

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 692**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10797990 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2513105**

54 Título: **Derivados de 2-arilimidazol como inhibidores de la enzima PDE10A**

30 Prioridad:

**17.12.2009 DK 200901341**

**17.12.2009 US 287324 P**

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

**12.08.2014**

73 Titular/es:

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

**Ottiliavej 9**

**2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**PÜSCHL, ASK;**

**NIELSEN, JACOB;**

**KEHLER, JAN;**

**KILBURN, JOHN PAUL;**

**MARIGO, MAURO y**

**LANGGÅRD, MORTEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 484 692 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de 2-arilimidazol como inhibidores de la enzima PDE10A

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona compuestos heteroaromáticos que son inhibidores de la enzima PDE10A, y como tales son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. 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 A lo largo de toda esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones completas. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan por la presente como referencia a esta solicitud para describir más completamente la situación actual de la técnica a la que pertenece esta invención.

15 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, 27, 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.

25 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.

30 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).

35 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).

45 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 D<sub>1</sub> que expresa los receptores D<sub>1</sub> de dopamina y la clase D<sub>2</sub> que expresa los receptores D<sub>2</sub> de dopamina. La clase D<sub>1</sub> de neuronas es parte de la ruta 'directa' de salida estriatal, que funciona en líneas generales para facilitar las respuestas de comportamiento. La clase D<sub>2</sub> 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

5 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).

10 El antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina está bien establecido en el tratamiento de la esquizofrenia. Desde la década de 1950, el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina ha sido el principal pilar en el tratamiento de las psicosis y todos los fármacos antipsicóticos eficaces son antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>. Los efectos de D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> (Konradi, C. and Heckers, S. Society of Biological Psychiatry, 2001, 50, 729-742). El agonismo del receptor D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> (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 D<sub>2</sub> 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.

20 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 D<sub>2</sub> y por lo tanto que tenga efectos antipsicóticos.

25 Aunque es de esperar que la inhibición de la PDE10A imite en parte el antagonismo del receptor D<sub>2</sub>, se podría esperar que tenga un perfil diferente. El receptor D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub>. Esto puede reducir el riesgo de los efectos secundarios extrapiramidales que se observan con un fuerte antagonismo de D<sub>2</sub>. Al contrario, la inhibición de PDE10A puede tener algunos efectos que no se observan con el antagonismo del receptor D<sub>2</sub>. La PDE10A se expresa también en los receptores D<sub>1</sub> que se expresan en las neuronas estriatales (Seeger, T. F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126). Puesto que el agonismo del receptor D<sub>1</sub> 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 D<sub>1</sub>. 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 tal 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 D<sub>2</sub> en parte y por lo tanto que tenga efecto antipsicótico, pero el perfil podría diferir del observado con los antagonistas clásicos del receptor D<sub>2</sub>.

40 El inhibidor de la PDE10A, la papaverina, se muestra como activo en varios modelos antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataleptico del antagonista del receptor D<sub>2</sub> 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 anfetamina 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.

50 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.

55 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.

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.

- 5 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.
- 10 Las pirrolodihidroisoquinolinas y sus variantes se describen como inhibidores de la PDE10 en los documentos WO 05/03129 y WO 05/02579. Las quinazolinas 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. 725 Ther. Patents 2007, 17, 147-158 y Kehler, J. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2009, 19, 1715-1725), y que han sido encontrados ahora por los autores de esta invención como inhibidores altamente activos y selectivos de la enzima PDE10A.

- 25 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

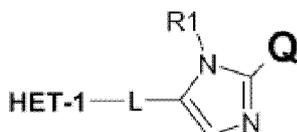
- 30 El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima PDE10A.

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.

- 35 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.

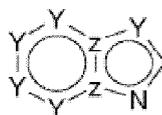
Otros objetivos de la invención quedarán claros después de la lectura de la presente memoria descriptiva.

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



I

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



II

40

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

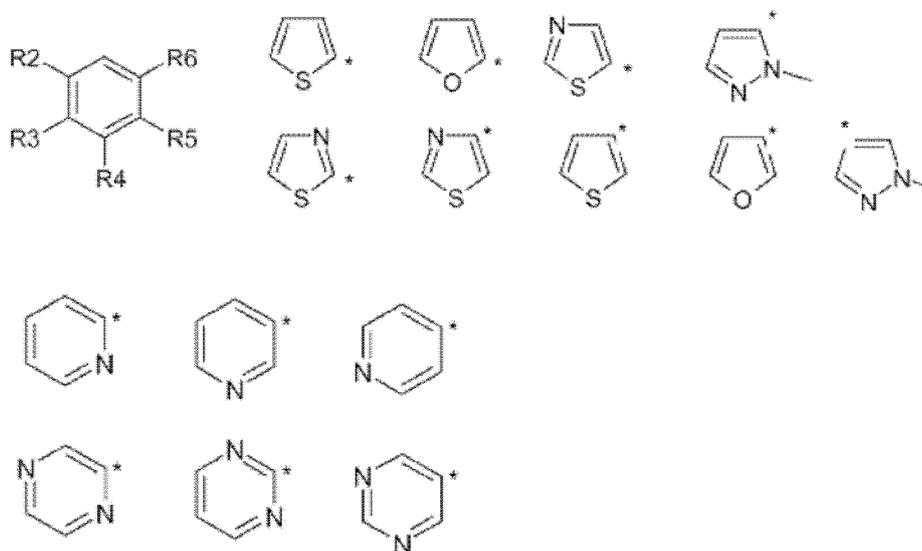
5

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

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

10

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



15 en donde R2-R6 se selecciona cada uno independientemente de H; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metoxi; y halógeno tal como cloro o flúor;

y a los tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a sus formas polimórficas.

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.

20 La invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales 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.

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

Además, en otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre un trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. Todavía en otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre drogadicción, tal como la adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína, u opiáceos.

30

**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.

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

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

15 El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere típicamente a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. La expresión "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> como se ha definido antes que está sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a ciclopropilmetilo.

20 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 azetidino, oxetano, 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 "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha definido antes que está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a, tetrahidropiran-4-il-metilo y 2-morfolin-4-il-etilo.

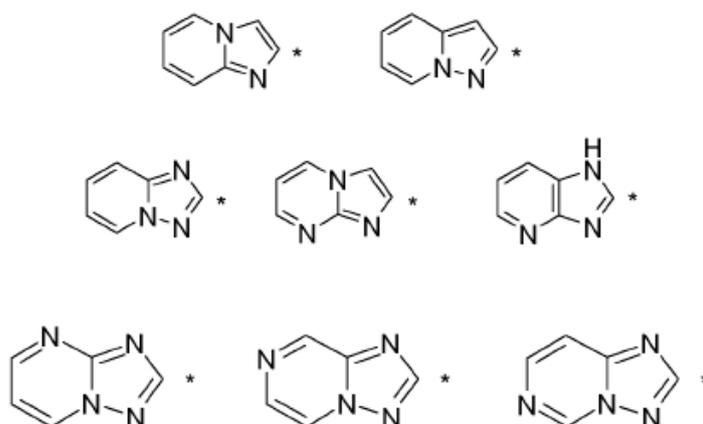
El término "arilo" se refiere a un anillo fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes. Ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a fenilo y 4-clorofenilo.

30 El término "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un arilo como se ha definido antes que está sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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.

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

HET-1 se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos heteroaromáticos, en donde "\*" indica el punto de unión:



En una realización adicional uno o más de los átomos de hidrógeno del compuesto de la fórmula I han sido reemplazados por deuterio. En particular el hidrógeno ha sido reemplazado por deuterio cuando R7.R9 es metilo o metoxi.

- 5 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 farmacéuticamente aceptables. La Tabla 1 lista compuestos de la invención y los correspondientes valores de  $IC_{50}$  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.
- 10 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.

Tabla 1 : Compuestos de la invención y valores  $IC_{50}$

Compuesto	$IC_{50}$ (nM)
8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	5,9
8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	79
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	23
5,8-Dimetil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	4,2
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	45
8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	9,0
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,0
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	7,7
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-5-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	6,5
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-5-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	3,1
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-5-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	22
2-[2-(2-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,1
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-4-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	3,5
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-4-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	3,5

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)
2-[2-(2-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,75
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,34
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1,6
2-[2-(2-Furan-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,62
2-[2-(2-Furan-3-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,65
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	0,4
5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	0,63
2-[2-(2-Furan-3-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	0,27
2-[2-(2-Furan-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	0,97
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	3,5
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-4-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	11
2-{2-[2-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etil}-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	12

En una realización particular de la presente invención los compuestos de la presente invención tienen un valor IC<sub>50</sub> 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 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.

10 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, pícrico, 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.

20 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

25 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.

30 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.

5 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.

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

20 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 cualquiera de las enfermedades concomitantes a tratar y de otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

25 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.

30 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 cacahuete, 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.

50 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 alquilo 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.

5 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.

10 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.

15 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 utilizar otros adyuvantes o aditivos  
20 usualmente utilizados para dichos fines tales como colorantes, aromatizantes, conservantes etc. con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.

#### Cantidad terapéuticamente eficaz

25 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como del peso y estado general del sujeto. Se debe entender que la determinación de una dosis apropiada se puede realizar utilizando experimentación  
30 rutinaria, mediante la construcción de una matriz de valores y analizando diferentes puntos de la matriz, lo que está dentro de los conocimientos normales de un médico con experiencia.

35 En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el control y cuidado de un paciente con el fin de combatir una condición, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que el término incluya el espectro completo de los tratamientos para una condición dada que está sufriendo el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar el progreso de la enfermedad, trastorno o condición, para aliviar o mejorar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o condición así como para prevenir la condición, donde prevención se debe entender como el control y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, condición, o trastorno e incluye la administración de los compuestos  
40 activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. Sin embargo, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

#### 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.

45 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 traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o  
50 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,  
55

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, amfetamina, cocaína, u opiáceos.

5 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  
10 administrar por lo tanto por una vía y en una cantidad utilizada habitualmente, de forma simultánea o secuencial con 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  
15 administran en formas farmacéuticas separadas como parte de un régimen de tratamiento.

La presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece un trastorno neurodegenerativo seleccionado de un trastorno de cognición o trastorno de movimiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

20 Esta invención proporciona además un método para tratar un trastorno o condición neurodegenerativa en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I eficaz para inhibir la PDE10.

Esta invención proporciona también un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. 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  
25 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  
30 estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

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.  
35

La presente invención proporciona por lo tanto un método para tratar a un mamífero que padece un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya sea solo o como terapia de combinación junto con al menos un agente neuroléptico.  
40

El término "agente neuroléptico" como se usa en esta memoria se refiere a fármacos, que tienen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de fármacos agentes antipsicóticos que reducen la confusión, delirios, alucinaciones, y agitación psicomotora en los pacientes con psicosis. Conocidos también como fármacos antipsicóticos y tranquilizantes mayores, los agentes neurolépticos incluyen pero no se limitan a: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, divididos 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.  
45

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

La presente invención proporciona además un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno de cognición, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. 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-infartos, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la  
55

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.

5 Esta invención proporciona también un método para tratar un trastorno de movimiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. 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. Esta invención  
10 proporciona además un método para tratar un trastorno de movimiento seleccionado de la enfermedad de Parkinson y síndrome de las piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Esta invención proporciona también un método para tratar un trastorno del estado de ánimo, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que pueden ser tratados según la  
15 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 postparto; depresión post-ictus; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno premenstrual disfórico; trastorno  
20 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.

Esta invención proporciona además un método para tratar una adicción a drogas, por ejemplo adicción a alcohol, anfetaminas, cocaína, u opioides, en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo método comprende administrar  
25 a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I eficaz para tratar la adicción a la droga.

Esta invención proporciona también un método para tratar una adicción a drogas, por ejemplo adicción a alcohol, anfetaminas, cocaína, u opioides, en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I eficaz para inhibir la PDE10.

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 ansia intensa por la droga.  
30

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.  
35 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. Estas etapas se caracterizan, respectivamente, en todas partes por constantes ansias y obsesión por obtener la sustancia; utilizar 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.  
40

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

Otros trastornos que se pueden tratar según la presente invención son los trastornos obsesivo-compulsivos, el síndrome de Tourette y otros trastornos de tics.  
45

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  
50 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.

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  
55 enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia relacionada con el SIDA, y demencia

frontotemporal; neurodegeneración asociada con traumatismo 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.

- 5 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.

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

- 15 El término "síndrome metabólico" como se usa aquí se refiere a un conjunto de condiciones que tienen lugar con alto riesgo de enfermedad arterial coronaria. Estas condiciones incluyen diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, y un pobre perfil lipídico con colesterol LDL ("malo") elevado, colesterol HDL ("bueno") bajo, y triglicéridos elevados. Todas estas condiciones están asociadas con niveles altos de insulina en sangre. El defecto fundamental del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina tanto en el tejido adiposo como en el tejido muscular.

- 20 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 se pone ninguna limitación sobre el alcance de la invención a menos que se indique otra cosa.

La cita e incorporación de documentos de patentes en esta memoria se hace solamente por conveniencia, y no refleja ninguna opinión sobre la validez, patentabilidad y/o posibilidad de aplicación de dichos documentos de patentes.

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

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

#### Sección experimental

##### Métodos generales

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

##### Método A:

- 45 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:

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;

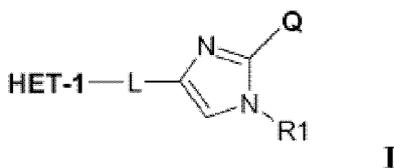
Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: elución de gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 mL/min.

Método C:

- 5 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.
- 10 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).
- 15 Los espectros de <sup>1</sup>H 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.
- 20 Las abreviaturas están de acuerdo con la ACS Style Guide: "The ACS Style guide - A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620

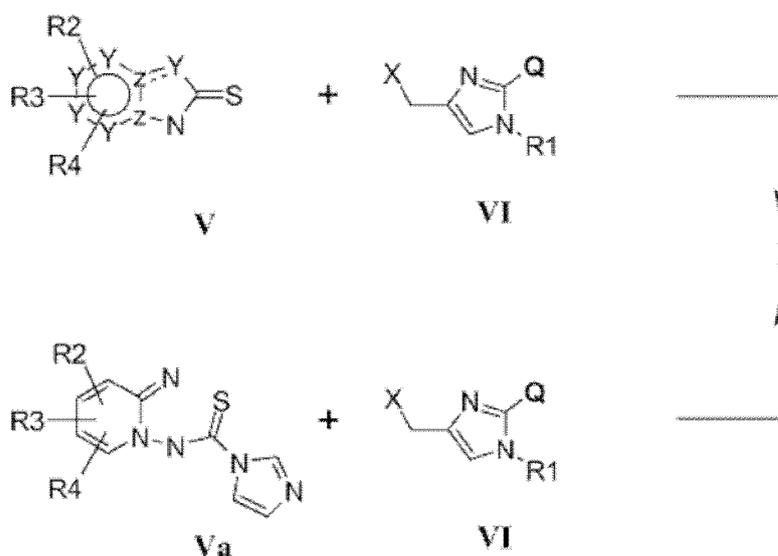
General: la p-tolueno-sulfonil-hidrazida (98 %) era de Avocado. El 2-fenil-1H-imidazol-4-carbaldehído era de ASDI.

Preparación de los compuestos de la invención



- 25 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-1, R1-R9, -L-, Z e Y son como se han definido antes.

- 30 Los compuestos de la fórmula I, en donde -L- es -S-CH<sub>2</sub>-, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un nucleófilo de la fórmula V o Va con un electrófilo de la fórmula VI, 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 Va y VI, la alquilación del átomo de azufre de Va con VI y el cierre del anillo para formar el anillo condensado bicíclico de triazol tienen lugar ambos en las mismas condiciones de reacción, en un procedimiento de recipiente único.



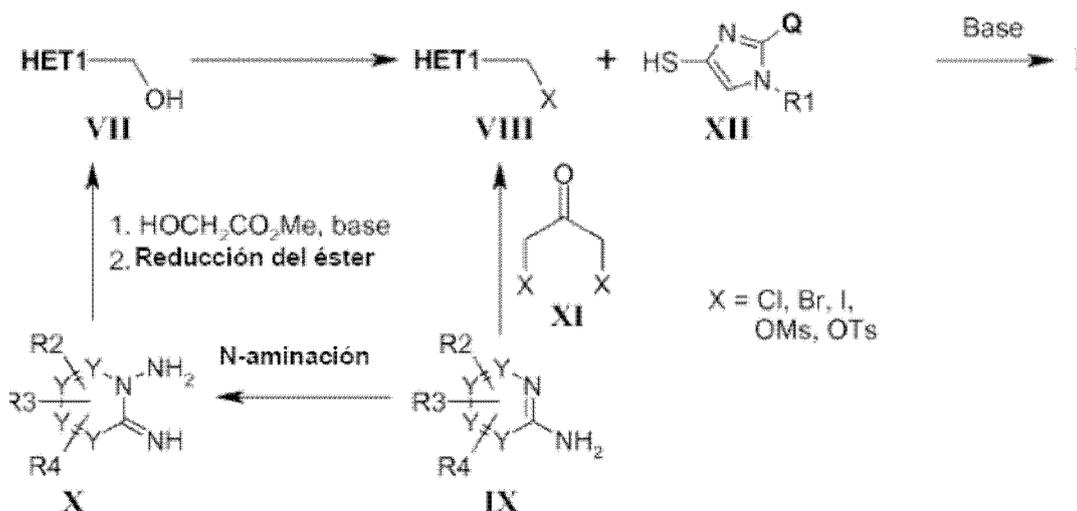
Esquema 1.

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 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 utilizar mezclas de disolventes tal como tolueno/2-propanol.

Los compuestos de la fórmula V 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 Va se pueden preparar como se describe en el documento WO 96/01826 a partir de las correspondientes 1,2-diaminopiridinas mediante 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-(mesitilsulfonyl)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-triazoles de la fórmula VI se pueden preparar por halogenación de los correspondientes (2-aril-1H-imidazol-4-il)-metanoles o (2-heteroaril-1H-imidazol-4-il)-metanoles 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-aril-1H-imidazol-4-il)-metanoles necesarios se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica (véase por ejemplo Journal of Medicinal Chemistry 1986, 29(2), 261-267; documento WO-2005014588A1). Los (2-aril-1H-imidazol-4-il)-metanoles o (2-heteroaril-1H-imidazol-4-il)-metanoles necesarios también se pueden preparar fácilmente por reducción de los aldehídos XV (véase el esquema 4 más adelante) por métodos conocidos por los expertos en la técnica, p.ej. haciendo reaccionar los aldehídos de la fórmula XV con un reactivo reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como THF o metanol.

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



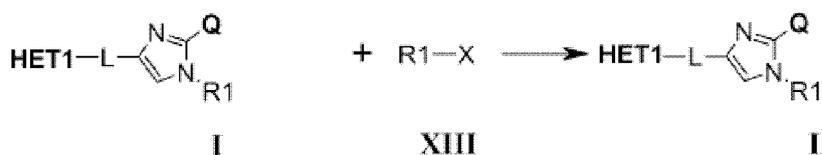
Esquema 2.

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 diisopropilamina (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 VIII están comercialmente disponibles, y muchos otros son conocidos en la técnica, véase por ejemplo el documento JP 59176277. El electrófilo VIII, en el que X es un grupo saliente, p.ej. Cl, Br, I, metanosulfonilo, 4-toluenosulfonilo, se puede preparar también por conversión del alcohol primario de los compuestos de la fórmula VII 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 VII 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, diisopropilamina, o piridina. Alternativamente, los electrófilos de la fórmula VIII se pueden preparar haciendo reaccionar las aminas aromáticas comercialmente disponibles de la fórmula IX con 1,3-dihaloacetonas de la fórmula XI, 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 VII 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 VII haciendo reaccionar las aminas aromáticas comercialmente disponibles de la fórmula IX 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 obtener los compuestos de la fórmula X. Dichos compuestos de la fórmula X se pueden convertir en los compuestos de la fórmula VII 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 tetrahydrofurano utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar como se describe en la bibliografía, véase p.ej. Zoete, Vincent et. al. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1997, (20), 2983-2988.

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 XIII como se muestra en el esquema 3.

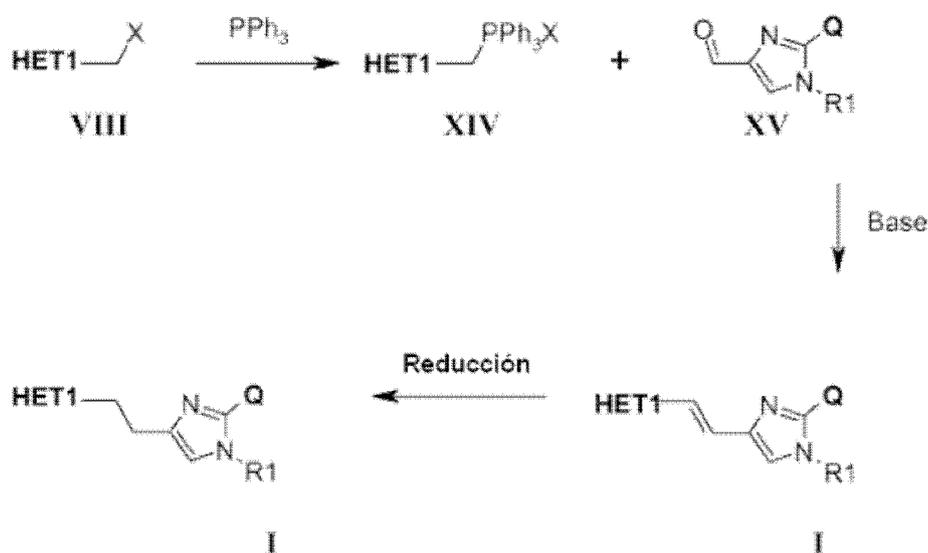


(donde R1 = H)

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 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, se pueden preparar por la secuencia de reacción que se muestra en el esquema 4.



10

(donde -L- = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

y HET1 y Q son como se muestran)

(donde -L- = -CH=CH-

y HET1 y Q son como se muestran)

Esquema 4.

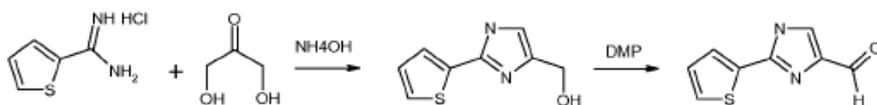
15 Específicamente, los compuestos de la fórmula I, en donde -L- es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- se pueden preparar por reducción de un alqueno de la fórmula I, en donde -L- es -CH=CH-, por hidrogenación utilizando un catalizador de metal de transición, tal como paladio metal, junto con una fuente 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  
 20 reacción de Wittig entre una sal de fosonio de la fórmula XIV y un aldehído de la fórmula XV 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 XIV se obtienen fácilmente por reacción de los compuestos de la fórmula VIII (véase el esquema 2 anterior) con trifetilfosfina por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los aldehídos de la fórmula XV se obtienen fácilmente por oxidación de los alcoholes de la fórmula VII (véase el esquema 2 anterior) por métodos conocidos por los expertos en la técnica, p.ej. haciendo reaccionar los alcoholes de la fórmula VII con un agente oxidante adecuado, tal como peryodinano de Dess-Martin, en un disolvente  
 25 apropiado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano. Por otro lado, los aldehídos de la fórmula XV se obtienen fácilmente por métodos descritos en la bibliografía, véase p.ej. Dhainaut, A. et. al. Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 2165-2175.

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

Preparación de intermedios

**Ejemplo 1**

## 2-Tiofen-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

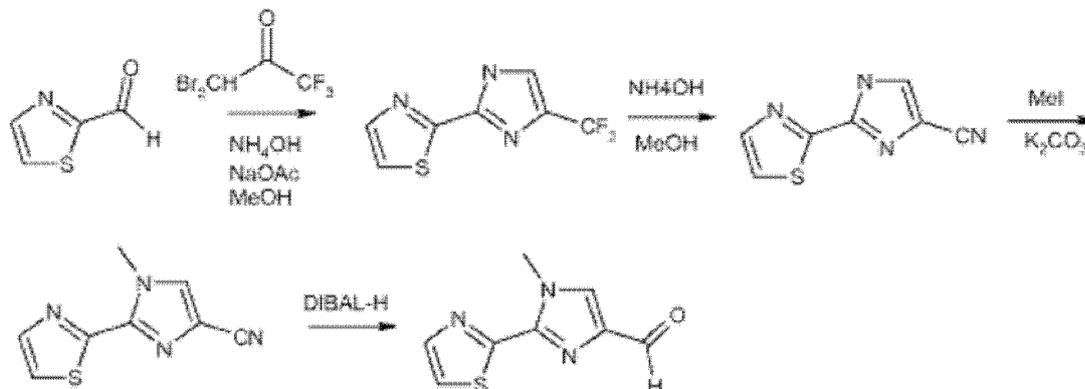


5 Se añadió 1,3-dihidroxi-2-propanona (11,08 g, 123,0 mmol) a una solución en agitación de hidrocloreto de 2-tiofencarboxamidina en amoníaco 12,4 M en agua (200 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la solución a reflujo durante 1 h. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL) y THF (300 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron a vacío para obtener 6,4 g de alcohol crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: MeOH al 10 % en EtOAc). Rendimiento: 2,00 g del alcohol (2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-metanol) (TLC:  $R_f$  aproximadamente 0,1 en EtOAc).

10 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,71 g, 11,1 mmol) a una suspensión en agitación de (2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-metanol (2,00 g, 11,1 mmol) disuelto en cloruro de metileno (11,1 mL) a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla se oscureció y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron más DCM (100 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (100 mL) y se separaron las fases después de filtración para separar algún sólido. Se cargó la capa orgánica sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc 0-100 % en n-heptano). Rendimiento 0,57 g del compuesto del título como un sólido rojo. LC-MS:  $m/z = 178,6$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R$  (tiempo de retención) = 0,31 min, método C.

**Ejemplo 2**

## 1-Metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



20 Se utilizó una modificación (la etapa de alquilación realizada antes de la reducción por DIBAL-H) del método de Baldwin et al. J. Med. Chem. 1975, 895.

25 Se añadió 1,1-dibromotrifluoroacetona (26,24 g, 97,22 mmol) a una solución en agitación de acetato de sodio (16,0 g, 194 mmol) en agua (90 mL) a temperatura ambiente. Se mantuvo la solución a reflujo durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió la solución enfriada a una solución en agitación de 2-formiltiazol (10,00 g, 88,39 mmol) en metanol (400 mL) y amoníaco 12,4 M en agua (100 mL). Se agitó la solución mientras se mantenía a temperatura ambiente. Se concentró la solución en rotavapor hasta 190 mL, y se añadió agua (100 mL). Se mantuvo la solución a 4 °C durante 30 min, y se separó por filtración el sólido naranja resultante. Se calentó suavemente el sólido naranja en agua (aproximadamente 100 mL) durante 5 min (no se disuelve completamente). El color cambia a marrón claro. Se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío para obtener 6,50 g del intermedio 2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-tiazol. El H-NMR (DMSO- $d_6$ ) es similar al NMR publicado (J. Med Chem (2000) 2165).

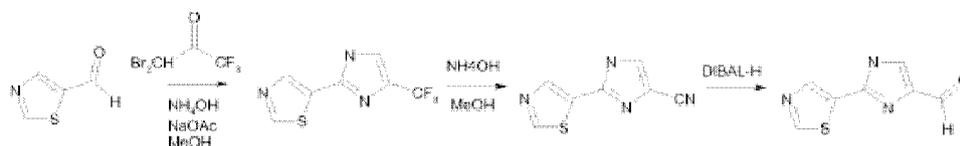
35 Se disolvió 2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-tiazol (6,25 g, 28,5 mmol) en metanol (300 mL) y se añadieron amoníaco 12,4 M en agua (40 mL) y agua (180 mL). Se calentó la solución a 60 °C durante la noche. Se añadió más  $\text{NH}_3$  12 M en agua (40 mL) y se calentó la solución a 70 °C durante 5 h. Se concentró la reacción en rotavapor hasta un volumen más pequeño. Precipitó un sólido amarillo, se mantuvo a 4 °C durante 2 h. Se separó por filtración un polvo amarillo y se secó a vacío. Rendimiento de 2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbonitrilo: 5,54 g de material crudo.

5 Se añadió gota a gota yoduro de metilo (4,06 g, 28,6 mmol) disuelto en DMF (8 mL) a una solución en agitación de 2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbonitrilo (5,31 g, 30,1 mmol) y carbonato de potasio (4,58 g, 33,1 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (50 mL). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 h bajo Ar. Se separó a vacío la mayor parte de la DMF y el residuo se sometió a reparto entre EtOAc (150 mL) y salmuera (50 mL). Se lavó la fase orgánica con más salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se concentró la solución en rotavapor y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc 20-50 % en n-heptano). Rendimiento: 0,982 g de sólido amarillo de 1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbonitrilo. H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 4,10 (s, 3H).

10 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,00 M en tolueno (7,73 mL) a una solución en agitación de 1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,980 g, 5,15 mmol) disuelto en tetrahidrofurano seco (10 mL) a -78 °C bajo Ar. Se subió lentamente la temperatura (durante aproximadamente 1 hora) a -40 °C. Se separó el baño de enfriamiento y se sofocó la mezcla añadiendo MeOH (2,6 mL). Se concentró la mezcla en rotavapor y el producto crudo se cromatografió utilizando gel de sílice (Eluyente: MeOH 0-30 % en EtOAc) para obtener 0,321 g de material impuro. Se repurificó este material por cromatografía en gel de sílice (utilizando EtOAc como eluyente). Rendimiento 140 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,76 (s, 1H), 8,28 (s, 1H) 8,04 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 4,12 (s, 3H). LC-MS: m/z = 193,8 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,36 min, método C.

### Ejemplo 3

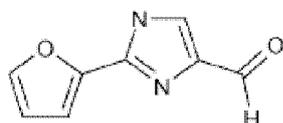
#### 2-Tiazol-5-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



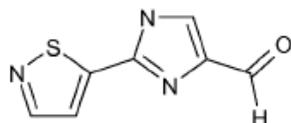
20 Se utilizó el método de Baldwin et al. J. Med. Chem. 1975, 895.

Los siguientes intermedios se preparan de manera análoga

#### 2-Furan-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

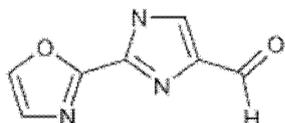


#### 2-Isotiazol-5-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

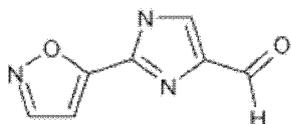


25

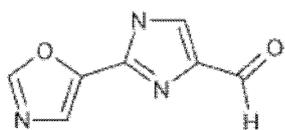
#### 2-Oxazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



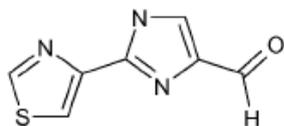
#### 2-Isoxazol-5-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



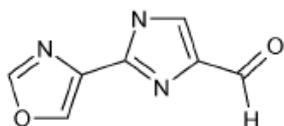
30 2-Oxazol-5-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



2-Tiazol-4-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

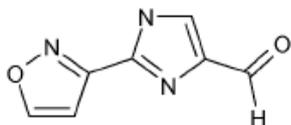


2-Oxazol-4-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

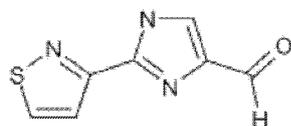


5

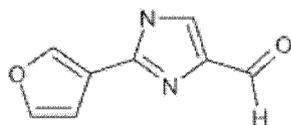
2-Isoxazol-3-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



2-Isotiazol-3-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



10 2-Furan-3-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

**Ejemplo 4**

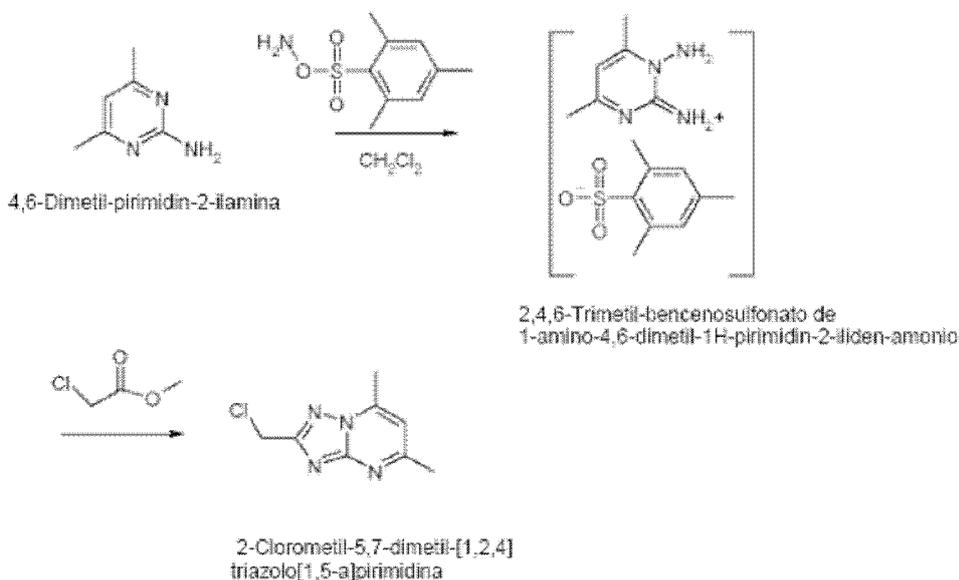
1-Metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído



- 15 Se añadió gota a gota yoduro de metilo (477 mg, 3,36 mmol) disuelto en DMF (0,5 mL) a una solución en agitación de 2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído (0,57 g, 3,2 mmol) y carbonato de potasio (0,486 g, 3,52 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (6 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la solución a 70 °C durante 3 h. Se separó por evaporación la mayor parte de la DMF y el residuo se sometió a reparto entre EtOAc (50 mL) y salmuera (25 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se separó por evaporación. Se purificó el
- 20 producto crudo por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc 50 %-100 % en n-heptano). Rendimiento: 211 mg del compuesto del título como un aceite. H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H) 7,54 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 4,14 (s, 3H). LC-MS: m/z = 192,9 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,34 min, método C. (Se aislaron también 211 mg de un isómero de elución rápida (3-metil-2-tiofen-2-il-3H-imidazol-4-carbaldehído)).

## Ejemplo 5

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



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

- 10 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 se agitó a 50~60 °C durante 1 hora. Después de añadir éster metílico de ácido tricloroacético (16,6 g, 0,15 mol), se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas. Después de haber sido concentrado a presión reducida, se diluyó el residuo con agua (1000 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para obtener 2 g de 2-clorometil-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con un rendimiento del 9 %.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,55 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$  = 196,9,  $t_R$  (min, método A) = 0,52

Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga

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

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

- 25 2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 6-cloro-5-etil-2-metil-pirimidin-4-ilamina. 21 % de rendimiento, LC-MS:  $m/z$  = 245,0 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R$  = 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. 64 %,  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,11-7,08 (d, 1H), 7,01-6,98 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)

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

- 30 2-Clorometil-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-amino-3-metilpiridina.

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

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

Los siguientes compuestos son conocidos en la técnica:

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

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

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

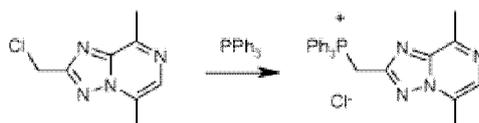
[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirimidin-2-tiona (Brown et al. Aust. J. Chem. 1978, 31, 397-404).

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

10 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, 31, 4568-4572).

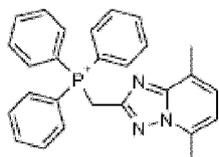
### Ejemplo 6

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

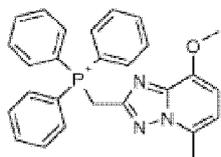


15 Una solución de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,351 g, 6,87 mmol) y trifenilfosfina (1,80 g, 6,87 mmol) en 150 mL de acetonitrilo, se calentó a reflujo durante 12 h. Se separaron los disolventes a vacío y se suspendió el residuo en éter, se filtró y se secó para obtener cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio 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.

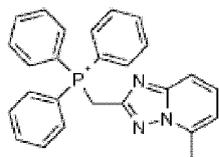
Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga:



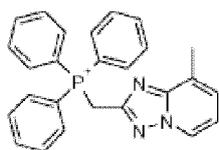
20 Cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio a partir de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 422,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 1,02$  min, método A



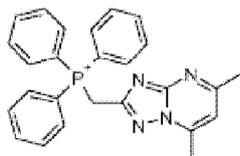
25 Cloruro de (8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio a partir de 2-clorometil-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 438,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0,96$  min, método A



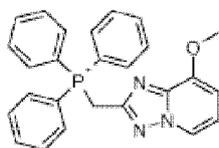
Cloruro de (5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio a partir de 2-clorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 408,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0,88$  min, método A



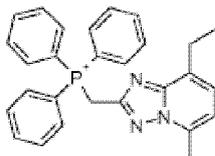
Cloruro de (8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio a partir de 2-clorometil-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 408,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0,59$  min, método B.



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



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

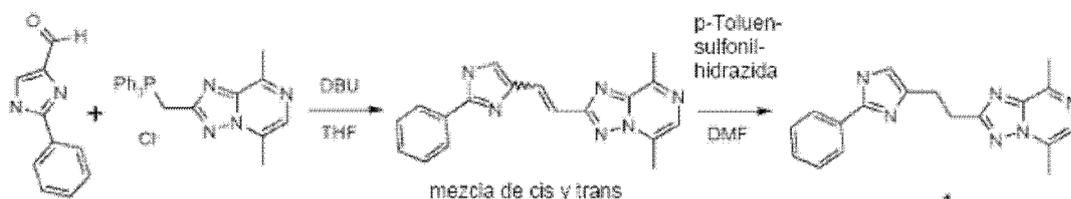


10 Cloruro de (8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio a partir de 2-clorometil-8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS:  $m/z = 423,9$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0,55$  min, método B

Preparación de los compuestos de la invención

### Ejemplo 7

15 5,8-Dimetil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,087 mL, 0,58 mmol) a una suspensión en agitación de cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio (0,27 g, 0,58 mmol) y 2-fenil-1H-imidazol-4-carbaldehído (0,100 g, 0,581 mmol) en THF seco (8 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. Se separó por filtración parte del sólido y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el remanente en DCM, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc 0-100 % en n-heptano). Rendimiento: 97 mg del intermedio como una mezcla cis/trans como un aceite (53 %).

Este material (0,090 g, 0,28 mmol) se disolvió en DMF (8 mL) y se añadió p-toluenosulfonilhidrazida (0,16 g, 0,85 mmol) y se agitó la reacción a 120 °C durante 8 h bajo Ar. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió más p-toluenosulfonilhidrazida (0,08 g), y se mantuvo la mezcla de

reacción 120 °C durante 6 h bajo Ar. Se evaporó la DMF y el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 20 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó en rotavapor. Se purificó el producto crudo por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc 0-100 % en n-heptano). Rendimiento: 40 mg (40 %) como un sólido casi blanco. LC-MS: m/z = 319,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,63 min, método E. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,22 (m, 2H) 2,98 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

5

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

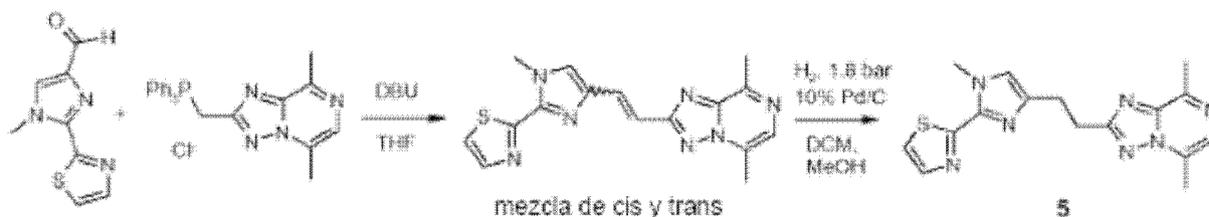
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (2), LC-MS: m/z = 333,3 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,56 min, método E.

10 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3), LC-MS: m/z = 345,9 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,49 min, método C.

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (4), LC-MS: m/z = 338,8 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,35 min, método C.

### Ejemplo 8

15 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



20 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,109 mL, 0,72 mmol) a una suspensión en agitación de cloruro de (5,8-dimetil-1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio (332 mg, 0,72 mmol) y 1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído (140 mg, 0,72 mmol) en THF seco (18 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 2 h. Se separó el disolvente a vacío. Se disolvió el remanente en DCM, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: MeOH 0-10 % en EtOAc). Rendimiento: 102 mg del intermedio, mezcla cis/trans, como un sólido blanco (42 %).

25 Se disolvió este material (102 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 mL) y se añadieron MeOH (5 mL) y Pd al 10 % /C (35 mg) y se hidrogenó la reacción a 180 kPa de presión en un agitador de Parr durante la noche. Se separó por filtración el catalizador y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: MeOH 0-10 % en EtOAc). Rendimiento: 80 mg (78 %) del producto del título como un sólido casi blanco. LC-MS: m/z = 339,9 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,35 min, método C. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

30 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: m/z = 334,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,78 min, método E.

8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (7), LC-MS: m/z = 354,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,41 min, método C.

35 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 334,159, t<sub>R</sub> (min) = 0,78, método C.

8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 348,1746, t<sub>R</sub> (min) = 0,7, método C.

8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 346,1953, t<sub>R</sub> (min) = 0,49, método C.

40 5,8-Dimetil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 319,1593, t<sub>R</sub> (min) = 0,63, método C.

## ES 2 484 692 T3

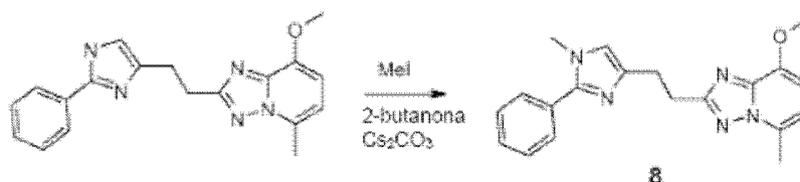
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 333,1749, t<sub>R</sub> (min) = 0,56, método C.
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 354,131, t<sub>R</sub> (min) = 0,41, método C.
- 5 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(3-metil-2-tiofen-2-il-3H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 354,2, t<sub>R</sub> (min) = 0,4, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 338,8, t<sub>R</sub> (min) = 0,35, método C.
- 10 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 339,9, t<sub>R</sub> (min) = 0,35, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-5-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 326,111, t<sub>R</sub> (min) = 0,43, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-5-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 325,1157, t<sub>R</sub> (min) = 0,76, método C.
- 15 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-5-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 340,1266, t<sub>R</sub> (min) = 0,45, método C.
- 2-[2-(2-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 323,1542, t<sub>R</sub> (min) = 0,36, método C.
- 20 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-4-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 326,111, t<sub>R</sub> (min) = 0,33, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-4-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 325,1157, t<sub>R</sub> (min) = 0,39, método C.
- 2-[2-(2-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 322, t<sub>R</sub> (min) = 0,43, método C.
- 25 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 323,9, t<sub>R</sub> (min) = 0,43, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 324,8, t<sub>R</sub> (min) = 0,4, método C.
- 30 2-[2-(2-Furan-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 308,2, t<sub>R</sub> (min) = 0,41, método C.
- 2-[2-(2-Furan-3-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z (MH+) = 308,2, t<sub>R</sub> (min) = 0,41, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 325,1157, t<sub>R</sub> (min) = 0,4, método C.
- 35 5,8-Dimetil-2-[2-(2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 326,111, t<sub>R</sub> (min) = 0,37, método C.
- 2-[2-(2-Furan-3-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 309,1386, t<sub>R</sub> (min) = 0,38, método C.
- 40 2-[2-(2-Furan-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 309,1386, t<sub>R</sub> (min) = 0,32, método C.
- 2-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 243,3, t<sub>R</sub> (min) = 0,24, método C.
- 5,8-Dimetil-2-[2-[1-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-4-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH+) = 337,1, t<sub>R</sub> (min) = 0,37, método C.

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-4-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 340,1266, t<sub>R</sub> (min) = 0,61, método C.

2-{2-[2-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etil}-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 337,1, t<sub>R</sub> (min) = 0,36, método C.

## 5 Ejemplo 9

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



Se añadió yoduro de metilo (0,035 mL, 0,57 mmol) a una suspensión en agitación de 8-metoxi-5-metil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (145 mg, 0,435 mmol) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (360 mg, 1,1 mmol) en 2-butanona (10 mL). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 7 horas en atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto crudo en DCM y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc 0-100 % en n-heptano, después se cambió a MeOH 0-5 % en EtOAc). Rendimiento: 31 mg (20 %) del compuesto del título como un sólido casi blanco. LC-MS: m/z = 348,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,70 min, método E.

## 15 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 truncadas, siempre que expresen 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, MgCl<sub>2</sub> 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 sefarosa Q y se reúnen las fracciones más activas.

### 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 µL 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; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; Tween 20 al 0,02 %), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato de nucleótido cíclico marcado con <sup>3</sup>H, 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 µL de perlas SPA de 8 mg/mL de silicato de itrio (Amersham). Se deja que reposen las perlas durante una hora 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 IC<sub>50</sub> utilizando la extensión Xlfit de EXCEL.

### 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.

5 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.

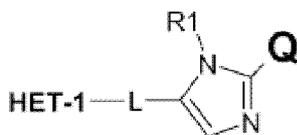
La motilidad se registra en intervalos de 5 min durante un período de 1 hora. El efecto del fármaco se calcula sobre el recuento total durante el periodo de ensayo de comportamiento de 1 hora de la siguiente manera:

10 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.

15

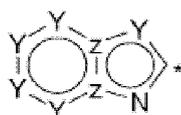
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura I



I

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



II

5 en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde HET-1 puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R2 - R4 individualmente seleccionados de hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; halógeno; ciano; haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; arilo; alcoxi e hidroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y en donde \* indica el punto de unión,

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

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

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

15 y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y a sus formas polimórficas, con la condición de que el compuesto no es 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-bencimidazol ni 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il-sulfanil-metil)-1H-bencimidazol.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de imidazo[1,2-a]pirimidina.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de imidazo[1,2-a]piridina.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de imidazo[4,5-b]pirimidina.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de pirazolo[1,5-a]piridina.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que HET-1 es un resto de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina.

25 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofeno, furano, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina y pirazina

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R2, R3 y R4 son todos hidrógeno.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos uno de R2, R3 y R4 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo.

30 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos uno de R2, R3 y R4 es halógeno tal como cloro o bromo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 5,8-dimetil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina; 5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina; 8-etil-5-metil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 5,8-

5 dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina; 5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina; 8-metoxi-5-metil-2-[2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; 8-metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-2-tiofen-2-il-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; y 8-metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para uso como un medicamento.