antipsicóticos.

15 Aunque es de esperar que la inhibición de la PDE10A imite en parte el antagonismo del receptor D₂, se podría esperar que tenga un perfil diferente. El receptor D₂ tiene componentes de señalización además del cAMP (Neve, K. A. et al. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205), por lo que la interferencia con cAMP a través de la inhibición de PDE10A puede modular negativamente en lugar de antagonizar directamente la señalización de dopamina a través de los receptores D₂. Esto puede reducir el riesgo de los efectos secundarios extrapiramidales que se observan con un fuerte antagonismo de D₂. Al contrario, la inhibición de PDE10A puede tener algunos efectos que no se observan con un fuerte antagonismo del receptor D₂. La PDE10A se expresa también en los receptores D₁ que se expresan en las neuronas estriatales (Seeger, T. F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 113-126). Puesto que el agonismo del receptor D₁ lleva a la estimulación de la adenilato-ciclasa y produce un aumento de los niveles de cAMP, la inhibición de PDE10A es probable que tenga también efectos que imiten el agonismo del receptor D₁. Finalmente, la inhibición de la PDE10A no sólo aumentará el cAMP en las células, sino que se podría esperar también que aumente los niveles de cGMP, puesto que la PDE10A es una fosfodiesterasa con especificidad dual. El cGMP activa una serie de proteínas diana en las células como el cAMP y también interactúa con las rutas de señalización del cAMP. En conclusión, la inhibición de la PDE10A es probable que imite el antagonismo del receptor D₂ en parte y por lo tanto que tenga efecto antipsicótico, pero el perfil podría diferir del observado con los antagonistas clásicos del receptor D₂.

20 El inhibidor de la PDE10A, la papaverina, se muestra como activo en varios modelos antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataléptico del antagonista del receptor D₂ haloperidol en las ratas, pero no produjo la catalepsia por sí misma (documento WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad en las ratas inducida por PCP (fenciclidina), mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por la amfetamina fue insignificante (documento WO 03/093499). Estos modelos sugieren que la inhibición de la PDE10A tiene el potencial antipsicótico clásico que se podría esperar de consideraciones teóricas. El documento WO 03/093499 describe además el uso de inhibidores selectivos de la PDE10 para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados. Además, la inhibición de la PDE10A invierte los déficits subcrónicos, inducidos por la PCP, en el desplazamiento de la atención en las ratas (Rodefer, et al. *Eur. J. Neurosci.* 2005, 4, 1070-1076). Este modelo sugiere que la inhibición de la PDE10A podría aliviar los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

25 La distribución en los tejidos de la PDE10A indica que los inhibidores de la PDE10A se pueden usar para aumentar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10, especialmente neuronas que comprenden los ganglios basales, y los inhibidores de la PDE10A de la presente invención deberían por tanto ser útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos neuropsiquiátricos asociados que implican los ganglios basales tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, y similares, y pueden tener el beneficio de no presentar efectos secundarios no deseados, que están asociados con las terapias actuales en el mercado.

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

35 Con respecto a los inhibidores de la PDE10A, el documento EP 1250923 describe el uso de inhibidores selectivos de la PDE10 en general, y de la papaverina en particular, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El documento WO 05/113517 describe compuestos estereoespecíficos de benzodiazepina como inhibidores de las fosfodiesterasas, especialmente los tipos 2 y 4, y la prevención y 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 las fosfodiesterasas, especialmente tipo 4, en el campo terapéutico. El documento WO 04/41258 describe derivados de benzodiazepinona y sus usos como inhibidores de las fosfodiesterasas, especialmente tipo 2, en el campo terapéutico.

Las pirrolodihidroisoquinolinas y sus variantes se describen como inhibidores de la PDE10 en los documentos WO 05/03129 y WO 05/02579. Las quinazolininas e isoquinolinas sustituidas con piperidinilo que sirven como inhibidores de la PDE10 están descritas en el documento WO 05/82883. El documento WO 06/11040 describe compuestos de quinazolina e isoquinolina sustituidas que sirven como inhibidores de la PDE10. El documento US 20050182079 describe derivados de quinazolina e isoquinolina sustituidas con tetrahidroisoquinolinilo que sirven como inhibidores efectivos de las fosfodiesterasas (PDE). En particular, el documento US 20050182079 se refiere a dichos compuestos, que son inhibidores selectivos de la PDE10. Análogamente, el documento US 20060019975 describe derivados de quinazolina e isoquinolina con piperidina que sirven como inhibidores efectivos de las fosfodiesterasas (PDE). El documento US 20060019975 se refiere también a compuestos que son inhibidores selectivos de la PDE10. El documento WO 06/028957 describe derivados de cinolina como inhibidores de las fosfodiesterasas tipo 10 para el tratamiento de síndromes psiquiátricos y neurológicos.

Sin embargo, estas descripciones no pertenecen a los compuestos de la invención, que no están estructuralmente relacionados con ninguno de los inhibidores conocidos de la PDE10 (Kehler, J. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 147-158), y que han sido encontrados ahora por los autores de esta invención como inhibidores altamente activos y selectivos de la enzima PDE10A.

Los compuestos 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol (Nº de registro CAS 348125-42-8) y 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-1H-benzoimidazol (Nº de registro CAS 296791-07-6) aparecen en las bibliotecas de química de Scientific Exchange, Inc. y Zelinsky Institute de Organic Chemistry, respectivamente, pero no parece que se haya publicado ningún dato farmacológico. Ambos compuestos están descartados del alcance de la presente invención.

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

Sumario de la invención

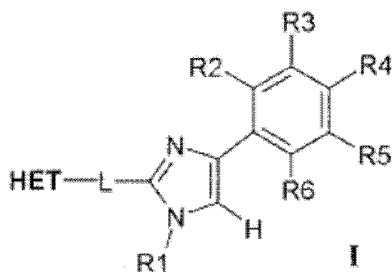
El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima PDE10A.

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

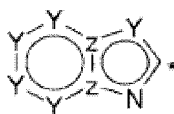
Otro objetivo de la invención es proporcionar un tratamiento eficaz, en particular un tratamiento a largo plazo, de un paciente humano, sin causar los efectos secundarios típicamente asociados con las terapias actuales para los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Otros objetivos de la invención quedarán claros después de leer la presente memoria descriptiva.

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



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



II

en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde HET puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R7, R8 y R9 individualmente seleccionados de H; alquilo C₁-C₆ tal como Me; halógeno tal como cloro y bromo; ciano; haloalquilo C₁-C₆ tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; alcoxi, preferiblemente alcoxi C₁-C₆, tal como metoxi, dimetoxi, etoxi, metoxi-etoxi y etoxi-metoxi, e hidroxialquilo C₁-C₆ tal como CH₂CH₂OH, y en donde * indica el punto de unión,

-L- es un enlace seleccionado de -S-CH₂-, -CH₂-S-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

R1 se selecciona de H; alquilo C₁-C₆ tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, isobutilo; alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈ tal como ciclopropilmetilo; hidroxialquilo C₁-C₆ tal como hidroxietilo; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; arilalquilo C₁-C₆ tal como bencilo y 4-clorobencilo; y alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo tal como tetrahidropiran-4-il-metilo y 2-morfolin-4-il-etilo;

R2-R6 se selecciona cada uno independientemente de H; alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi; y halógeno tal como cloro o flúor;

y a sus tautómeros y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas, con la condición de que el compuesto no es 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol ni 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-1H-benzoimidazol.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I en la forma de un único tautómero o un polimorfo.

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

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

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

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

Descripción detallada de la invención

Definición de sustituyentes

Como se usan en el contexto de la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se utilizan de modo intercambiable y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo C₁-C₆" 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 "hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha definido antes que está sustituido con un grupo hidroxilo. El término "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha definido antes que está sustituido con hasta tres átomos de halógeno, tal como trifluorometilo.

La expresión "alcoxi C₁-C₆" 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 libre sobre el oxígeno. Ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi.

El término "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere típicamente a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. La expresión "alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un cicloalquilo C₃-C₈ como se ha definido antes que está sustituido con un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a ciclopropilmetilo.

5 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, con la condición de que el anillo de cuatro a ocho miembros no contiene átomos de O adyacentes ni átomos de S adyacentes. La valencia libre está sobre el heteroátomo o sobre el átomo de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a azetidilo, oxetanilo, piperazino, morfolino, tiomorfolino y [1,4]diazepano. El término "hidroxiheterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha definido antes que está sustituido con un grupo hidroxilo. El término "alquilo C₁-C₆-heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha definido antes que está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆. Ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a, tetrahidropirano-4-il-metilo y 2-morfolino-4-il-etilo.

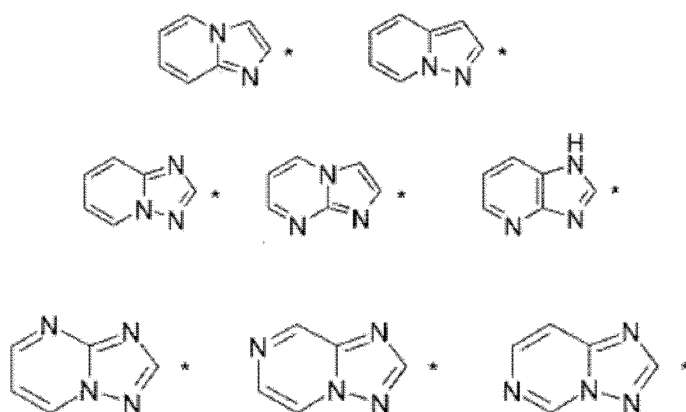
10 El término "arilo" se refiere a un anillo fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ como se ha definido antes. Ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a fenilo y 4-clorofenilo.

15 El término "arilalquilo C₁-C₆" se refiere a un arilo como se ha definido antes que está sustituido con un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de dichos 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 a continuación.

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

20 HET se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos heteroaromáticos, en donde "*" indica el punto de unión:



25 En una realización adicional, el grupo heteroaromático HET está sustituido con un sustituyente R₇ seleccionado de H; alquilo C₁-C₆ tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo C₁-C₆ tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁-C₆ tal como CH₂CH₂OH. En otra realización, HET está sustituido con dos sustituyentes R₇ y R₈ seleccionados individualmente de H; alquilo C₁-C₆ tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo C₁-C₆ tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁-C₆ tal como CH₂CH₂OH. En una realización adicional, HET está sustituido con tres sustituyentes R₇, R₈ y R₉ seleccionados individualmente de H; alquilo C₁-C₆ tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo C₁-C₆ tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁-C₆ tal como CH₂CH₂OH.

30 En una realización específica, R₇, R₈ y R₉ son todos hidrógeno. En una realización diferente, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es alquilo C₁-C₆ tal como metilo. En una realización adicional, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es halógeno tal como cloro o bromo.

A continuación se indican realizaciones específicas del compuesto para el cual se deriva el radical HET.

35 En una realización específica, HET es imidazo[1,2-a]piridina. En una segunda realización específica, HET es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En una tercera realización específica, HET es imidazo[1,2-a]piridina. En una cuarta realización específica, HET es imidazo[4,5-b]piridina. En una quinta realización específica, HET es pirazolo[1,5-a]piridina. En una sexta realización específica, HET es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En una séptima realización específica, HET es [1,2,4]triazolo[1,5-c]piridina. En una octava realización específica, HET es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.

- En otra realización específica, HET es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. En otra realización específica, HET es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo. En otra realización específica, HET es 1-metil-1H-benzoimidazol. En otra realización específica, HET es 1-fenil-1H-benzoimidazol. En otra realización específica, HET es 2-(6-clorobenzimidazol-1-il)-etanol. En otra realización específica, HET es 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, HET es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, HET es 5-cloroimidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, HET es 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, HET es 5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, HET es 6-bromo-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, HET es 6-bromo-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, HET es 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, HET es 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, HET es 7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, HET es 8-metil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, HET es imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. En otra realización específica, HET es 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina.
- Típicamente, HET es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina o [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina o [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.
- En otra realización de la invención, -L- es -S-CH₂-. En una realización adicional, -L- es -CH₂-S-. En otra realización más, -L- es -CH₂-CH₂-. En otra realización más, -L- es -CH=CH-.
- En una realización adicional de la invención, R₁ es H. En otra realización, R₁ es alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada. En otra realización, R₁ es hidroxialquilo C₁-C₆. En otra realización, R₁ es alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈. En una realización adicional, R₁ es alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo. En otra realización, R₁ es arilalquilo C₁-C₆. En una realización adicional, R₁ es CH₂CN. En otra realización más, R₁ es CH₂C(O)NH₂.
- En una realización específica, R₁ es metilo. En otra realización específica, R₁ es etilo. En otra realización específica, R₁ es 1-propilo. En otra realización específica, R₁ es 2-propilo. En otra realización específica, R₁ es isobutilo. En otra realización específica, R₁ es hidroxietilo. En otra realización específica, R₁ es ciclopropilmetilo. En otra realización específica, R₁ es tetrahidropiran-4-il-metilo. En otra realización específica, R₁ es 2-morfolin-4-il-etilo. En otra realización específica, R₁ es bencilo. En otra realización específica, R₁ es 4-clorobencilo. En otra realización específica, R₁ es CH₂CN. En otra realización específica, R₁ es CH₂C(O)NH₂.
- En una realización de la invención, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son todos hidrógeno. En otra realización, al menos uno de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ es alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi. En una realización adicional de la invención, al menos uno de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ es halógeno tal como cloro o flúor.
- En una realización de la invención, R₂ es hidrógeno. En otra realización, R₂ es alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi. En una realización adicional, R₂ es halógeno tal como cloro o flúor.
- En una realización de la invención, R₃ es hidrógeno. En otra realización, R₃ es alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi. En una realización adicional, R₃ es halógeno tal como cloro o flúor.
- En una realización de la invención, R₄ es hidrógeno. En otra realización, R₄ es alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi. En una realización adicional, R₄ es halógeno tal como cloro o flúor.
- En una realización de la invención, R₅ es hidrógeno. En otra realización, R₅ es alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi. En una realización adicional, R₅ es halógeno tal como cloro o flúor.
- En una realización de la invención, R₆ es hidrógeno. En otra realización, R₆ es alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi. En una realización adicional, R₆ es halógeno tal como cloro o flúor.
- Se debe entender que los diferentes aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionados aquí, se pueden reivindicar por separado, o en cualquier combinación, como se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes.
- En una realización específica, HET es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina; -L- es -S-CH₂- o -CH₂-S-; R₁ se selecciona de hidrógeno, metilo, 1-propilo, isobutilo, ciclopropil-metilo, bencilo y 2-morfolin-4-il-etilo; y R₂ - R₆ son todos hidrógeno.
- En otra realización específica, HET se selecciona de 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina, 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; -L- se selecciona de -S-CH₂-, -CH₂-S- y -CH₂CH₂-; R₁ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, 2-propilo, CH₂CN y tetrahidropiran-4-il-metilo; y R₂ - R₆ son todos hidrógeno.
- En realizaciones separadas de la invención, el compuesto de la fórmula I se selecciona entre los siguientes compuestos específicos, en la forma de base libre, de uno o más de sus tautómeros o de una de sus sales de

ES 2 456 349 T3

adición de ácido farmacéuticamente aceptables. La Tabla 1 lista compuestos de la invención y los correspondientes valores de IC₅₀ 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:

Tabla 1: Compuestos de la invención y valores IC₅₀

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
5,7-Dimetil-2-[1-(3-metil-butil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	5,4
5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina	9,1
2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	12
5,7-Dimetil-2-((1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-iltio)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina	20
5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	22
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	26
2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	34
2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	48
[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetónitrilo	52
5,7-Dimetil-2-[4-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	59
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	61
5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	64
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina	66
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	68
5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	68
[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetónitrilo	69
2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	70
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	75
2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	84
2-(4-Fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	87
6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	91
trans-5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]-pirimidina	92
2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	92
2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	100
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	100
2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina	110
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	140
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	170
7-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	170
2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	180
2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	180
2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida	210
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	210

ES 2 456 349 T3

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
5-Cloro-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	220
8-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	230
2-[4-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	240
2-[4-(2-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	250
2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida	250
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	260
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1-fenil-1H-benzoimidazol	330
2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	330
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo	360
2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	380
2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	410
6-Bromo-5,7-dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	420
2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	430
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-pirazolo[1,5-a]piridina	430
5-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	480
2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	570
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-1-fenil-1H-benzoimidazol	580
2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	810
2-(6-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina	830
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina	840
6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	890
2-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1100
6-Bromo-7-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1200
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	1500
2-[2-(1-Amino-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-6-cloro-benzoimidazol-1-il]-etanol	1500
2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina	1500
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	1500
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo	1600
2-[4-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1600
1-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol	1800
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina	2900
8-Metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	370
2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	470
4-(2-(2-((8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina	17
8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	12
8-Metil-2-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	8,1
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	14

ES 2 456 349 T3

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
5-Metil-2-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	8,1
4-(2-(2-((5-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina	33
5,7-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	17
4-(2-(2-(2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina	6
6,8-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	19
5,7-Dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	15
5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	12
2-(2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	36
5,7-Dimetil-2-(2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	26
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	5,3
5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	24
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,32
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	25
5-Metil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	2,8
2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	4,2
5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	5
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	6,9
2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1,6
2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	23
1-Metil-3-(2-[2-(2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil)-4-fenil-imidazol-1-il]-etil)-imidazolidin-2-ona	2,8
5-Metil-2-[2-[4-fenil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	25
Diisopropil-(2-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il]-etil)-amina	7,3
8-Metoxi-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	40
1-[2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metilsulfanil]-4-fenil-imidazol-1-il]-etil]-3-metil-imidazolidin-2-ona	25
5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	15
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	2,8
5-Metil-2-[2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1,3
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]metilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	80
5-Etil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	7,5
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)metilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	120
5,7-Dimetil-2-[2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	2,7
2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	1,3
2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	3,4
1-(2-[2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il]-etil)-3-metil-imidazolidin-2-ona	4,4

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-diisopropil-amina	8,7
5,7-Dimetil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	1,4
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	0,69
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	13
(S)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	5,5
8-Metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	2,5
(R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	11
8-Fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	120
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol	29
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	1,1
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	3,6
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,8
7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	160
7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	4,8
2-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	79
7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	29
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	7,2
2-{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	32
{5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-metanol	15
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,93
5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	33

En una realización particular de la presente invención los compuestos de la presente invención tienen un valor IC₅₀ inferior a 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 Se han analizado compuestos seleccionados en cuanto a su capacidad para invertir la hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP). La inversión del efecto PCP se mide como se describe en la sección "Hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP)".

Los resultados de los experimentos demostraron que los compuestos ensayados de la invención son compuestos activos *in vivo* que invierten la hiperactividad inducida por PCP en el % mostrado en la tabla.

Tabla 2: Inversión de la hiperactividad inducida por PCP

Compuesto	% de inversión de la hiperactividad inducida por PCP
8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	69
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	66
5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	84
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	38
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	67

Compuesto	% de inversión de la hiperactividad inducida por PCP
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	17
Diisopropil-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-amina	27
8-Metoxi-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	26
5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	14
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	36
(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-diisopropil-amina	14
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	3
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	15
8-Metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	57
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol	33
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	85
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	99
7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	30
7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	41
5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	96
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	31

Sales farmacéuticamente aceptables

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

- 5 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los 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, pírico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilin-acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.
- 10
- 15 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Composiciones farmacéuticas

- 20 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La

presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos descritos en la Sección experimental de esta memoria y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis única o en dosis múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser formuladas con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualesquiera otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales tales como los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como las vías oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo las vías bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo las vías subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se debe apreciar que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la enfermedad a tratar y del ingrediente activo.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, comprimidos para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar las composiciones con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de tal modo que proporcionen la liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada según métodos bien conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Otras formas de administración adecuada incluyen, pero sin limitarse a ellas, supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

25 Las dosis orales típicas varían desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas varían también desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas varían adicionalmente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales se administran usualmente en una o más dosis, típicamente, una a tres dosis al día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, del sexo, edad, peso y condición general del sujeto a tratar, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar y de las enfermedades concomitantes a tratar y de otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

30 Las formulaciones se pueden presentar también en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Con fines ilustrativos, una forma farmacéutica unitaria típica para administración oral puede contener desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500 mg, o desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales tales como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas están en el orden de la mitad de la dosis empleada para administración oral.

35 La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el procedimiento mencionado antes es uno de los compuestos específicos descritos en la Sección experimental de esta memoria.

40 Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la fórmula I contiene una base libre, se preparan dichas sales de una manera convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de la fórmula I con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Anteriormente se han descrito ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

45 Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los compuestos de la fórmula I en solución acuosa, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuate, estériles. Tales soluciones acuosas deben estar convenientemente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido se hace primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de la fórmula I se pueden incorporar

fácilmente en medios acuosos estériles conocidos, utilizando métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

5 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de carga sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diferentes disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar-agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de celulosa con alquilos inferiores. Los 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 de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administran entonces fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

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

20 Si se utiliza un vehículo sólido para administración oral, la preparación se puede comprimir, llenar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de pelet o puede estar en la forma de una pastilla o comprimido para chupar. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero estará en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosis. Si se utiliza 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 solución líquida acuosa o no acuosa.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y seguidamente comprimiendo la mezcla en una máquina de comprimir convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se pueden usar otros adyuvantes o aditivos usualmente utilizados para dichos fines tales como colorantes, aromatizantes, conservantes etc. con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.

Tratamiento de trastornos

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

35 La invención proporciona de este modo un compuesto de la fórmula I o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o adicción a drogas en mamíferos incluyendo los seres humanos; en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o con la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y en donde la adicción a drogas es una adicción al alcohol, anfetamina, cocaína, u opioides.

50 Los compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o condiciones para las que los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más de otros fármacos que tratan, evitan, controlan, mejoran, o reducen el riesgo de efectos secundarios o de toxicidad de los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos se pueden administrar por lo tanto por una vía y en una cantidad utilizada habitualmente, de forma simultánea o secuencial con

5 Los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más de otros ingredientes activos, en adición a los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden administrar como parte de un producto de combinación en una forma farmacéutica unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en donde uno o más fármacos adicionales se administran en formas farmacéuticas separadas como parte de un régimen de tratamiento.

10 Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar según la presente invención incluyen pero no se limitan a esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, amfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

15 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar de forma ventajosa en combinación con al menos un agente neuroléptico (que puede ser un agente antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un mejor tratamiento de los trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia. Las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la invención también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden adecuadamente o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.

20 El término "agente neuroléptico" como se usa en esta memoria se refiere a fármacos, que tienen efecto sobre la cognición y el comportamiento, fármacos agentes antipsicóticos que reducen la confusión, delirios, alucinaciones, y agitación psicomotora en los pacientes con psicosis. Conocidos también como fármacos tranquilizantes y antipsicóticos, los agentes neurolépticos incluyen pero no se limitan a: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, divididas además en alifáticos, piperidinas, y piperazinas, tioxantenos (p.ej., cisordinol), butirofenonas (p.ej., haloperidol), dibenzoxazepinas (p.ej., loxapina), dihidroindolonas (p.ej., molindona), difenilbutilpiperidinas (p.ej., pimozida), y fármacos antipsicóticos atípicos, que incluyen benzisoxazoles (p.ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

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

30 Los ejemplos de trastornos de cognición que se pueden tratar según la presente invención incluyen pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-íntartos, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o con la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

35 Los ejemplos de trastornos de movimiento que se pueden tratar según la presente invención incluyen pero no se limitan a la enfermedad de Huntington y a la discinesia asociada con la terapia agonista de dopamina.

40 Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que pueden ser tratados según la presente invención incluyen, pero no se limitan a episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio de estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con características típicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del estado de ánimo con aparición postpartum; depresión post-ictus; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno premenstrual disfórico; trastorno depresivo post-psicótico en la esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto con 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.

45 El término "adicción a drogas", como se usa en esta memoria, significa un deseo anormal por una droga y generalmente se caracteriza por alteraciones motivacionales tales como la compulsión para tomar la droga deseada y los episodios de intensa ansia por la droga.

50 La drogadicción se considera en términos generales un estado patológico. El trastorno de adicción implica el progreso del abuso de drogas hasta el desarrollo de un comportamiento de busca de la droga, la vulnerabilidad para las recaídas, y la reducción y ralentización de la capacidad para responder a estímulos naturalmente gratificantes. Por ejemplo, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) ha categorizado tres etapas de adicción: obsesión/anticipación, consumo compulsivo/intoxicación, y abstinencia/efecto negativo.

55 Estas etapas se caracterizan, respectivamente, en todas partes por constantes ansias y obsesión por obtener la

sustancia; utilizando más cantidad de sustancia de la necesaria para experimentar los efectos de intoxicación; y experimentar los síntomas de tolerancia, abstinencia, y disminución de la motivación para las actividades de la vida normal.

5 Otros trastornos que se pueden tratar según la presente invención son los trastornos obsesivo-compulsivos, el síndrome de Tourette y otros trastornos de tics.

10 Como se usa en esta memoria, y a menos que se indique otra cosa, un "trastorno o afección neurodegenerativa" se refiere a un trastorno o afección que es causado por la disfunción y/o la muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede facilitar por la administración de un agente que previene la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o que mejora la función de las neuronas dañadas o de las neuronas sanas de tal modo que compensa la pérdida de función causada por la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo. El término "agente neurotrófico" como se usa aquí se refiere a una sustancia o agente que tiene alguna o todas estas propiedades.

15 Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativas que se pueden tratar según la presente invención incluyen pero no se limitan a la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia relacionada con el SIDA, y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; neurodegeneración asociada con ictus, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con ataques epilépticos; neurodegeneración asociada con intoxicación por neurotoxinas; y atrofia multi-sistema.

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

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

25 Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en esta memoria, se incorporan aquí como referencia en su totalidad y como si cada referencia hubiera sido individual y específicamente indicada para ser incorporada como referencia y estuviera expuesta en su totalidad (con la máxima extensión permitida por ley).

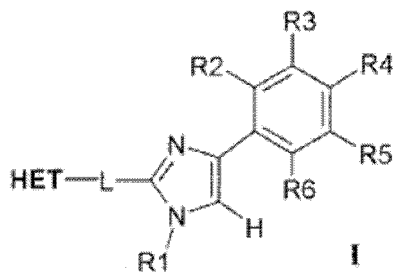
Los títulos y subtítulos se utilizan aquí solamente por conveniencia, y no se deben considerar de ningún modo como limitantes de la invención.

30 Con el uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de los ejemplos (incluyendo "por caso", "por ejemplo", "p.ej.", y "como tal") en la presente memoria descriptiva, únicamente se pretende aclarar mejor la invención, y no poner ninguna limitación sobre el alcance de la invención a menos que se indique otra cosa.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de las cuestiones listadas en las reivindicaciones adjuntas, como permite la ley aplicable.

35 Sección experimental

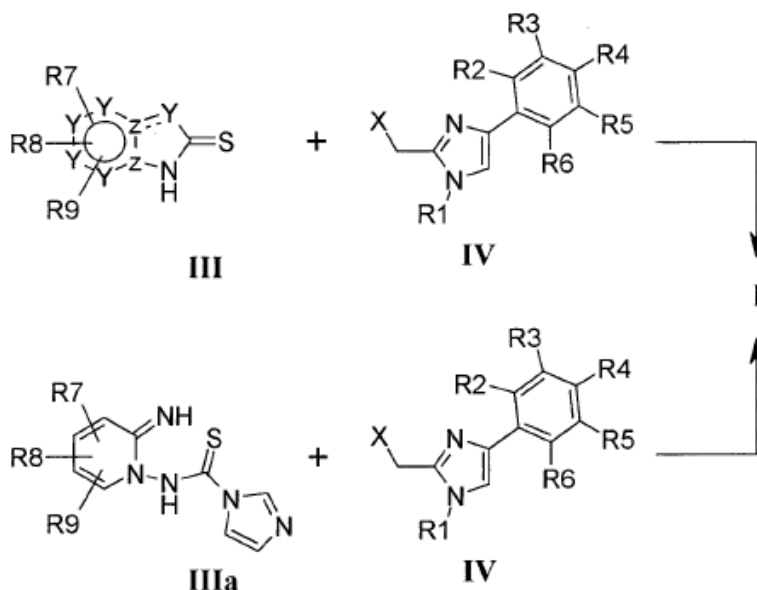
Preparación de los compuestos de la invención



40 Los compuestos de la fórmula general I de la invención se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción y en la exposición que sigue, HET, R₁-R₉, -L-, Z e Y son como se han definido antes.

Los compuestos de la fórmula I, en donde -L- es -S-CH₂-, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un nucleófilo de la fórmula III o IIIa con un electrófilo de la fórmula IV, donde X es un grupo saliente, p.ej. Cl, Br, I,

metanosulfonilo, 4-toluenosulfonilo, como se muestra en el esquema 1. En la reacción entre IIIa y IV, la alquilación del átomo de azufre de IIIa con IV y el cierre del anillo para formar el anillo de triazol tienen lugar ambas en las mismas condiciones de reacción, en un procedimiento de un solo recipiente



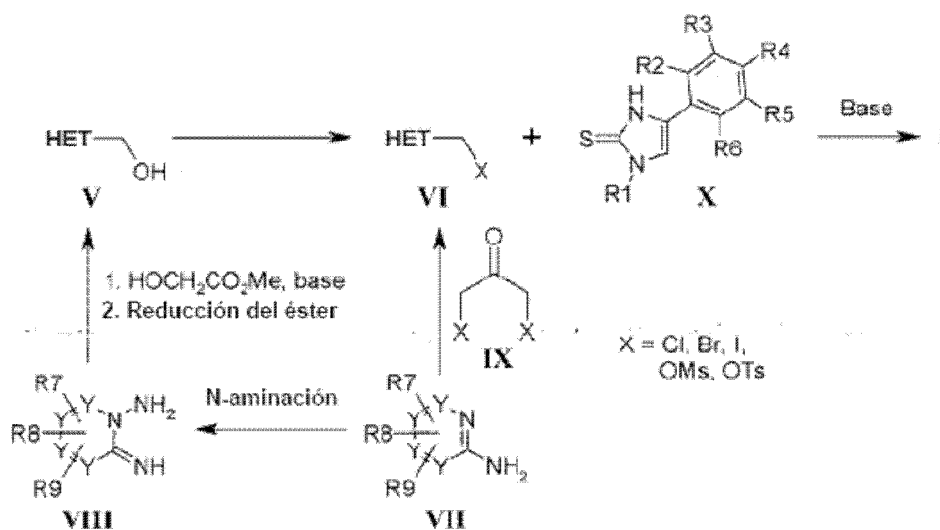
5 Esquema 1.

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

Los compuestos de la fórmula III o están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la bibliografía, véase 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 la fórmula IIIa se pueden preparar como se describe en el documento WO 96/01826 a partir de las correspondientes 1,2-diaminopiridinas por reacción con tiocarbonildiimidazol en un disolvente apropiado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o +40 °C. Las 1,2-diaminopiridinas necesarias se pueden obtener fácilmente a partir de las correspondientes 2-aminopiridinas comercialmente disponibles por reacción con un reactivo de N-aminación apropiado, tal como O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina, en un disolvente apropiado, 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-imidazoles de la fórmula IV se pueden preparar por halogenación de los correspondientes 2-hidroximetil-4-(aril)-1H-imidazoles utilizando un reactivo apropiado, p.ej. cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, o tribromuro de fósforo, opcionalmente utilizando un disolvente apropiado tal como diclorometano, utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los 2-hidroximetil-4-(aril)-1H-imidazoles necesarios se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica (véase por ejemplo Magdolen, P; Vasella, A. Helv. Chim. Acta 2005, 88, 2454 - 2469; Song, Z. et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 1859-1867).

Los compuestos de la fórmula I, en donde -L- es -CH₂-S-, se pueden preparar por el acoplamiento de un nucleófilo de la fórmula X con un electrófilo de la fórmula VI como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2.

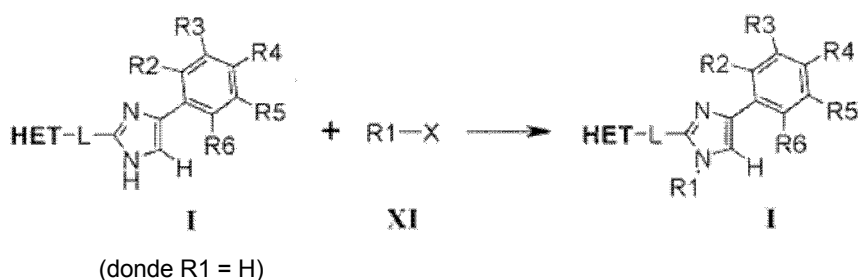
Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF, o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base de carbonato tal como carbonato de potasio o una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que varía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

Algunos electrófilos de la fórmula VI están comercialmente disponibles, y muchos otros son conocidos en la técnica, véase por ejemplo el documento JP 59176277. El electrófilo VI, en el que X es un grupo saliente, p.ej. Cl, Br, I, metanosulfonilo, 4-toluenosulfonilo, se puede preparar también por conversión del alcohol primario de los compuestos de la fórmula V en dicho grupo saliente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos se pueden seleccionar por ejemplo de hacer reaccionar los compuestos de la fórmula V con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, cloruro de metanosulfonilo, o cloruro de 4-toluenosulfonilo opcionalmente en presencia de un disolvente apropiado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, y opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina. Alternativamente, los electrófilos de la fórmula VI se pueden preparar haciendo reaccionar las aminas aromáticas comercialmente disponibles de la fórmula VII con 1,3-dihaloacetona de la fórmula IX, p.ej. 1,3-dicloroacetona, en un disolvente apropiado, tal como 1,2-dimetoxietano o etanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Algunos electrófilos de la fórmula V están comercialmente disponibles, y muchos otros son conocidos en la técnica, véase 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, se pueden preparar los alcoholes de la fórmula V haciendo reaccionar las aminas aromáticas comercialmente disponibles de la fórmula VII con un reactivo de N-aminación apropiado, tal como O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina, en un disolvente apropiado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C o temperatura ambiente, véase el documento WO 96/01826, para dar los compuestos de la fórmula VIII. Dichos compuestos de la fórmula VIII se pueden convertir en los compuestos de la fórmula V por reacción con glicolato de metilo seguida por la reducción del éster metílico hasta el alcohol que se necesita utilizando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado tal como éter dietílico o tetrahidrofurano utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula X o están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la bibliografía, véase p.ej. Kjellin, G; Sandström, J. Acta Chem. Scand. 1969, 23, 2879-2887; Laufer, S. A. et al. Synthesis 2008, 253-266.

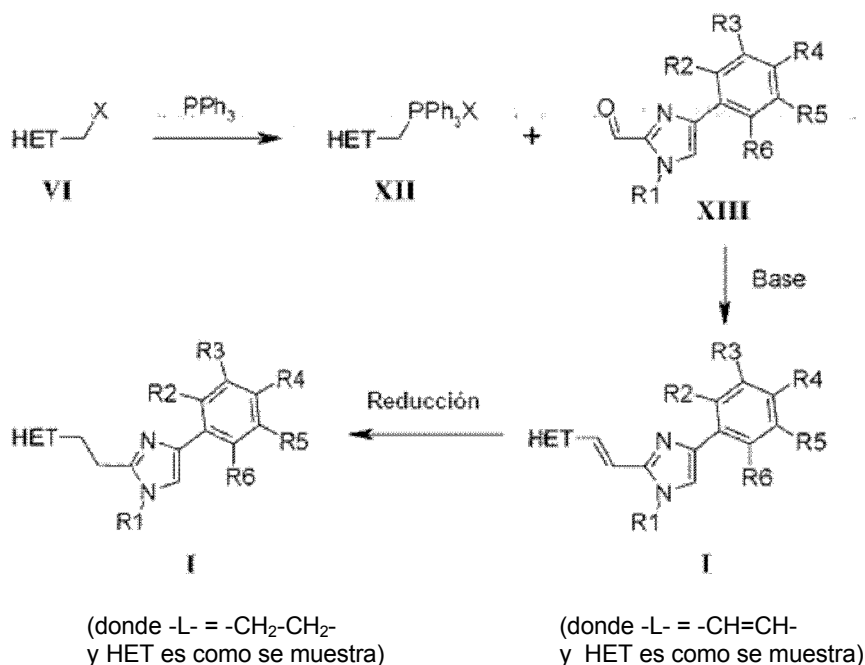
Los compuestos de la fórmula I, en donde R1 no es hidrógeno, se pueden preparar por la alquilación de los compuestos de la fórmula I, en donde R1 es hidrógeno, con un haluro de alquilo de la fórmula XI como se muestra en el esquema 3.



Esquema 3.

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

Los compuestos de la fórmula I, en donde -L- es -CH=CH- o -CH₂-CH₂-, se pueden preparar por la secuencia de reacción que se muestra en el esquema 4.



10

Esquema 4.

15 Específicamente, los compuestos de la fórmula I, en donde -L- es -CH₂-CH₂- se pueden preparar por reducción de un alqueno de la fórmula I, en donde -L- es -CH=CH-, por hidrogenación utilizando un catalizador de metal de transición, tal como paladio metal, junto con una fuente de hidrógeno, tal como hidrógeno gas, hidrogenocarbonato de amonio, o ciclohexadieno. Dichos alquenos de la fórmula I, en donde -L- es -CH=CH- se pueden preparar por la reacción de Wittig entre una sal de fosonio de la fórmula XII y un aldehído de la fórmula XIII en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Las sales de fosonio de la fórmula XII se obtienen fácilmente por reacción de los compuestos de la fórmula VI (véase esquema 2 anterior) con trifenilfosfina por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los aldehídos de la fórmula XIII se obtienen fácilmente por oxidación de los alcoholes de la fórmula V (véase esquema 2 anterior) por métodos conocidos por los expertos en la técnica, p.ej. haciendo reaccionar los alcoholes de la fórmula V con un agente oxidante adecuado, tal como peryodinano de Dess-Martin, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

20

25

La invención descrita aquí se ilustra además por los siguientes ejemplos no limitantes.

Métodos generales

ES 2 456 349 T3

Los datos analíticos de LC-MS (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas) se obtuvieron utilizando uno de los siguientes métodos.

Método A:

- 5 Se utilizó un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema de LC Shimadzu LC-8A/SLC-10A. 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 de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: elución de 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:

- 10 Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1100 con un detector de masas G1946C o G1946A. Columna: YMC ODS-AQ de 2,0 x 50 mm con un tamaño de partícula de 5 µm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución de gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 3,5 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.

Método C:

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

- 20 Método D:

Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1100 con un detector de masas G1946C o G1946A. Columna: YMC ODS-AQ de 2,0 x 50 mm con un tamaño de partícula de 5 µm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución de gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.

- 25 Método E:

- 30 Se utilizó un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema LC Shimadzu LC-8A/SLC-10A. 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 de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,95:0,05) y B = metanol/ácido trifluoroacético (99,965:0,035); Método: elución de gradiente lineal con A:B = 83:17 a 0:100 en 2,4 minutos y con un caudal de 3,0 mL/min.

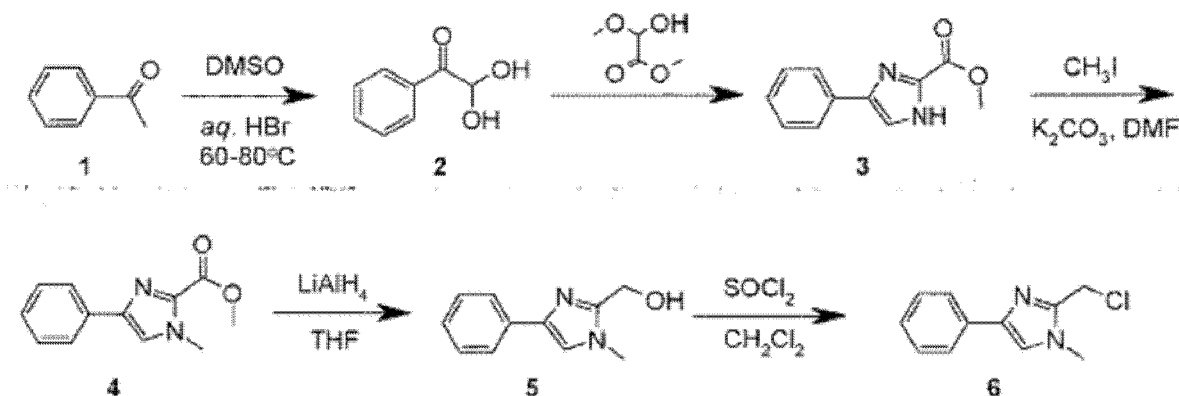
La purificación por LC-MS preparativa se realizó en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: YMC ODS-A de 50 X 20 mm con un tamaño de partícula de 5 µm; Método: elución de gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con un caudal de 22,7 mL/minuto.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

- 35 Los espectros de ¹H NMR 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 interno de referencia se usó TMS (tetrametilsilano). Los valores de desplazamiento químico se expresan en ppm. Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de NMR: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuadruplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, br s = singlete ancho y br = señal ancha.

- 40 Las abreviaturas están de acuerdo con la ACS Stile Guide: "The ACS Stile guide - A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620

Preparación de intermedios

2-Clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol



Se utilizó una adaptación del método descrito por Song et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 1859. Un matraz de fondo redondo equipado con una entrada de nitrógeno, una salida de gas a un lavador de blanqueo y una sonda de temperatura, se cargó con DMSO (113 mL) y acetofenona 1 (10 g, 83,2 mmol). Se calentó la solución a 60 °C, y se añadió lentamente HBr acuoso mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura de la reacción entre 60 °C y 68 °C. Se empleó un barrido de nitrógeno para separar el sulfuro de dimetilo que se había formado. Una vez que se completó la adición de HBr, se mantuvo la temperatura interna a 65 °C con calentamiento externo hasta que la reacción fue completa. Se sofocó la reacción vertiendo la mezcla de reacción sobre agua, se extrajo con acetato de etilo y se obtuvo la 2,2-dihidroxi-1-fenil-etanona 2. Se monitorizó la reacción por TLC.

A un matraz de fondo redondo cargado con 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo (2,14 g, 25,9 mmol) y acetato de amonio (4,108 g, 52 mmol) en metanol (30 mL), se añadió ácido acético (30 mL) gota a gota, seguido por la adición de una solución de 2,2-dihidroxi-1-feniletanona 2 (2 g, 13 mmol) en metanol con agitación. Después de 1,5 horas, se concentró la mezcla de reacción a vacío y después se mezcló con ácido clorhídrico 0,5 N. Se lavó la solución con acetato de etilo. Se alcalinizó la capa acuosa con hidróxido de sodio 5 N hasta pH = 9 y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución a sequedad para dar el compuesto éster metílico del ácido 4-fenil-1H-imidazol-2- carboxílico 3.

A una solución de compuesto 3 (1,0 g, 5 mmol) en DMF (20 mL) se añadió yodometano (4 mL, 7,5 mmol) y K₂CO₃ (1,0 g, 7,5 mmol), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora hasta que se demostró por TLC (éter de petróleo / EtOAc = 5/1) que el compuesto 3 se había consumido completamente. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío para obtener el compuesto 4 (0,83 g, 78 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

A una solución de compuesto 4 (0,8 g, 3,7 mmol) en THF (8 mL) se añadió LiAlH₄ (0,21 g, 5,5 mmol) a -5 °C bajo N₂. Se agitó la mezcla a -10 °C durante 2 horas y se sofocó con solución acuosa de NH₄Cl a 0 °C hasta alcanzar un pH 6. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 20 mL), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto 5 (0,5 g, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69-7,67 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 5,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H).

A una solución de (1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-metanol 5 (0,2 g, 0,097 mmol) se añadió SOCl₂ (0,14 g, 0,121 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla para obtener 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol 6, que se utilizó sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Los siguientes intermedios se prepararon de un modo similar:

2-Clorometil-1-etil-4-fenil-1H-imidazol

95 % de rendimiento, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,2Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,2Hz, 3H).

2-Clorometil-1-isopropil-4-fenil-1H-imidazol

100 % de rendimiento, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,52-7,29 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,8Hz, 6H).

2-Clorometil-4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol

80 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06-8,02 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 3,2\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

2-Clorometil-4-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol

5 89 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,07(s, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

2-Clorometil-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol

74 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

2-Clorometil-4-(2-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol

10 74 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1,6Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

2-Clorometil-4-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol

99 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (s, 1H), 8,00-7,99 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

15 2-Clorometil-4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol

80 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,00 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H), 7,56 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

2-Clorometil-4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

20 93 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,0\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

2-Clorometil-4-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

90 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ ((300 MHz, metanol- d_4): δ 8,05 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

2-Clorometil-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

25 97 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,02 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75(s, 3H).

2-Clorometil-4-fenil-1H-imidazol (por omisión de la etapa de metilación)

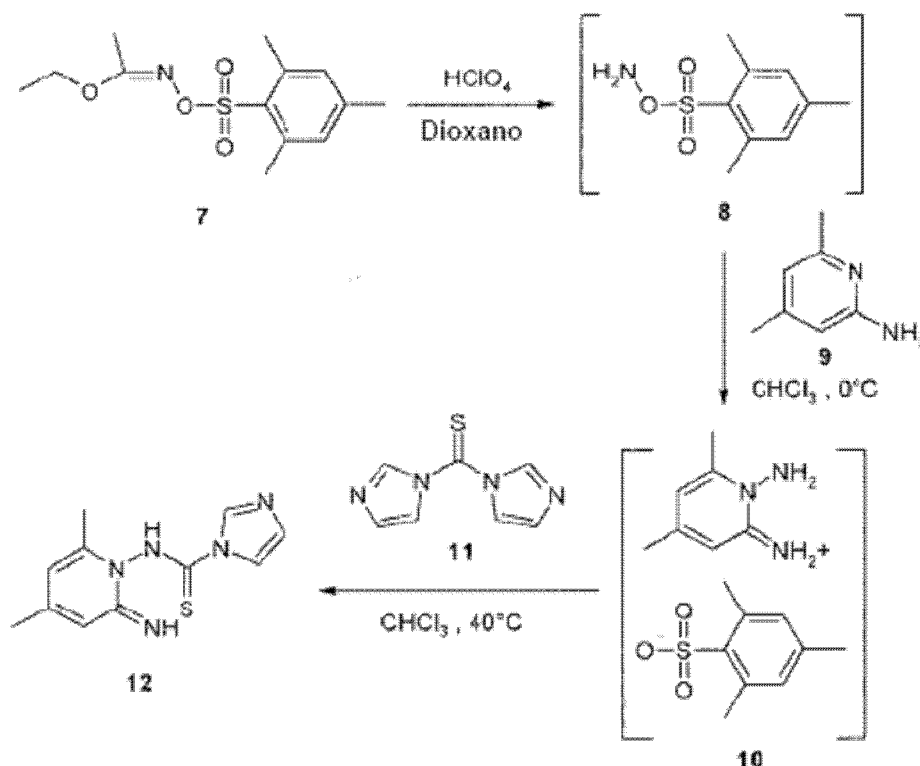
81 % de rendimiento, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,21 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 5,12 (s, 2H).

30 1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído



35 A una solución de (1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-metanol 5 (50,0 mg, 0,266 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,0 mL) bajo Ar, se añadió peryodinato de Dess-Martin (124 mg, 0,292 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 , se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con 1,2-dicloroetano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron los compuestos volátiles y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice en un sistema FlashMaster (elución con gradiente; 0-100 % de acetato de etilo en heptano) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (39,1 mg, 79 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7\text{ Hz}$, 2H), 7,42 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H), 7,30 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 1H), 3,99 (s, 3H).

40 (2-Imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida de ácido imidazol-1-carbotioico



Se utilizó una adaptación del método descrito en el documento WO 96/01826. A una solución de O-mesitilsulfonylacetohydroxamate de etilo 7 (1,7 g, 6,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) enfriada en un baño de hielo (se congela a 8-9 °C), se añadió ácido perclórico al 70 % (7,5 mL) gota a gota a lo largo de 15 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 15 °C. Se diluyó entonces la mezcla con agua con hielo (100 mL) para precipitar el producto O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina 8 que se separó por filtración, se lavó cuidadosamente con agua, y se disolvió inmediatamente en cloroformo (10 mL) mientras todavía estaba húmedo (¡PRECAUCIÓN! ¡el compuesto 8 es explosivo cuando está seco!). Se separó la capa orgánica y se pasó a través de un lecho de Na₂SO₄ en una jeringa fritada para separar el agua. La solución así obtenida de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina 8 se añadió gota a gota a una solución de 2-amino-4,6-dimetilpiridina 9 (0,611 g, 5,00 mmol) en cloroformo (10 mL) enfriada en un baño de hielo. Se templó entonces la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas para efectuar la conversión al intermedio 10. Se añadió entonces a la mezcla de reacción 1,1'-tiocarbonildiimidazol 11 (1,16 g, 6,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante la noche. Se evaporaron los compuestos volátiles y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (elución en gradiente con heptano:acetato de etilo 100:0 → 0:100) para dar la (2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico 12 como un sólido casi blanco (0,50 g, 40 %) que contiene una cantidad menor de imidazol residual. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (br s, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Los siguientes intermedios se prepararon de modo análogo, excepto que se utilizaron para la preparación de los compuestos finales sin previa purificación o caracterización:

- 20 (5-Bromo-2-imino-4-metil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico
- (5-Bromo-2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico
- (5-Cloro-2-imino-3-metil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico
- (5-Ciano-2-imino-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico
- 1-Metil-4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona



25

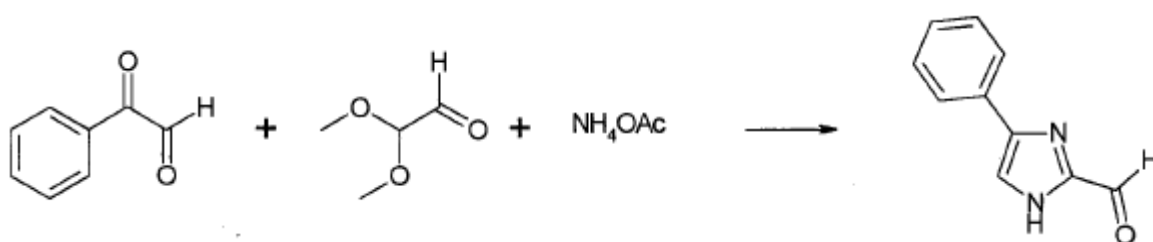
Se utilizó una adaptación del método descrito por Kjellin and Sandström, Acta Chem. Scand. 1969, 23, 2879-2887. Se calentó a 140 °C durante 10 minutos utilizando un sintetizador de microondas, una mezcla de hidrocioruro de 2-metilamino-1-fenil-etanona (0,754 g, 4,06 mmol) (véase p.ej. Hyde et al. J. Am. Chem. Soc. 1928, 50, 2287-2292; Shang et al. Chem. Eur. J. 2007, 13, 7780-7784) y tiocianato de potasio (0,434 g, 4,46 mmol) en ácido acético (12 mL). La dilución con agua (50 mL) y el enfriamiento en un baño de hielo hicieron que precipitara el producto. Se recogió éste por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (0,365 g, 47 %) puro, como un sólido casi blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,66 (br s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H).

El siguiente intermedio se preparó de modo análogo:

10 4-Fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona

80 % de rendimiento, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,53 (br s, 1H), 12,15 (br s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H) 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H).

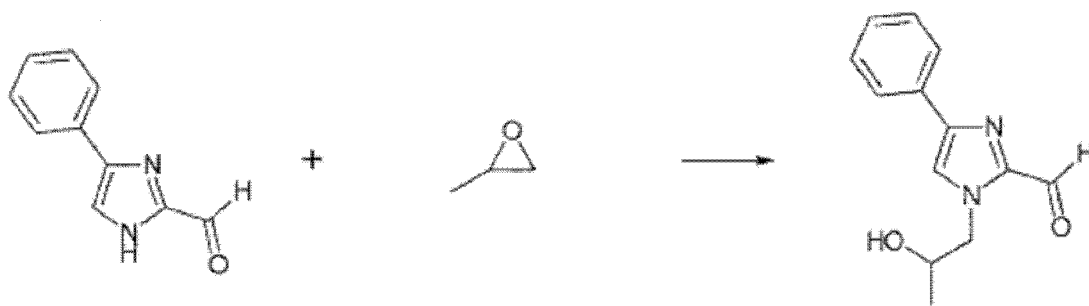
4-Fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído



- 15 Se trató una solución de monohidrato de fenilgloxal (102 g, 0,67 mol) y dimetil-gloxal acetal (solución al 60 % en agua, 232 mL, 1,54 mol) en metanol (1,1 L) con una solución de acetato de amonio (202 g, 2,61 mol) en metanol (1,1 L) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se separaron los compuestos volátiles a vacío y se suspendió el residuo en solución 2 N de HCl (1,1 L) y se calentó a 80 °C durante 30 min. Se extrajo la solución enfriada con EtOAc (200 mL) y la capa acuosa separada se alcalinizó hasta pH 9 con solución 9 N de NaOH. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el compuesto del título (97,2 g, 84 %) como un sólido de color pardo claro. LC-MS: m/z = 173,0 (MH⁺), t_R (tiempo de retención) = 0,66 min, método C.

20

1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído



- 25 En un recipiente cerrado, una suspensión de 4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído (200 mg, 1,16 mmol) y carbonato de sodio (60 mg, 0,6 mmol) en etanol (4 mL), se trató con óxido de propileno (170 µL, 2,4 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 h. Se filtró la solución enfriada y se lavaron los sólidos con DCM. Se separaron los compuestos volátiles a vacío para obtener el compuesto del título crudo que se utilizó sin posterior purificación (250 mg, 63 %). LC-MS: m/z = 231,5 (MH⁺), t_R = 0,41 min, método A.

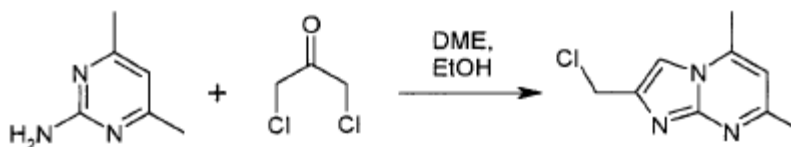
- 30 Los siguientes intermedios se prepararon de modo análogo, excepto que se utilizaron para la preparación de los compuestos finales sin previa purificación o caracterización:

(S)-1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído

(R)-1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído

1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído a partir de 1-cloro-2-metil-2-propanol.

2-Clorometil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina



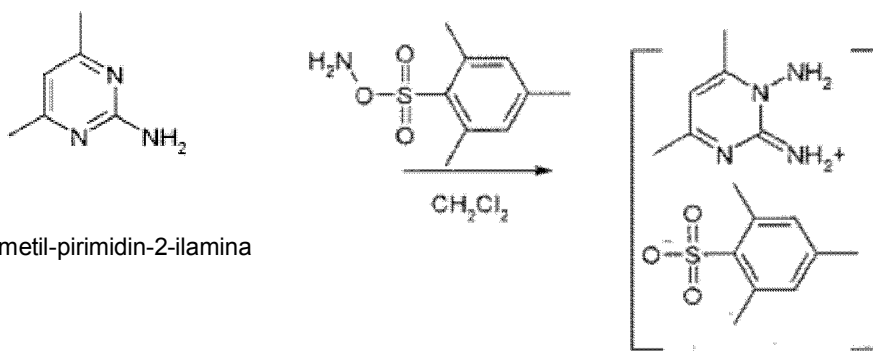
- 5 Se agitó a 45 °C durante la noche una solución de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (2,46 g, 20,0 mmol) y 1,3-dicloro-2-propanona (2,67 g, 21,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 mL). Se formó un precipitado, y se recogió éste por filtración, y después se mantuvo a reflujo con etanol (15 mL) durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, precipitó el producto como agujas blancas que se recogieron por filtración y se secaron a vacío para dar el compuesto del título puro como su sal hidroc্লuro (883 mg, 19 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,84 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

- 10 El siguiente intermedio se preparó de modo análogo, pero con una temperatura de reacción de 90 °C para la primera etapa:

Hidroc্লuro de 2-clorometil-imidazo[1,2-a]pirimidina

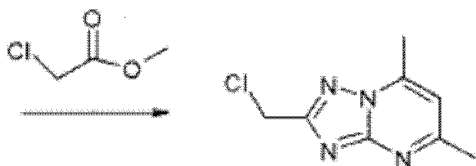
62 % de rendimiento, LC-MS: m/z = 168,2 (MH⁺), t_R = 0,13 min, método A.

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



4,6-Dimetil-pirimidin-2-ilamina

2,4,6-Trimetil-bencenosulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-iliden-amonio



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

- 15 A una solución de 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamina (25 g, 200 mmol) en 400 mL de CH₂Cl₂, se añadió gota a gota una solución de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de hidroxilamina (105 g, 488 mmol) en 300 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se filtró. Se lavó el sólido recogido con CH₂Cl₂ (100 mL) para dar 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-iliden-amonio (40 g, rendimiento:62 %).

- 20 Se agitó a 50~60 °C durante 1 hora una mezcla de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-iliden-amonio (40 g, 0,1 mol) y NaOH (10 g, 0,2 mol) en 500 mL de EtOH. Después de añadir éster metílico del ácido cloroacético (16,6 g, 0,15 mol), se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas. Después de concentrar a presión reducida, se diluyó el residuo con agua (1000 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (300 mL x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de 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 9 % de rendimiento. ¹H NMR (300
- 25

MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); LC-MS (MH⁺): m/z = 196,9, t_R (min, método A) = 0,52

Los siguientes intermedios se prepararon de modo análogo:

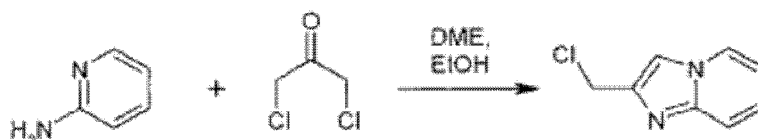
- 5 7-Cloro-2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina a partir de 6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-ilamina preparada como se describe por Henze et al. J. Org. Chem 1952, 17, 1320-1327, 3,2 % de rendimiento, LC-MS: m/z = 231,5 (MH⁺), t_R = 1,13 min, método E

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina a partir de 2-amino-3,6-dimetilpirazina. 60 % de rendimiento, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), LC-MS: m/z = 196,9 (MH⁺), t_R = 0,64 min, método A

- 10 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. 21 % de rendimiento, LC-MS: m/z = 245,0 (MH⁺), 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

2-Clorometil-imidazo[1,2-a]piridina



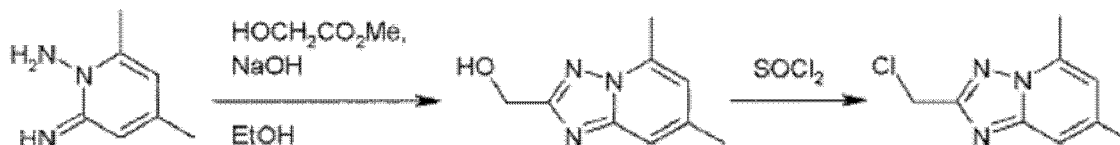
- 15 Se utilizó el método de Vanelle et al. Tetrahedron 1991, 47, 5173-5184. A una solución de 1,3-dicloro-2-propanona (2,69 g, 21,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) se añadió 2-aminopiridina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante este tiempo se formó un precipitado espeso, y se recogió éste por filtración. Se mantuvo el precipitado a reflujo en etanol absoluto durante 2 horas tras lo cual se separaron los compuestos volátiles por evaporación. Se disolvió el residuo en agua (30 mL) y se añadió NaHCO₃ sólido para neutralizar la mezcla. Se formó un precipitado blanco, y se recogió éste por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para obtener el compuesto del título puro como un sólido blanco crema (1,43 g, 42 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 6,80 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).
- 20

El siguiente intermedio se preparó de modo análogo:

2-Clorometil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridina

- 25 53 % de rendimiento, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,97 (dt, J = 7,0 Hz, 1,1Hz, 1H), 6,70 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

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



- 30 A una solución de 0,79 g de hidróxido de sodio en etanol (20 mL) se añadió 2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-ilamina (1,7 g, 0,012 mol; obtenida mediante purificación por HPLC del intermedio 10). Después de ser agitada a 50 - 60 °C durante 1 hora, se añadió glicolato de metilo (1,4 g, 0,016 mol), y se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 6 horas. Después de separación del disolvente a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener (5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metanol (0,2 g, 10 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,39 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,38 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Una mezcla de este compuesto (31 mg, 0,175 mmol) y SOCl₂ (10 mL) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó a vacío el disolvente y el exceso de SOCl₂ para dar el compuesto del título como un producto crudo, que se utilizó para la preparación de los compuestos finales sin purificación ni caracterización.
- 35

Los siguientes compuestos son conocidos en la técnica:

- 40 2-Clorometil-1-fenil-1H-benzimidazol (documento JP 59176277).

1-Metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona (Wilde et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 167-172).

1-Fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona (Kidwai et al. J. Korean Chem. Soc. 2005, 49, 288-291).

[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirimidin-2-tiona (Brown et al. Aust. J. Chem. 1978, 31, 397-404).

1,3-Dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-tiona (Yutilov et al. Khim. Geter. Soedin. 1988, 799-804).

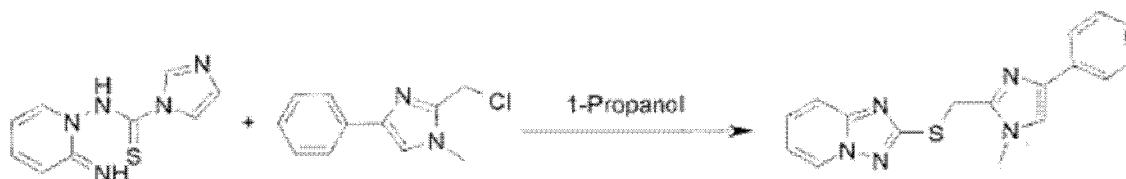
- 5 Pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-metanol (Tsuchiya, T.; Sashida, H. J. Chem. Soc, Chem. Commun. 1980, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H; Konoshita, A. Chem. Pharm. Bull. 1983, 37, 4568-4572).

Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplo 1

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

10



15

Se utilizó una adaptación del método descrito en el documento WO 96/01826. Se disolvieron (2-imino-2H-piridin-1-il)-amida de ácido imidazol-1-carbotioico (200 mg, 1,37 mmol) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol 6 (300 mg, 1,46 mmol) en 1-propanol (25 mL) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se separó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano. Se lavó la solución con agua y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (273 mg, 62 %) como un sólido amarillo. LC-MS: $m/z = 322,1$ (MH^+), $t_R = 2,29$ min, método B.

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de modo análogo:

20

7-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (a partir de (2-imino-4-metil-2H-piridin-1-il)-amida de ácido imidazol-1-carbotioico (véase el documento WO 96/01826) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol 6). LC-MS: $m/z = 336,5$ (MH^+), $t_R = 0,71$ min, método A.

25

5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (a partir de (2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida de ácido imidazol-1-carbotioico 12 y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol 6). LC-MS: $m/z = 350,3$ (MH^+), $t_R = 0,79$ min, método A.

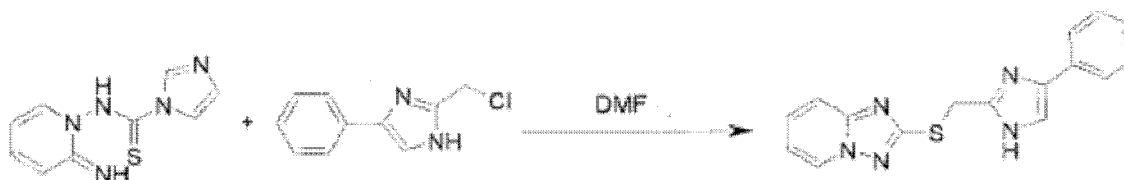
30

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (a partir de 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-tiona (comercialmente disponible; véase también Yutilov et al. Khim. Geter. Soedin. 1988, 799-804) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol 6). LC-MS: $m/z = 322,1$ (MH^+), $t_R = 2,01$ min, método B.

Ejemplo 2

2-(4-Fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

35



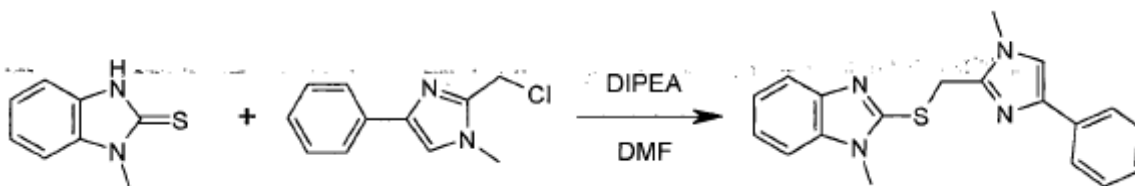
Se añadió una solución de (2-imino-2H-piridin-1-il)-amida de ácido imidazol-1-carbotioico (18 mg, 0,080 mmol) en DMF (0,5 mL) a 2-clorometil-5-fenil-1H-imidazol (23 mg, 0,12 mmol) y se calentó la mezcla a 100 °C durante la noche. Se evaporaron los compuestos volátiles y se purificó el residuo por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 308,2$ (MH^+), $t_R = 0,67$ min, método A.

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de modo análogo:

- 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 356,4 (MH⁺), t_R = 0,76 min, método A.
- 5 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 336,4 (MH⁺), t_R = 0,69 min, método A.
- 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 350,3 (MH⁺), t_R = 0,77 min, método A.
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 368,2 (MH⁺), t_R = 0,83 min, método A.
- 10 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 368,3 (MH⁺), t_R = 0,84 min, método A.
- 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 384,3 (MH⁺), t_R = 0,93 min, método A.
- 15 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 364,4 (MH⁺), t_R = 0,88 min, método A.
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 336,4 (MH⁺), t_R = 0,78 min, método A.
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 340,3 (MH⁺), t_R = 0,65 min, método A.
- 20 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 340,3 (MH⁺), t_R = 0,65 min, método A.
- 2-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 384,4 (MH⁺), t_R = 0,94 min, método A.
- 25 6-Bromo-7-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 414,1 (MH⁺), t_R = 0,89 min, método A.
- 6-Bromo-5,7-dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 428,0 (MH⁺), t_R = 1,00 min, método A.
- 6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 370,1 (MH⁺), t_R = 0,87 min, método A.
- 30 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo. LC-MS: m/z = 347,0 (MH⁺), t_R = 0,64 min, método A.
- 2-[4-(2-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 384,3 (MH⁺), t_R = 0,87 min, método A.
- 35 2-[4-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 368,4 (MH⁺), t_R = 0,83 min, método A.
- 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 380,6 (MH⁺), t_R = 0,84 min, método A.
- 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 380,4 (MH⁺), t_R = 0,85 min, método A.
- 40 2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 380,5 (MH⁺), t_R = 0,86 min, método A.

Ejemplo 3

1-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol



5 A una solución de 1-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona (28 mg, 0,18 mmol) en DMF (1,6 mL) se añadieron DIPEA (80 μ L, 0,44 mmol) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol (40 mg, 0,19 mmol). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 10 minutos utilizando un sintetizador de microondas. Se evaporaron los compuestos volátiles y se purificó el residuo por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título. LC-MS: m/z = 335,3 (MH⁺), t_R = 0,51 min, método C.

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de modo análogo:

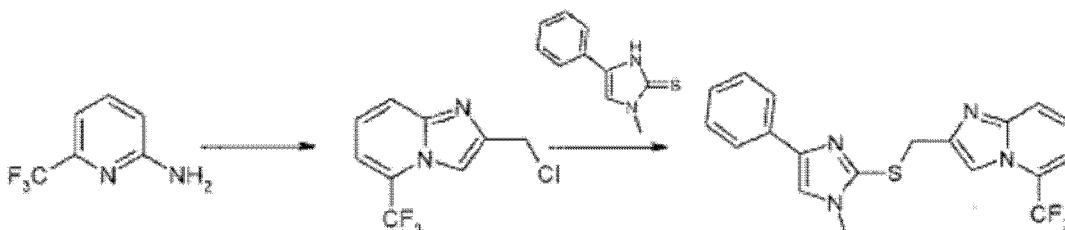
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1-fenil-1H-benzoimidazol. LC-MS: m/z = 396,9 (MH⁺), t_R = 0,65 min, método C.

10 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 381,5, t_R (min, método A) = 0,68

5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 351,4, t_R (min, método A) = 0,62

Ejemplo 4

15 Preparación de 5-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina



20 Se añadió 1,3-dicloroacetona (0,01 mL, 0,11 mmol) gota a gota a una solución de 6-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,016 g, 0,10 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,0 mL), y se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se separó el disolvente a vacío y el residuo resultante se redisolvió en etanol (1,0 mL). Se calentó seguidamente la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h, y se separó el disolvente a presión reducida. se añadieron secuencialmente DIPEA (0,05 mL, 0,25 mmol) y 1-metil-4 fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (0,017 g, 0,09 mmol) a una solución del producto crudo en DMF (1,0 mL). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h tras lo cual la LC-MS demostró el consumo completo de los materiales de partida. Se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto crudo utilizando LC-MS preparativa para obtener el compuesto del título. LC-MS: m/z = 389,1 (MH⁺), t_R = 0,52 min, método C.

25 Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de modo análogo:

5-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina. LC-MS: m/z = 335,4 (MH⁺), t_R = 0,54 min, método A.

30 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina. LC-MS: m/z = 349,1 (MH⁺), t_R = 0,61 min, método A.

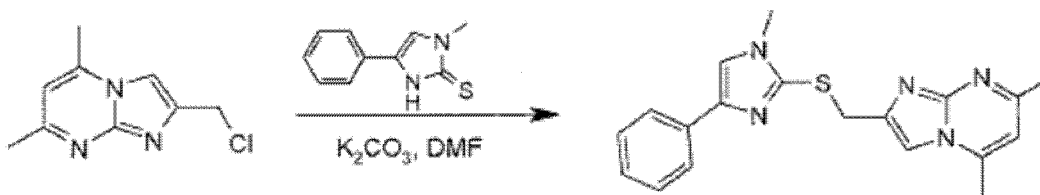
5-Cloro-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina. LC-MS: m/z = 355,4 (MH⁺), t_R = 0,69 min, método A.

6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina. LC-MS: m/z = 369,2 (MH⁺), t_R = 0,76 min, método A.

35 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. LC-MS: m/z = 346,2 (MH⁺), t_R = 0,66 min, método A.

Ejemplo 5

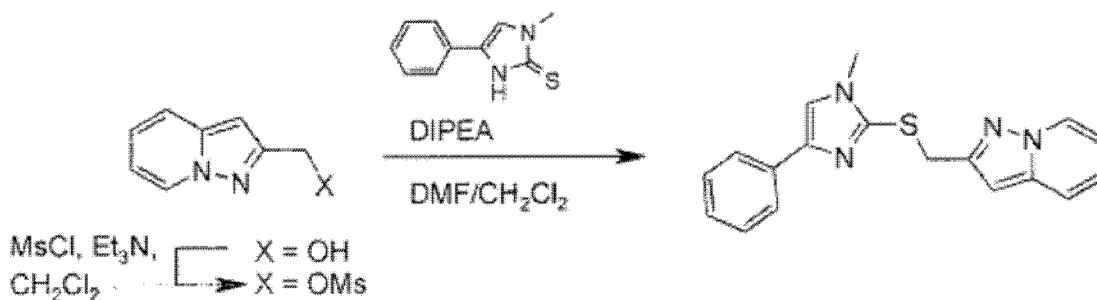
5,7-Dimetil-2-((1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-iltio)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina



- 5 Una mezcla de 2-clorometil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (1,55 g, 0,8 mmol), 1-metil-4-fenil-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (1,5 g, 0,8 mmol) y K_2CO_3 (3,31 g, 2,4 mmol) en DMF seca (20 mL) se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante la noche. Después de la separación del disolvente a vacío, se purificó el residuo por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (1,31 g, 47 %) como un sólido blanco. LC-MS: $m/z = 350,2$ (MH⁺), $t_R = 2,14$ min, método D.
- Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de modo análogo:
- 10 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 350,3$ (MH⁺), $t_R = 0,76$ min, método A.
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-1-fenil-1H-benzoimidazol (Esta reacción se llevó a cabo utilizando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 396,8$ (MH⁺), $t_R = 0,60$ min, método C.
- 15 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina (Esta reacción se llevó a cabo a 70 °C durante la noche utilizando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 322,1$ (MH⁺), $t_R = 0,36$ min, método C.
- 8-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina (Esta reacción se llevó a cabo a 60 °C durante 1 h utilizando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 335,3$ (MH⁺), $t_R = 0,55$ min, método A.
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina (Esta reacción se llevó a cabo a 60 °C durante 1 h utilizando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 321,0$ (MH⁺), $t_R = 0,47$ min, método A.
- 20 8-Metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina (Esta reacción se llevó a cabo a 60 °C durante 1 h utilizando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 321,2$ (MH⁺), $t_R = 0,48$ min, método A.
- 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (Esta reacción se llevó a cabo a 60 °C durante 2 h utilizando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 380,6$ (MH⁺), $t_R = 0,65$ min, método A.
- 25 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina (Esta reacción se llevó a cabo a 70 °C durante 1 h utilizando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 336,3$ (MH⁺), $t_R = 0,54$ min, método A.
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): $m/z = 337,4$, t_R (min, método A) = 0,58
- 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): $m/z = 351,4$, t_R (min, método A) = 0,58
- 30 5-Etil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): $m/z = 350,5$, t_R (min, método A) = 0,76

Ejemplo 6

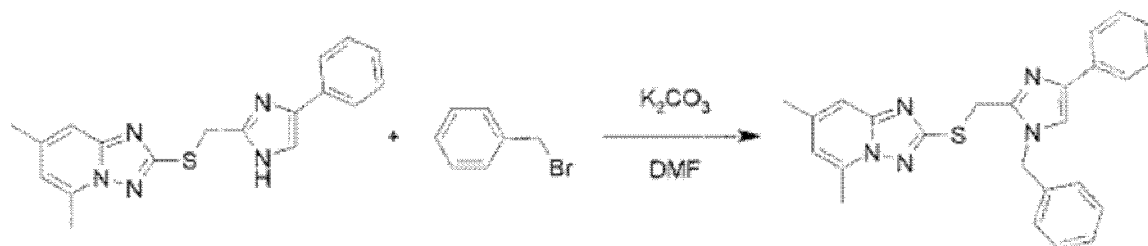
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-pirazolo[1,5-a]piridina



- 5 Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,149 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 mL) a una solución de pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-metanol (0,148 g, 0,1 mmol) y trietilamina (0,303 g, 0,3 mmol) en diclorometano (3 mL) a -10 °C bajo N₂. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla a -10 °C durante 1 h. Se añadió agua con hielo (10 mL), y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar éster de ácido metanosulfónico y pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilo como un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió una solución de este material (0,22 g, 0,1 mmol) en diclorometano seco (2 mL) a una solución de 1-metil-4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (0,190 g, 0,1 mmol) y DIPEA (0,303 g, 0,3 mmol) en DMF seca (3 mL) a -10 °C bajo N₂. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida.
- 10 Se purificó el residuo por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (50 mg, 15 %). LC-MS: m/z = 321,1 (MH⁺), t_R = 2,16 min, método F.

Ejemplo 7

2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



- 15 A una solución de 5,7-dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (15 mg, 0,045 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadieron bromuro de bencilo (5,4 µL, 0,045 mmol) y carbonato de potasio (9,3 mg, 0,067 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a 75 °C. Se evaporaron los compuestos volátiles y se purificó el residuo por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título. LC-MS: m/z = 426,3 (MH⁺), t_R = 1,06 min, método A.
- 20 Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de modo análogo:
- 2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 460,7 (MH⁺), t_R = 1,16 min, método A.
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: m/z = 378,6 (MH⁺), t_R = 0,80 min, método A.
- 25 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: m/z = 378,6 (MH⁺), t_R = 0,78 min, método A.
- 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: m/z = 390,4 (MH⁺), t_R = 0,83 min, método A.
- 5,7-Dimetil-2-[1-(3-metil-butil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: m/z = 406,6 (MH⁺), t_R = 0,99 min, método A.
- 30 2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida. LC-MS: m/z = 393,5 (MH⁺), t_R = 0,52 min, método A.
- 5,7-Dimetil-2-[4-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-ilsulfanil-metil]-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: m/z = 434,6 (MH⁺), t_R = 0,77 min, método A.

[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo. LC-MS: $m/z = 375,2$ (MH+), $t_R = 0,70$ min, método A.

2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 378,5$ (MH+), $t_R = 0,79$ min, método A.

5 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1 H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 390,5$ (MH+), $t_R = 0,85$ min, método A.

2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida. LC-MS: $m/z = 393,5$ (MH+), $t_R = 0,51$ min, método A.

10 [2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo. LC-MS: $m/z = 375,2$ (MH+), $t_R = 0,93$ min, método A.

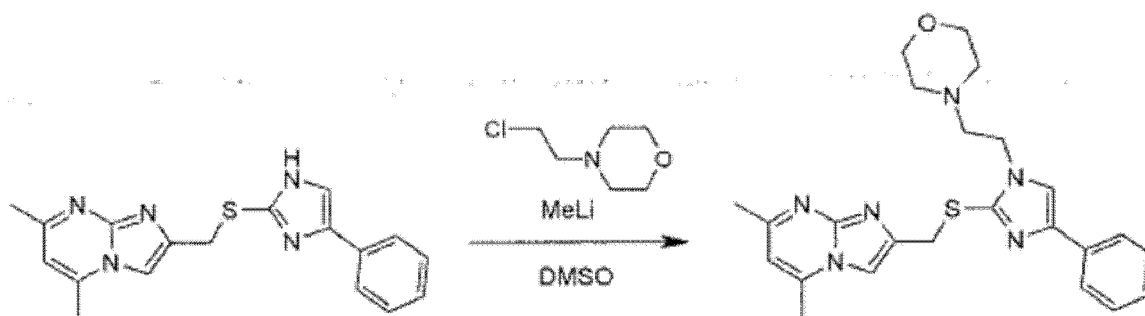
2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: $m/z = 426,2$ (MH+), $t_R = 1,08$ min, método A.

2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: $m/z = 460,5$ (MH+), $t_R = 1,18$ min, método A.

15 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: $m/z = 364,5$ (MH+), $t_R = 0,70$ min, método A.

Ejemplo 8

5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina



20 Una solución de metil-litio en éter (1,60 M, 0,205 mL, 0,328 mmol) se añadió gota a gota a dimetilsulfóxido (2,00 mL, 28,2 mmol) y se dejó la mezcla en agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota al anión dimsyl generado una solución de 5,7-dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina (0,100 g, 0,298 mmol) y N-(2-cloroetil)morfolina (0,0666 g, 0,358 mmol) en dimetilsulfóxido. Se agitó la mezcla
25 resultante a 80 °C durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. Por cromatografía en columna del producto crudo utilizando acetato de etilo:metanol (95:5 v/v) se obtuvo el producto como un aceite amarillo. Se disolvió éste en una cantidad mínima de metanol y se añadió cloruro de hidrógeno etéreo gota a gota para precipitar la sal hidrocioruro del compuesto del
30 título como un sólido amarillo que se recogió por filtración y se lavó con éter (71 mg, 49 %). LC-MS: $m/z = 449,3$ (MH+), $t_R = 0,37$ min, método C.

Los siguientes compuestos se prepararon de modo análogo:

4-(2-(2-((8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH+): $m/z = 456,0$, t_R (min, método A) = 2,08

35 4-(2-(2-((5-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH+): $m/z = 456,0$, t_R (min, método A) = 2,16

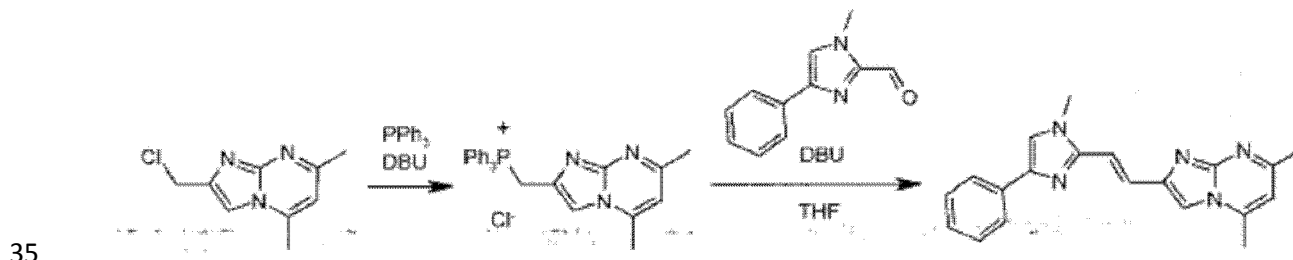
2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH+): $m/z = 393,5$, t_R (min, método A) = 0,88

5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH+): $m/z = 450,6$, t_R (min, método A) = 0,55

- 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-etil}-3-metil-imidazolidin-2-ona, LC-MS (MH+): m/z = 463,6, t_R (min, método A) = 0,66
- 4-(2-(2-((8-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH+): m/z = 417,5, t_R (min, método A) = 2,26
- 5 4-(2-(2-((5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH+): m/z = 417,5, t_R (min, método A) = 2,22
- 4-(2-(2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH+): m/z = 431,6, t_R (min, método A) = 2,26
- 10 2-(2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH+): m/z = 346,4, t_R (min, método A) = 2,5
- 5,7-Dimetil-2-(2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH+): m/z = 360,5, t_R (min, método A) = 2,53
- 2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH+): m/z = 360,5, t_R (min, método A) = 0,88
- 15 2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH+): m/z = 346,4, t_R (min, método A) = 0,79
- 1-Metil-3-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-imidazolidin-2-ona, LC-MS (MH+): m/z = 430,5, t_R (min, método A) = 0,99
- 20 5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH+): m/z = 429,6, t_R (min, método A) = 0,38
- 5,7-Dimetil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH+): m/z = 430,6, t_R (min, método A) = 0,46
- 2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH+): m/z = 375,5, t_R (min, método A) = 0,8
- 25 2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH+): m/z = 361,5, t_R (min, método A) = 0,7
- 1-(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-3-metil-imidazolidin-2-ona, LC-MS (MH+): m/z = 445,5, t_R (min, método A) = 0,61
- 30 5,7-Dimetil-2-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH+): m/z = 432,5, t_R (min, método A) = 0,44
- 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH+): m/z = 361,5, t_R (min, método A) = 0,71

Ejemplo 9

trans-5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina



Se cargó un vial de microondas con hidrocloreto de 2-clorometil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (500 mg, 2,15 mmol), y 1,2-dicloroetano (16 mL) y se hizo burbujear argón a través de la mezcla. Se añadió a esta mezcla 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,350 mL, 2,34 mmol) y trifetilfosfina (848 mg, 3,23 mmol). Se selló el vial con una tapa con reborde y se calentó la mezcla a 140 °C durante 1 hora utilizando un sintetizador de microondas. Por

evaporación de los compuestos volátiles se obtuvo el cloruro de (5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio crudo como un sólido gris oscuro (1,976 g) que se utilizó sin purificación.

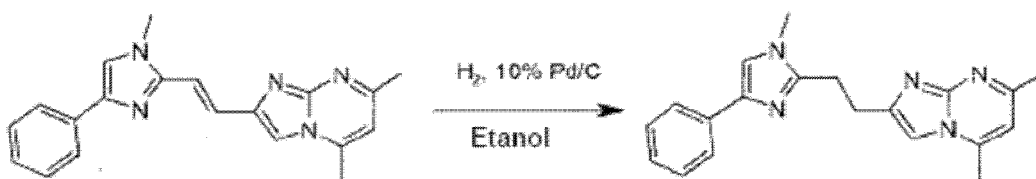
5 Se añadió una solución de 1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído (109 mg, 0,585 mmol) en THF seco a cloruro de (5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio (536 mg, 0,585 mmol) bajo argón y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (87,5 μ L, 0,585 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días tras lo cual se evaporó sobre Celite®. Por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente; A:B 0:100 \rightarrow 100:0, donde A es metanol al 10 % en acetato de etilo y B es heptano) se obtuvo una mezcla del compuesto del título y el material de partida de fosfonio. Se disolvió esta mezcla en THF seco y se sometió de nuevo a las condiciones de reacción utilizando 120 mg de aldehído y 90 μ L de diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno con un tiempo de reacción de toda la noche a temperatura ambiente. Por cromatografía utilizando las condiciones anteriores se obtuvo el compuesto del título (35 mg, 18 %) como un sólido pardo. LC-MS: m/z = 329,8 (MH⁺), t_R = 0,36 min, método C.

Los siguientes compuestos se prepararon de modo análogo:

- 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 15 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 5,7-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 6,8-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 5,7-Dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 20 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 5-Metil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 25 5-Metil-2-[2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Ejemplo 10

5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina



30 A una solución de trans-5,7-dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina (13,0 mg, 0,0395 mmol) en etanol (4 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (9 mg). Opcionalmente se puede añadir, una cantidad catalítica de ácido p.ej. ácido trifluoroacético. Se hizo burbujear una corriente de hidrógeno gas, y se mantuvo la reacción en atmósfera de hidrógeno durante la noche con agitación. Por filtración y evaporación de los compuestos volátiles se obtuvo el compuesto del título (9,8 mg, 75 %). LC-MS: m/z = 332,3 (MH⁺), t_R = 0,37 min, método A.

35 Los siguientes compuestos se prepararon de modo análogo:

8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 318,4, t_R (min, método A) = 2,2

5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 318,4, t_R (min, método A) = 2,44

5,7-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 332,4, t_R (min, método A) = 2,57

6,8-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 332,4, t_R (min, método A) = 2,65

5 5,7-Dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS (MH⁺): m/z = 318,4, t_R (min, método A) = 2,61

5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 333,4, t_R (min, método A) = 0,57

10 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 319,4, t_R (min, método A) = 0,57

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 332,4, t_R (min, método A) = 0,71

5-Metil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 304,4, t_R (min, método A) = 0,6

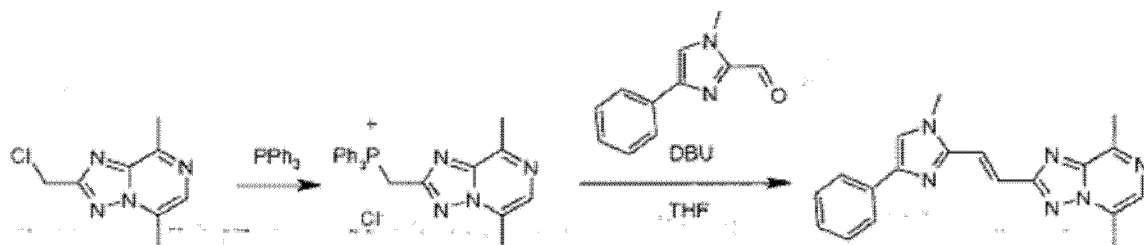
15 5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 347,4, t_R (min, método A) = 0,63

5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 395,5, t_R (min, método A) = 0,8

20 5-Metil-2-[2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 415,6, t_R (min, método A) = 0,5

Ejemplo 11

trans-5,8-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



25 Se calentó a reflujo durante 12 h una solución de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,351 g, 6,87 mmol) y trifetilfosfina (1,80 g, 6,87 mmol) en acetonitrilo 150 mL. Se separaron los disolventes a vacío y se suspendió el residuo en éter, se filtró y se secó para dar (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio; cloruro como un sólido casi blanco (2,412 g, 74,9 %). LC-MS: m/z = 423,2 ([M-Cl]⁺), t_R = 0,86 min, método A.

30 Se añadió una solución de 1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído (220 mg, 1,18 mmol) en THF seco a (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio; cloruro (500 mg, 1,18 mmol) bajo argón y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (176 µL, 1,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h tras lo cual se evaporó sobre gel de sílice (2 g). Por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente; A:B 50:50 → 100:0, donde A es acetato de etilo y B es heptano) se obtuvo el compuesto del título (334 mg, 79 %) como un sólido casi blanco. LC-MS: m/z = 331,4 (MH⁺), t_R = 0,65 min, método A.

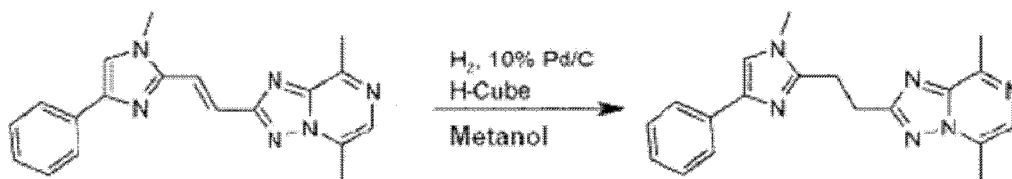
35 Los siguientes compuestos se prepararon de modo análogo y se utilizaron para la preparación de los compuestos finales sin previa purificación o caracterización:

trans-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol

trans-(S)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol

trans-8-Metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

- trans-(R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol
 trans-8-Fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 trans-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol
 trans-8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
 5 trans-5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-7-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
 trans-7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
 trans-7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
 trans-2-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-vinil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
 trans-7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
 10 trans-5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
 trans-2-{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-vinil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
 trans-{5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-metanol
 trans-8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 trans-5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 15 Ejemplo 12
 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



- 20 Una solución de trans-5,8-dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirazina (330 mg, 1,0 mmol) en metanol (50 mL) se pasó a través de un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® (ThalesNano) a un caudal de 1 mL/min a través de un pequeño cartucho de Pd al 10 %/C (THS01111) con una temperatura interna de 25 °C y 98 kPa de presión de hidrógeno. Por evaporación de los compuestos volátiles se obtuvo el compuesto del título (178 mg, 51 %). LC-MS: m/z = 333,2 (MH⁺), t_R = 0,57 min, método A.

Los siguientes compuestos se prepararon de modo análogo:

- 25 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-c]pirimidina, LC-MS: m/z = 333,2 (MH⁺), t_R = 0,67 min, método E.
 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 377,4 (MH⁺), t_R = 0,58 min, método A.
 (S)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 377,4 (MH⁺), t_R = 0,58 min, método A.
 30 (R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 377,4 (MH⁺), t_R = 0,59 min, método A.
 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 391,8 (MH⁺), t_R = 0,64 min, método A.
 35 8-Metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 348,4 ([M-CI]⁺), t_R = 0,77 min, método E.

- 8-Fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 322,4 (MH+), t_R = 0,60 min, método A.
- 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: m/z = 347,4 (MH+), t_R = 0,67 min, método A.
- 5 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: m/z = 361,5 (MH+), t_R = 0,74 min, método A.
- 7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: m/z = 349,4 (MH+), t_R = 0,63 min, método A.
- 10 7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: m/z = 361,5 (MH+), t_R = 0,74 min, método A.
- 2-[2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: m/z = 369,4 (MH+), t_R = 0,64 min, método A.
- 7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: m/z = 363,4 (MH+), t_R = 0,78 min, método A.
- 15 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: m/z = 333,4 (MH+), t_R = 0,58 min, método A.
- 2-[2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: m/z = 363,4 (MH+), t_R = 0,62 min, método A.
- 20 {5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-metanol, LC-MS: m/z = 349,4 (MH+), t_R = 0,47 min, método A.
- 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 346,4 (MH+), t_R = 0,93 min, método E.
- 5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 364,4 (MH+), t_R = 0,70 min, método E.

25 Ensayo farmacológico

Enzima PDE10A

- La enzima PDE10A activa se prepara de muchos modos para uso en los ensayos de 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). La PDE10A se puede expresar como proteínas de longitud completa o como proteínas truncada, siempre que exprese el dominio catalítico. La PDE10A se puede preparar en diferentes tipos de células, por ejemplo células de insectos o en E. coli. Un ejemplo de un método para obtener la PDE10A catalíticamente activa es como sigue: el dominio catalítico de la PDE10A humana (aminoácidos 440-779 de la secuencia con número de acceso NP 006652) se amplifica a partir del RNA total del cerebro humano por el método RT-PCR estándar y es clonado en los sitios BamHI y XhoI del vector pET28a (Novagen). La expresión en E. coli se realiza según protocolos estándar. En resumen, los plásmidos de expresión se transforman en la cepa BL21 (DE3) de E. coli, y se deja que 50 mL de cultivos inoculados con células se multipliquen hasta una DO 600 de 0,4-0,6 antes de que sea inducida la expresión de proteínas con IPTG 0,5 mM. Después de la inducción, se incuban las células durante la noche a temperatura ambiente, tras lo cual se recogen las células por centrifugación. Se resuspenden las células que expresan PDE10A en 12 mL (TRIS-HCl 50 mM pH 8, 0, MgCl₂ 1 mM e inhibidores de la proteasa). Se lisan las células por ultrasonidos, y una vez lisadas todas las células, se añade Triton X100 según protocolos de Novagen. La PDE10A se purifica parcialmente sobre sefarsa Q y se reúnen las fracciones más activas.
- 30
- 35
- 40

Ensayo de inhibición de la PDE10A

- Un ensayo de la PDE10A se puede realizar por ejemplo, como sigue: Se realiza el ensayo en muestras de 60 uL que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir 20-25 % del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween 20 al 0,02 %), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato de nucleótido cíclico marcado con ³H, cAMP marcado con tritio hasta una concentración final 5 nM y cantidades variables de inhibidores. Se inician las reacciones por adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se deja que continúen las reacciones durante una hora a temperatura ambiente antes de que terminen mediante mezcla con 15 uL de perlas SPA de 8 mg/mL de silicato de itrio (Amersham). Se deja que reposen las perlas durante una hora
- 45

en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida se puede convertir en actividad con relación a un control no inhibido (100 %) y se pueden calcular los valores de IC₅₀ utilizando la extensión Xlfit de EXCEL.

5 En el contexto de la presente invención se realizó el ensayo en 60 uL de tampón de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween 20 al 0,02 %) que contenía bastante PDE10A para convertir 20-25 % de ³H-CAMP 10 nM y cantidades variables de inhibidores. Después de 1 hora de incubación se terminaron las reacciones por adición de 15 uL de perlas SPA de 8 mg/mL de silicato de itrio (Amersham). Se dejaron reposar las perlas durante una hora en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Los valores IC₅₀ se calcularon por regresión no lineal utilizando XLfit (IDBS).

10 Los resultados de los experimentos demostraron que los compuestos de la invención ensayados inhiben la enzima PDE10A con valores de IC₅₀ inferiores a 700 nM.

Los resultados de los experimentos demostraron que la mayoría de los compuestos de la invención tenían valores de IC₅₀ <1500 nM, muchos compuestos <100 nM, algunos compuestos <50 nM y algunos tenían valores de IC₅₀ <10 nM.

15 Hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP)

Se utilizan ratones machos (NMRI, Charles River) con un peso de 20-25 g. Se utilizan ocho ratones en cada grupo que reciben el compuesto de ensayo (5 mg/kg) más PCP (2,3 mg/kg) incluyendo los grupos control paralelos que reciben el vehículo del compuesto de ensayo más PCP o inyecciones de vehículo sólo. El volumen de inyección es 10 ml/kg. El experimento se lleva a cabo en condiciones normales de luz en una sala tranquila. La sustancia de ensayo se inyecta per oss 60 min antes de la inyección de PCP, que se administra subcutáneamente.

20 Inmediatamente después de la inyección de PCP se ponen los ratones individualmente en jaulas de ensayo diseñadas especialmente (20 cm x 32 cm). Se mide la actividad mediante 5X8 fuentes de luz de infrarrojos y fotocélulas separadas por 4 cm. Los rayos de luz cruzan la jaula 1,8 cm por encima del fondo de la jaula. El registro de un recuento de motilidad requiere la interrupción de rayos de luz adyacentes, evitando de este modo los recuentos inducidos por movimientos estacionarios de los ratones.

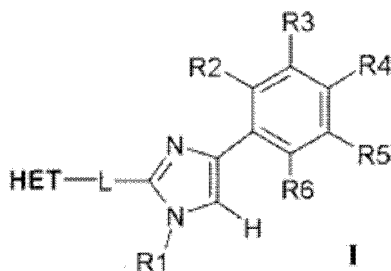
25 La motilidad se registra en intervalos de 5 min durante un período de 1 hora. El efecto del fármaco se calcula sobre el recuento total durante el periodo de ensayo de comportamiento de 1 hora de la siguiente manera: La media de la motilidad inducida mediante el tratamiento con vehículo en ausencia de PCP se utiliza como línea base. El efecto del 100 por ciento de PCP se calcula en consecuencia para que sea el recuento de la motilidad total menos la línea base. La respuesta en los grupos que reciben el compuesto de ensayo se determina así por los recuentos de la motilidad total menos la línea base, expresada en tanto por ciento del resultado similar registrado en el grupo control de PCP paralelo. Las respuestas en tanto por ciento se convierten en tanto por ciento de inhibición.

30 Los resultados de los experimentos demostraron que los compuestos de la invención ensayados son compuestos activos *in vivo* que inhiben la hiperactividad inducida por PCP en el % mostrado en la tabla 2 anterior.

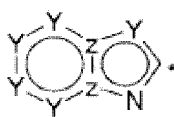
35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura I



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



5

en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde HET puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R₇- R₉ seleccionados individualmente de H, alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano; haloalquilo C₁-C₆, arilo, alcoxi e hidroxialquilo C₁-C₆, y en donde * indica el punto de unión,

-L- es un enlace seleccionado de -CH₂-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-S- o -CH=CH-,

10 R₁ se selecciona de H; alquilo C₁-C₆; alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈; hidroxialquilo C₁-C₆; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; arilalquilo C₁-C₆; y alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo,

R₂-R₆ se seleccionan individualmente de H, alcoxi C₁-C₆ y halógeno,

15 y sus tautómeros y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas, con la condición de que el compuesto no es 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzimidazol ni 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-1H-benzimidazol.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET se selecciona del grupo que consiste en [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[4,5-b]pirimidina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina.

20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET se selecciona del grupo que consiste en [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina, 5-cloro-imidazo[1,2-a]piridina, 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina, 5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina, 6-bromo-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 6-bromo-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina, 7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 8-metil-imidazo[1,2-a]piridina.

25 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET se selecciona del grupo que consiste en 1-metil-1H-benzimidazol y 1-fenil-1H-benzimidazol.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo o imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET es 2-(6-cloro-benzimidazol-1-il)-etanol.

30 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -CH₂-CH₂-.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -CH₂-S-.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -S-CH₂-.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -CH=CH-.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R1 es hidrógeno.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R1 no es hidrógeno.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son todos hidrógeno.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde al menos uno de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ es alcoxí C₁-C₆, tal como metoxi.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde al menos uno de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ es halógeno, tal como cloro o flúor.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R₇, R₈ y R₉ son todos hidrógeno.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es alquilo C₁-C₆, tal como metilo.
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es alcoxí C₁-C₆.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es halógeno, tal como cloro o bromo.
20. El compuesto de la reivindicación 1,, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 5,7-Dimetil-2-[1-(3-metil-butil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-((1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-iltio)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina:
- 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- [2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo;
- 5,7-Dimetil-2-[4-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- [2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo;
- 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-(4-Fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- trans-5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;

- 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
 2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina;
 5 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 7-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 10 2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida;
 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
 5-Cloro-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
 8-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
 2-[4-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 15 2-[4-(2-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida;
 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1-fenil-1H-benzoimidazol;
 2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 20 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-Bromo-5,7-dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 25 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-pirazolo[1,5-a]piridina;
 5-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-1-fenil-1H-benzoimidazol;
 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 30 2-(6-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina;
 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina;
 6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
 2-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-Bromo-7-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 35 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;

- 2-[2-(1-Amino-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-6-cloro-benzoimidazol-1-il]-etanol;
 2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina;
 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo;
- 5 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 1-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol;
 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina;
 8-Metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
 2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 10 4-(2-(2-((8-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina;
 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 8-Metil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-Metil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 15 4-(2-(2-((5-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina;
 5,7-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 4-(2-(2-(2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina;
 6,8-Dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5,7-Dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 20 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-(2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5,7-Dimetil-2-(2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 25 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5-Metil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 30 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 1-Metil-3-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-imidazolidin-2-ona;
 5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 35 Diisopropil-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-amina;

- 8-Metoxi-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-etil}-3-metil-imidazolidin-2-ona;
 5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5 5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5-Etil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5,7-Dimetil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 10 2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 1-(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-3-metil-imidazolidin-2-ona;
 (2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-diisopropil-amina;
 5,7-Dimetil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 15 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol;
 (S)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol;
 8-Metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 (R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol;
- 20 8-Fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina;
 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina;
- 25 7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina;
 7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
 2-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina;
 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina;
- 30 2-{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
 {5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-metanol;
 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, y
 5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso como un medicamento.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condicionantes, para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico, solo o en combinación con uno o más agentes neurolépticos tales como sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o con la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad, y el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y trastorno ciclotímico; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.
23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condicionantes, para uso en el tratamiento de una drogadicción en un mamífero, incluyendo un ser humano, tal como una adicción a alcohol, anfetamina, cocaína, u opiáceos.
24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condicionantes, para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una drogadicción en un mamífero, incluyendo un ser humano, tal como una adicción a alcohol, anfetamina, cocaína, u opiáceos.
25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condicionantes, para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o con la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad, y el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y trastorno ciclotímico; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.
26. Un compuesto para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento según la reivindicación 25, en donde el tratamiento de trastornos psiquiátricos comprende la co-administración de un agente neuroléptico tal como tal como sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant,
27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condicionantes, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.