

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 647**

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 10798255 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2513107**

54 Título: **Derivados de fenilimidazol heteroaromáticos como inhibidores de la enzima PDE10A**

30 Prioridad:

**17.12.2009 DK 200901339**

**17.12.2009 US 287315 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.10.2014**

73 Titular/es:

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

**Ottliavej 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 2 514 647 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 fenilimidazol heteroaromáticos como inhibidores de la enzima PDE10A

## Campo de la invención

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

## Antecedentes de la invención

A lo largo de esta solicitud se hace referencia a diferentes publicaciones completas. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan en la presente memoria por referencia en esta solicitud para describir de forma más completa el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

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

Hay 21 genes de fosfodiesterasas que se pueden dividir en 11 familias de genes. Hay 10 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 en 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 tienen funciones en muchos tejidos, mientras que algunas son más específicas de un tejido.

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 es expresada principalmente en las neuronas del cuerpo estriado, núcleo accumbens y en el tubérculo olfativo (Kotera, J. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 y Seeger, T.F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 113-126).

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 se han identificado las variantes de corte y empalme N-terminal tanto de los genes de rata como de los 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 respecto a otras familias de PDE. El ARNm para la PDE10 es altamente expresado en los testículos y 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 mayor expresión de la PDE10 es en el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), núcleo accumbens y tubérculo olfativo. Más recientemente, se ha realizado un análisis del patrón de expresión en el cerebro de roedores del ARNm de la PDE10A (Seeger, T.F. et al. *Abst. Soc. Neurosci.* 2000, 26, 345, 10) y proteína PDE10A (Menniti, F. S. et al. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease, Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

La PDE10A es expresada en niveles altos por las neuronas espinosas mediales (MSN) del núcleo caudado, el núcleo accumbens y las correspondientes neuronas del tubérculo olfativo. Estas constituyen el núcleo del sistema de ganglios basales. Las MSN tienen una función fundamental en el circuito córtico-ganglios basales-tálamo-cortical, 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 acelerador en un coche. A simple vista, la limitación de movimiento en la enfermedad de Parkinson es resultado de la sobreactividad de la ruta "indirecta", mientras que el exceso de movimiento en trastornos tales como la enfermedad de Huntington representa la sobreactividad de la ruta directa. La regulación por la PDE10A de la 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).

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 apoyo principal 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> es probable que sean mediados principalmente por las neuronas del cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfativo, 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 donde 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.; Kebabian 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 forma eficaz los niveles de cAMP, y este efecto podría ser imitado por la inhibición de las fosfodiesterasas que degradan el cAMP.

La mayor parte de los 21 genes de fosfodiesterasa son expresados ampliamente; 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 olfativo, es probable que la inhibición de la PDE10A tenga efectos similares al antagonismo del receptor D<sub>2</sub> y por lo tanto que tenga efectos antipsicóticos.

Aunque se espera que la inhibición de la PDE10A imite en parte el antagonismo del receptor D<sub>2</sub>, se podría esperar que tuviera 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 el cAMP a través de la inhibición de la 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 la PDE10A puede tener algunos efectos que no se observan con el antagonismo del receptor D<sub>2</sub>. La PDE10A también se expresa 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, es probable que la inhibición de PDE10A 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 también se podría esperar que aumentara los niveles de cGMP, puesto que la PDE10A es una fosfodiesterasa con especificidad dual. El cGMP activa una serie de proteínas diana en las células como el cAMP y también interacciona con las rutas de señalización del cAMP. En conclusión, la inhibición de la PDE10A es probable que imite en parte el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> 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>.

La papaverina inhibidora de la PDE10A, se muestra que es activa en varios modelos antipsicóticos. La papaverina potenciaba el efecto cataleptico del antagonista del receptor D<sub>2</sub> haloperidol en las ratas, pero no producía catalepsia por sí misma (documento WO 03/093499). La papaverina reducía la hiperactividad inducida por PCP en ratas, mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por la amfetamina era 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 las deficiencias subcrónicas inducidas 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 las deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia.

La distribución tisular de la PDE10A indica que los inhibidores de PDE10A se pueden usar para aumentar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10, en especial neuronas que comprenden los ganglios basales, y los inhibidores de PDE10A de la presente invención deberían por tanto ser útiles en el tratamiento de una variedad de afecciones neuropsiquiátricas asociadas 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.

Además, publicaciones recientes (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.

El documento WO 05/113517 describe compuestos estereoespecíficos de benzodiazepina como inhibidores de fosfodiesterasas, en especial 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 fosfodiesterasa, en especial el tipo 4, en el campo terapéutico. El documento WO 04/41258 describe derivados de benzodiazepinona y sus usos como inhibidores de fosfodiesterasas, en especial el tipo 2, en el campo terapéutico.

- 5 Las pirrolodihidroisoquinolinas y sus variantes se describen como inhibidores de la PDE10 en los documentos WO 05/03129 y WO 05/02579. Las quinazolininas e isoquinolinas sustituidas con piperidinilo que sirven como inhibidores de la PDE10 se describen 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 sustituidos con tetrahidroisoquinolinilo que sirven como inhibidores eficaces de 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 eficaces de fosfodiesterasas (PDE). El documento US 20060019975 también se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de la PDE10. El documento WO 06/028957 describe derivados de cinolina como inhibidores de fosfodiesterasas de 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 de PDE10 conocidos (Kehler, J. et al. *Expert Opin. Ther. Patents* 2007, 17, 147-158 y Kehler, J. et al. *Expert Opin. Ther. Patents* 2009, 19, 1715-1725), y que ahora los autores de la invención han encontrado que son inhibidores altamente activos y selectivos de la enzima PDE10A.

- 20 Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos actualmente comercializados 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.

### Resumen de la invención

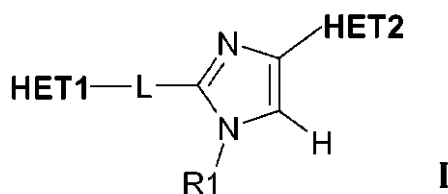
- 25 El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima PDE10A.

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.

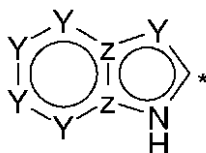
- 30 Otro objetivo de la invención es proporcionar un tratamiento eficaz, en particular un tratamiento a largo plazo, de un paciente humano, sin causar los efectos secundarios típicamente asociados con las terapias actuales para los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

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

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



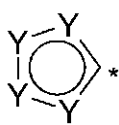
en donde **HET1** es un grupo heteroaromático de fórmula II que contiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno:



**II**

- 35 en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde **HET1** puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R2, R3 y R4 individualmente seleccionados de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como Me; halógeno tal como cloro y bromo; ciano; halogenoalquilo 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,
- 40

en donde **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula III o fórmula IV:



III



IV

en donde Y puede ser N, S, O o CH, X puede ser N o CH, y en donde **HET2** puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R5, R6 y R7 individualmente seleccionados de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como Me; halógeno tal como cloro y bromo; ciano; halogenoalquilo 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,

-L- es un conector 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; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterocicloalquilo tal como tetrahidropiran-4-il-metilo y 2-morfolin-4-il- etilo;

y sus tautómeros y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas.

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

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

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

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

Además, en otro aspecto más, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece una drogadicción, tal como adicción al alcohol, anfetamina, cocaína u opiáceo.

### Descripción detallada de la invención

Definición de sustituyentes

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

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 1 a 6 átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de dichos 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. La expresión "halogenoalquilo 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 3 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 en el oxígeno. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi.

La expresión "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. Los ejemplos de dichos grupos incluyen pero no se limitan a ciclopropilmetilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de cuatro a ocho miembros que contiene átomos de carbono y

hasta 3 átomos de N, O o S, con la condición de que el anillo de cuatro a ocho miembros no contenga átomos de O adyacentes ni átomos de S adyacentes. La valencia libre está en el heteroátomo o en el átomo de carbono. Los 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>. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a tetrahidropirano-4-il-metilo y 2-morfolino-4-il-etilo.

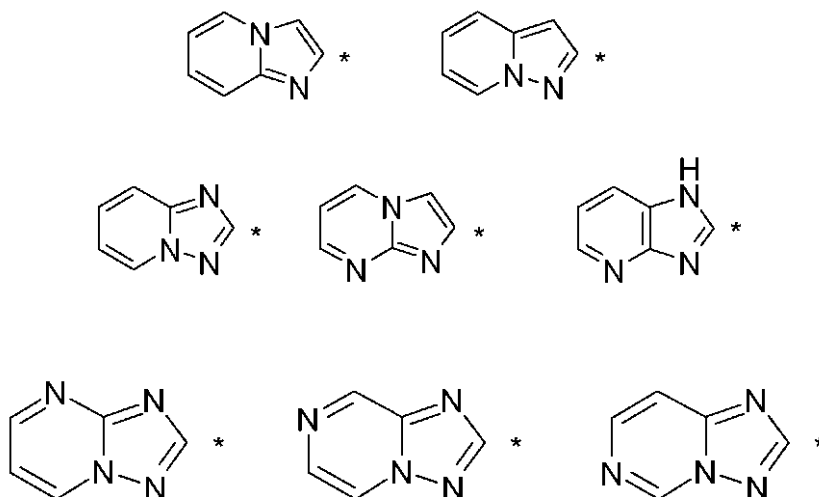
El término "arilo" se refiere a un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a fenilo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

La expresión "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. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a bencilo y 4-clorobencilo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona además ciertas realizaciones de la invención, que se describen a continuación.

En una realización de la invención, **HET1** es un grupo heteroaromático de fórmula II que contiene 2 átomos de nitrógeno. En otra realización de la invención, **HET1** es un grupo heteroaromático de fórmula II que contiene 3 átomos de nitrógeno. En otra realización más de la invención, **HET1** es un grupo heteroaromático de fórmula II que contiene 4 átomos de nitrógeno.

**HET1** se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos heteroaromáticos, en donde "\*" indica el punto de unión:



En una realización adicional, el grupo heteroaromático **HET1** está sustituido con un sustituyente R<sub>2</sub> seleccionado de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. Alcoxi, tal como metoxi. En otra realización, **HET1** está sustituido con dos sustituyentes R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> seleccionados individualmente de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. En una realización adicional, **HET1** está sustituido con tres sustituyentes R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> seleccionados individualmente de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

En una realización específica, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son todos hidrógeno. En una realización diferente, al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo. En una realización adicional, al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es halógeno tal como cloro o bromo.

A continuación se indican realizaciones específicas del compuesto para el cual se deriva el radical **HET1**.

En una realización específica, **HET1** es imidazo[1,2-a]piridina. En una segunda realización específica, **HET1** es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En una tercera realización específica, **HET1** es imidazo[1,2-a]piridina. En una cuarta realización específica, **HET1** es imidazo[4,5-b]piridina. En una quinta realización específica, **HET1** es pirazolo[1,5-a]piridina. En una sexta realización específica, **HET1** es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En una séptima realización específica, **HET1** es [1,2,4]triazolo[1,5-c]piridina. En una octava realización específica, **HET1** es [1,2,4]triazolo[1,5-

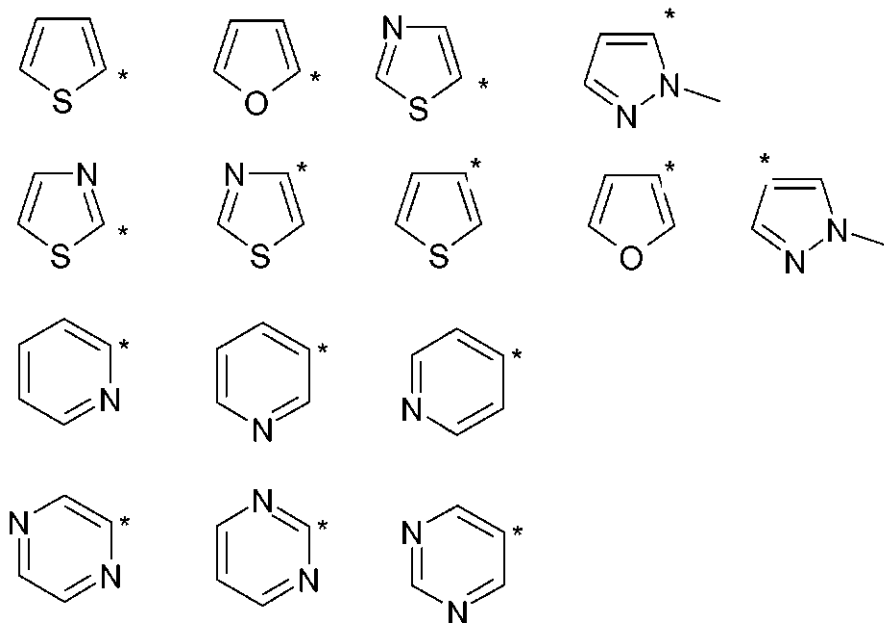
a]pirazina.

En otra realización específica, **HET1** es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. En otra realización específica, **HET1** es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo. En otra realización específica, **HET1** es 1-metil-1H-benzoimidazol. En otra realización específica, **HET1** es 1-fenil-1H-benzoimidazol. En otra realización específica, **HET1** es 2-(6-cloro-benzimidazol-1-il)-etanol. En otra realización específica, **HET1** es 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina. En otra realización específica, **HET1** es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 5-cloro-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 6-bromo-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 6-bromo-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina. En otra realización específica, **HET1** es 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es 8-metil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra realización específica, **HET1** es imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo. En otra realización específica, **HET1** es 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina.

Típicamente, **HET1** es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina o [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina o [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.

En una realización de la invención, **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula III, que contiene 1 átomo de nitrógeno. En una realización de la invención, **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula III, que contiene 1 átomo de oxígeno. En una realización de la invención, **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula III, que contiene 1 átomo de azufre. En una realización de la invención, **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula III, que contiene 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre. En una realización de la invención, **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula IV, que contiene 1 átomo de nitrógeno. En una realización de la invención, **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula IV, que contiene 2 átomos de nitrógeno.

**HET2** se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos heteroaromáticos, en donde "\*" indica el punto de unión:



En una realización adicional, el grupo heteroaromático **HET2** está sustituido con un sustituyente R5 seleccionado de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; alcoxi, tal como metoxi. En otra realización, **HET2** está sustituido con dos sustituyentes R5 y R6 seleccionados individualmente de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. En una realización adicional, **HET2** está sustituido con tres sustituyentes R5, R6 y R7 seleccionados individualmente de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

En una realización específica, R5, R6 y R7 son todos hidrógeno. En una realización diferente, al menos uno de R5, R6 y R7 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo. En una realización adicional, al menos uno de R5, R6 y R7 es halógeno tal como cloro o bromo.

En otra realización de la invención, -L-es -S-CH<sub>2</sub>-. En una realización adicional, -L- es -CH<sub>2</sub>-S-. En otra realización más, -L- es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. En otra realización adicional más, -L- es -CH=CH- o -C≡C-.

En una realización adicional, uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por deuterio. En particular, el hidrógeno se ha sustituido por deuterio cuando R<sub>1</sub> es metilo y/o uno o más de los sustituyentes R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> son metilo o metoxi.

Hay que entender que los diferentes aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionados en la presente memoria, se pueden reivindicar por separado, o en cualquier combinación, como se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes:

En realizaciones separadas de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre los siguientes compuestos específicos, en forma de la base libre, uno o más de sus tautómeros o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Cada uno de los compuestos constituye una realización individual de la presente invención:

| NOMBRE QUÍMICO                                                                                                         | PDE10A<br>CI50 (nM) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                               | 33                  |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                         | 220                 |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                          | 8,8                 |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                         | n.d.                |
| 2-[(E)-2-(4-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                           | 25                  |
| 2-[(E)-2-(4-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                           | 25                  |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                         | 340                 |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                          | 97                  |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-4-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                          | 180                 |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                          | 56                  |
| 2-[(E)-2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                           | 140                 |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina            | n.d.                |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-pirimidin-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                       | n.d.                |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[1-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina            | n.d.                |
| 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[4-tiofen-2-il-1-(2-trimetilsilanyl-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina | 81                  |
| 5,7-Dimetil-2-[2-[4-tiofen-2-il-1-(2-trimetilsilanyl-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina      | 9,6                 |
| 5,7-Dimetil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                                       | 7,6                 |
| 2-[2-[1-(2-Fluoro-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                     | 62                  |
| 5,7-Dimetil-2-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina              | 36                  |
| 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                               | 45                  |
| (S)-2-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-1-ol                  | 8,8                 |
| 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol             | 7,9                 |
| 5,7-Dimetil-2-[2-(1-propil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                              | 3,4                 |

| NOMBRE QUÍMICO                                                                                                                     | PDE10A<br>CI50 (nM) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2-[2-(1-Isopropil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                                       | 160                 |
| 2-[2-(1-Ciclopentil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                                     | 46                  |
| 5,7-Dimetil-2-[2-[1-(3-metil-butil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina                                 | 6,8                 |
| 2-[2-(1-Isobutil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                                        | 12                  |
| 2-[2-[1-(2-Metoxi-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a] pirimidina                                | 130                 |
| 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-fluoro-propan-2-ol                         | 14                  |
| 2-[2-[1-(2-Metoxi-etil)-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina                                 | 210                 |
| 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiazol-5-il-imidazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol                         | 58                  |
| 1-(4-Cloro-fenil)-2-[2-[2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiazol-5-il-imidazol-1-il]-etanol                     | 5,7                 |
| 5-Metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                 | 0,54                |
| 8-Metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                 | 0,99                |
| (S)-2-[2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-1-ol                            | 6,4                 |
| 1-Metoxi-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol                       | 7,5                 |
| 5-Metil-2-[(E)-2-[4-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina | 210                 |
| 2-[(E)-2-[4-Furan-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina            | 46                  |
| 5-Metil-2-[2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                        | 34                  |
| 5-Metil-2-[2-(4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                 | 5,7                 |
| 5-Metil-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                | 9,6                 |
| 5-Metil-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                | 9,6                 |
| 5-Metil-2-[2-[4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                       | 45                  |
| 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                   | 62                  |
| 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                   | 52                  |
| 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                   | 85                  |
| 8-Metoxi-2-[(E)-2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirid                             | 140                 |
| 2-[(E)-2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                    | 47                  |
| 8-Metoxi-2-[(E)-2-[1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                         | 55                  |
| 8-Metoxi-5-metil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                           | 2,7                 |
| 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina                                   | 4,2                 |
| 8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                        | 4,5                 |
| 8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                        | 16                  |
| 8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                        | 36                  |
| 8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                        | 36                  |

| NOMBRE QUÍMICO                                                                                                                                | PDE10A<br>Cl50 (nM) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 8-Metoxi-2-{2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                          | 56                  |
| 8-Metoxi-2-{2-[1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                         | 37                  |
| 8-Fluoro-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                              | 300                 |
| (R)-1-Cloro-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol                               | 2,8                 |
| 8-Fluoro-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                              | 100                 |
| 8-Fluoro-2-{(E)-2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                     | 520                 |
| 8-Metoxi-5-metil-2-{2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                           | 1,5                 |
| 8-Fluoro-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                   | 47                  |
| 8-Fluoro-2-{2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                          | 94                  |
| (S)-1-Dimetilamino-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol                        | 47                  |
| (S)-1-Metilamino-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol                          | 70                  |
| (S)-1-{2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol                     | 58                  |
| (S)-1-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol      | 16                  |
| (S)-1-Isopropilamino-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol                      | 46                  |
| (S)-1-Dietilamino-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol                         | 77                  |
| (S)-4-Metilamino-1-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-butan-2-ol                           | 51                  |
| (S)-1-(2-Hidroxi-etilamino)-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol               | 30                  |
| 3-[[[(S)-2-Hidroxi-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propil)-metil-amino]-propionitrilo | 10000               |
| (S)-1-{2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-3-morfolin-4-il-propan-2-ol                       | 14                  |
| [[[(S)-2-Hidroxi-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propil)-metil-amino]-acetoneitrilo   | 8,8                 |
| (S)-1-(Isopropil-metil-amino)-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol             | 97                  |
| 8-Metil-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                           | 64                  |
| 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina                                             | 44                  |
| 8-Metoxi-2-[2-(4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                           | 62                  |
| 8-Metoxi-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                          | 270                 |
| 8-Metoxi-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                                                           | 28                  |

| NOMBRE QUÍMICO                                                                                                       | PDE10A<br>CI50 (nM) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 8-Metoxi-2-{2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                         | 120                 |
| 1-Metoxi-3-{2-[2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol         | 8,4                 |
| 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                           | 9,2                 |
| 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                           | 15                  |
| 5-Metil-2-[2-(1-propil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                         | 49                  |
| 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                          | 71                  |
| 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                          | 75                  |
| 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                           | 36                  |
| 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                           | 39                  |
| 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                  | 9,2                 |
| 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                 | 24                  |
| 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                          | 1,1                 |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                       | 1                   |
| 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-propil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                 | 1,2                 |
| 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-prop-2-inil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina            | 4,1                 |
| 4-{2-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-butironitrilo       | 1,7                 |
| 8-Metoxi-5-metil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina | 0,33                |
| 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                  | 1,7                 |
| 2-[2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                   | 4                   |
| 5,8-Dimetil-2-[2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina              | 6,8                 |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina                       | 0,39                |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                       | 2,3                 |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina                       | 2,7                 |
| 8-Metoxi-5-metil-2-{2-[1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina        | 3,1                 |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina                     | 12                  |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina                      | 5,7                 |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina                      | 8,9                 |
| 5,8-Dimetil-2-{2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina              | 4,2                 |
| 5,7-Dimetil-2-[2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina            | 38                  |
| 2-[2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina                        | 2,9                 |
| 8-Metoxi-5-metil-2-{2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina         | 20                  |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina                       | 6,9                 |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina                       | 1,29                |

| NOMBRE QUÍMICO                                                                                    | PDE10A<br>Cl50 (nM) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina    | 0,4                 |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-pirimidin-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina | 0,44                |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina   | 0,52                |
| 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina   | 0,55                |

#### Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención también comprende 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.

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, bismetilsalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilin-acéticos, así como las 8-halogenoteofilinas, 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, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia.

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.

#### Cantidad terapéuticamente eficaz

En el presente contexto, la expresión “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 lograr esto se define como “cantidad terapéuticamente eficaz”. Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que se puede lograr determinar una dosificación adecuada usando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos en la matriz, lo cual está todo dentro de la experiencia ordinaria de un médico formado.

En el presente contexto, el término “tratamiento” y “tratar” significan la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término se pretende que incluya el espectro completo de tratamientos para una afección dada que sufra el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, retrasar el avance de la enfermedad, trastorno o afección, paliar o aliviar los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como prevenir la afección, en donde la prevención se entiende como la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamiento profilácticos (preventivo) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que se va a tratar preferiblemente es un mamífero, en particular un ser humano.

#### Composiciones farmacéuticas

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

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 las

descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

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

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea adecuado, las composiciones se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de tal modo que proporcionen la liberación controlada del principio 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.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas, estériles, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar. Otras formas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

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

25 Las formulaciones también se pueden presentar 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 de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

30 Para las vías parenterales tales como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas son del orden de la mitad de la dosis usada 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 fórmula I y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la presente invención, el compuesto usado en el procedimiento mencionado antes es uno de los compuestos específicos descritos en la sección experimental de la presente memoria.

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

45 Para administración parenteral, se pueden usar soluciones de los compuestos de fórmula I en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas soluciones acuosas deben estar convenientemente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula I se pueden incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos, usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

50 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas 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 y alquilo inferior. 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 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.

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 principio activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión aceite-en-agua o de agua-en-aceite.

Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación se puede preparar en comprimido, poner en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet, o puede estar en la forma de una pastilla o pastilla 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 dosificación. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales de la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar comprimidos mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y después comprimiendo la mezcla en una máquina de formación de comprimidos 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 puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo usado habitualmente para dichos fines tales como colorantes, aromatizantes, conservantes etc. con la condición de que sean compatibles con los principios activos.

#### Tratamiento de trastornos

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

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

Los compuestos de 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 afecciones 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, previenen, controlan, mejoran, o reducen el riesgo de efectos secundarios o de toxicidad de los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos se pueden administrar por lo tanto por una vía y en una cantidad usada 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 principios activos, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden administrar como parte de un producto de combinación en una forma farmacéutica unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en donde uno o más fármacos adicionales se administran en formas farmacéuticas separadas como parte de un régimen de tratamiento.

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

La invención proporciona además un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz para inhibir la PDE10.

La invención también proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, cuyo

método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de 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 esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; 5 trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos 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 postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

- 10 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, 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 15 ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden de forma adecuada o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.

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

- 20 La expresión "agente neuroléptico" como se usa en la presente memoria, se refiere a fármacos, que tienen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de fármacos antipsicóticos que reducen la confusión, delirios, alucinaciones, y agitación psicomotora en los pacientes con psicosis. Conocidos también como fármacos tranquilizantes mayores y antipsicóticos, los agentes neurolépticos incluyen, pero no se limitan a: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen 25 fenotiazinas, divididas además en alifáticas, 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 bencisoxazoles (p.ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

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

- 30 La presente invención proporciona además un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno cognitivo, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de trastornos cognitivos que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer, demencia por multiinfartos, demencia alcohólica u otra demencia 35 relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno de las matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

- 40 La presente invención también proporciona un método de tratamiento de un trastorno de movimiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de 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 discinesia asociada con la terapia de agonista de dopamina. Esta invención proporciona además un método de tratamiento de un trastorno de movimiento seleccionado de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente 45 eficaz de un compuesto de fórmula I.

- La presente invención también proporciona un método de tratamiento de un trastorno del estado de ánimo, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio de 50 estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaniaco; 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 posparto; depresión después de accidente cerebrovascular; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno premenstrual disfórico; trastorno depresivo postpsicótico en la esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor 55 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 de tratamiento de una drogadicción, por ejemplo una adicción a alcohol, anfetaminas, cocaína u opiáceos, en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo método comprende

administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de la drogadicción.

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

- 5 El término "drogadicción", como se usa en la presente memoria, significa un deseo anormal por una droga y en general se caracteriza por alteraciones motivacionales tales como la compulsión para tomar la droga deseada y episodios de ansia intensa por la droga.

10 La drogadicción se considera en términos generales un estado patológico. El trastorno de adicción implica la evolución del abuso de drogas hasta el desarrollo de un comportamiento de búsqueda de la droga, la vulnerabilidad a las recaídas, y la capacidad reducida y ralentizada para responder a estímulos naturalmente gratificantes. Por ejemplo, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) ha clasificado tres etapas de adicción: obsesión/anticipación, consumo compulsivo/intoxicación, y síndrome de abstinencia/efecto negativo. Estas etapas se caracterizan, respectivamente, en todas partes por constantes ansias y preocupación por obtener la sustancia; el uso de 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.

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

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

25 Como se usa en la presente memoria, y salvo 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 muerte de las neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o que mejora la función de las neuronas dañadas o de las 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 en la presente memoria, se refiere a una sustancia o agente que tiene alguna o todas estas propiedades.

30 Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativas que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia por multiinfartos, demencia relacionada con el SIDA, y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con traumatismo cerebral; neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con ataques epilépticos; neurodegeneración asociada con intoxicación por neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativa implica la neurodegeneración de las neuronas espinosas medianas 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.

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

50 La expresión "síndrome metabólico" como se usa en la presente memoria, se refiere a un gran grupo de afecciones que ponen a las personas en riesgo de enfermedad arterial coronaria. Estas afecciones incluyen la diabetes de tipo 2, obesidad, hipertensión arterial, y un perfil de lípidos bajo con colesterol LDL ("malo") elevado, HDL ("bueno") bajo y triglicéridos elevados. Todas estas afecciones están asociadas con los niveles de insulina en sangre altos. El defecto fundamental en el síndrome metabólico es la resistencia a la insulina tanto en el tejido adiposo como en el músculo.

- 55 Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en la presente memoria, se incorporan aquí por referencia en su totalidad y en la misma medida como si cada referencia se indicara individual y específicamente que se incorpora por referencia y se expusiera en su totalidad (con la máxima

extensión permitida por ley).

Los títulos y subtítulos se usan en la presente memoria solamente por conveniencia, y no se deben considerar de ningún modo como limitantes de la invención.

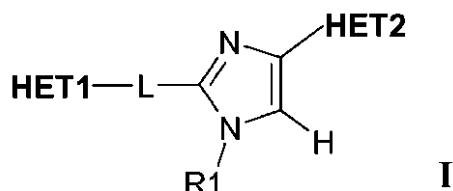
- 5 Con el uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje de los ejemplos (incluyendo "por caso", "por ejemplo", "p.ej.", y "como tal") en la presente memoria descriptiva, solo se pretende aclarar mejor la invención, y no poner ninguna limitación en el alcance de la invención salvo que se indique otra cosa.

La cita e incorporación de documentos de patente en la presente memoria, se hace solo por conveniencia, y no refleja ningún punto de vista de la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de dichos documentos de patentes.

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

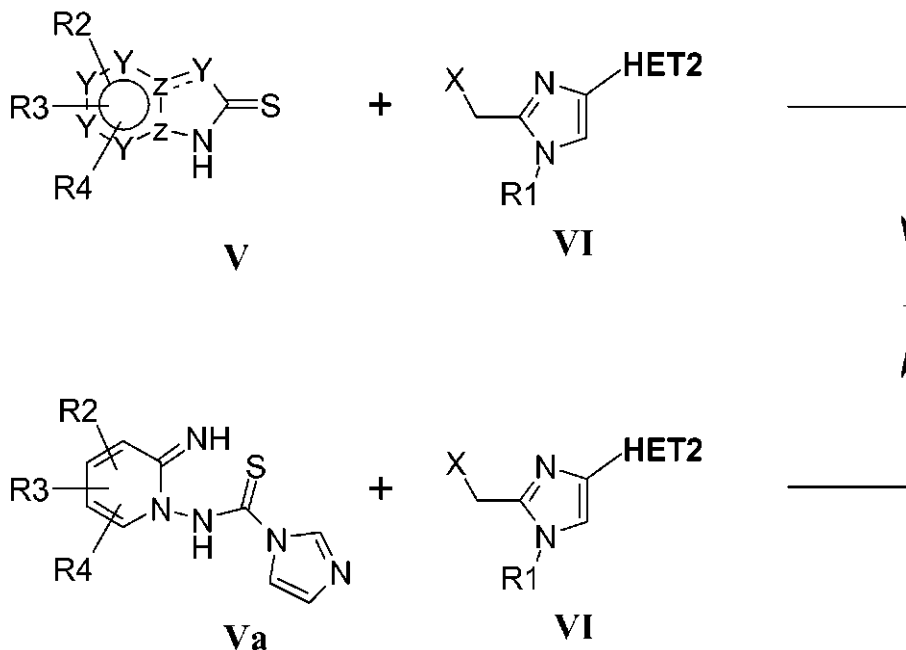
Sección experimental

Preparación de los compuestos de la invención



- 15 Los compuestos de fórmula general I de la invención se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas de reacción. Salvo que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción y en la exposición que sigue, **HET1**, **HET2**,  $R_1$ - $R_7$ , -L-, Z e Y son como se han definido antes.

- 20 Los compuestos de fórmula I, en donde -L- es -S-CH<sub>2</sub>-, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un nucleófilo de fórmula V o Va con un electrófilo de fórmula VI, donde X es un grupo lábil, p.ej. Cl, Br, I, metanosulfonilo, 4-toluenosulfonilo, como se muestra en el esquema 1. En la reacción entre los compuestos Va y VI, tanto la alquilación del átomo de azufre de Va con VI como el cierre del anillo para formar el anillo de triazol tienen lugar en las mismas condiciones de reacción, en un procedimiento en un solo recipiente.



Esquema 1

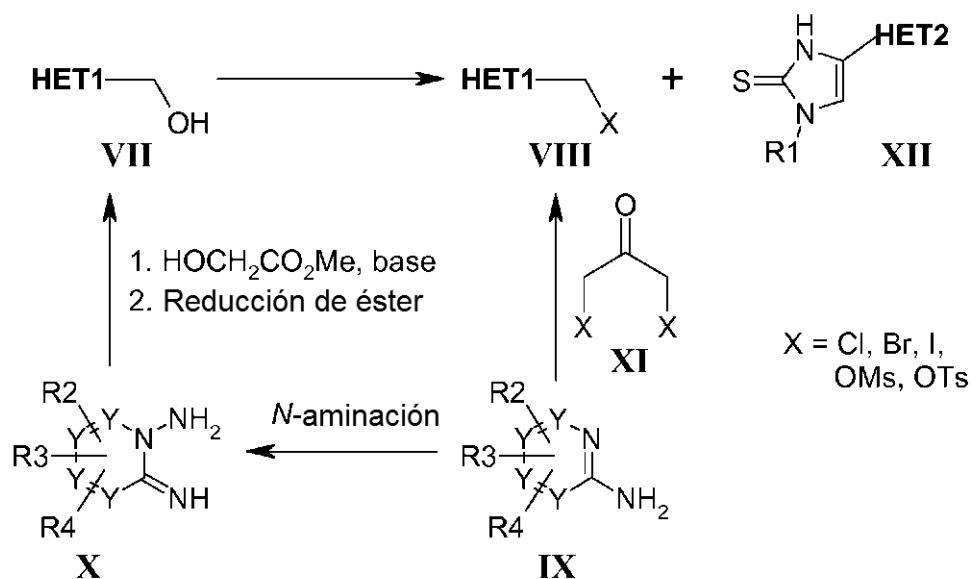
- 25 Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base de carbonato tal como carbonato de potasio o una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a

aproximadamente 200°C, opcionalmente a presión en un recipiente cerrado. Otros disolventes adecuados incluyen benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno. Alternativamente, se pueden usar mezclas de disolventes tal como tolueno/2-propanol.

Los compuestos de fórmula V están disponibles en el comercio 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 fórmula Va se pueden preparar como se describe en el documento WO 96/01826 a partir de las correspondientes 1,2-diaminopiridinas por reacción con tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado, 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 disponibles en el comercio, por reacción con un reactivo de *N*-aminación adecuado, tal como *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C o temperatura ambiente, véase el documento WO 96/01826.

Los 2-halogenometil-4-(hetaril)-1H-imidazoles de fórmula VI se pueden preparar por halogenación de los correspondientes 2-hidroximetil-4-(hetaril)-1H-imidazoles usando un reactivo adecuado, p.ej. cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, opcionalmente usando un disolvente adecuado tal como diclorometano, usando métodos bien conocidos por los químicos expertos en la técnica. Los 2-hidroximetil-4-(hetaril)-1H-imidazoles necesarios se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica (véase por ejemplo Magdolen, P; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, 2454 -2469; Song, Z. et al. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1859-1867).

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



Esquema 2

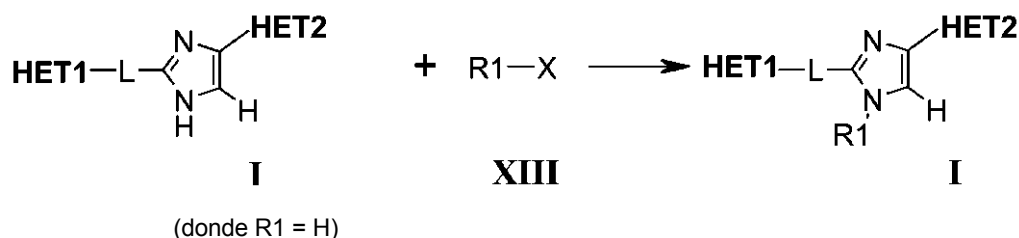
Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base de carbonato tal como carbonato de potasio o una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura en el intervalo 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 fórmula VIII están disponibles en el comercio, y muchos otros son conocidos en la técnica, véase por ejemplo el documento JP 59176277. El electrófilo VIII, donde X es un grupo lábil, p.ej. Cl, Br, I, metanosulfonyl, 4-toluenosulfonyl, también se puede preparar por conversión del alcohol primario de los compuestos de fórmula VII en dicho grupo lábil por métodos conocidos por los químicos expertos en la técnica. Dichos métodos se pueden seleccionar por ejemplo de hacer reaccionar compuestos de fórmula VII con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, cloruro de metanosulfonyl o cloruro de 4-toluenosulfonyl opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, y opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. Alternativamente, los electrófilos de fórmula VIII se pueden preparar haciendo reaccionar aminas aromáticas disponibles en el comercio de fórmula IX con 1,3-dihalogenoacetonas de fórmula XI, p.ej. 1,3-dicloroacetona, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-

dimetoxietano o etanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo. Algunos electrófilos de fórmula VII están disponibles en el comercio, 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, los alcoholes de fórmula VII se pueden preparar haciendo reaccionar aminas aromáticas disponibles en el comercio de fórmula IX con un reactivo de N-aminación adecuado, tal como O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C o temperatura ambiente, véase el documento WO 96/01826, para dar los compuestos de fórmula X. Dichos compuestos de fórmula X se pueden convertir en compuestos de fórmula VII por reacción con glicolato de metilo seguida de reducción del éster metílico al alcohol requerido usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o tetrahidrofurano usando métodos conocidos por un experto en la técnica.

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

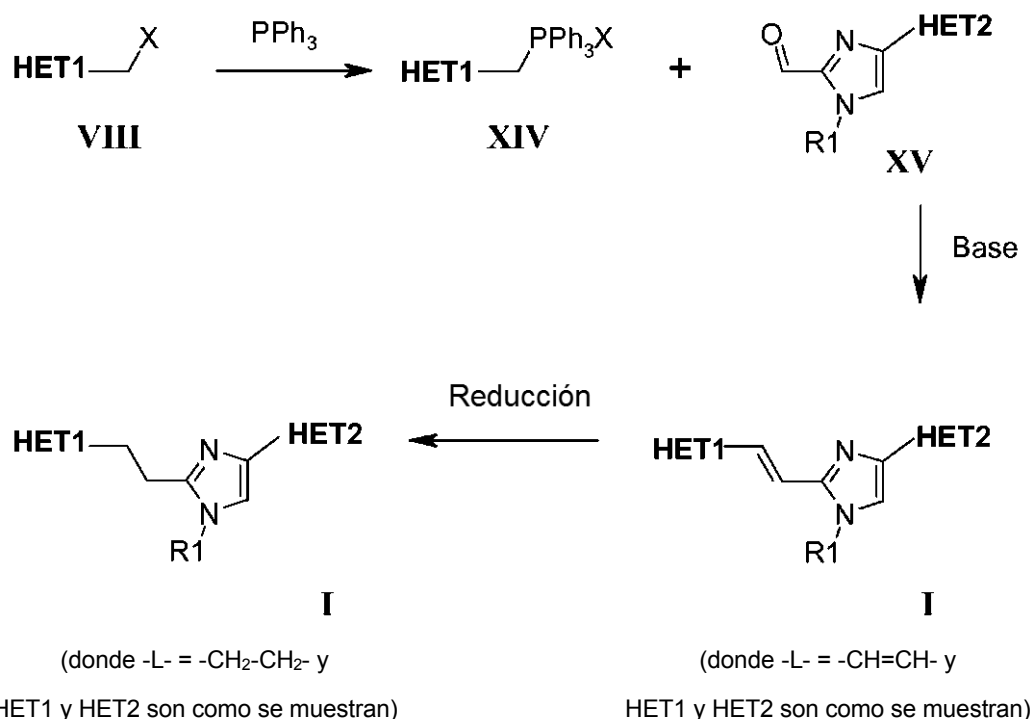
Los compuestos de fórmula I, en donde R1 no es hidrógeno, se pueden preparar por la alquilación de un compuesto de fórmula I, en donde R1 es hidrógeno, con un haluro de alquilo de fórmula XIII como se muestra en el esquema 3.



Esquema 3.

Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente adecuado, 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 en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

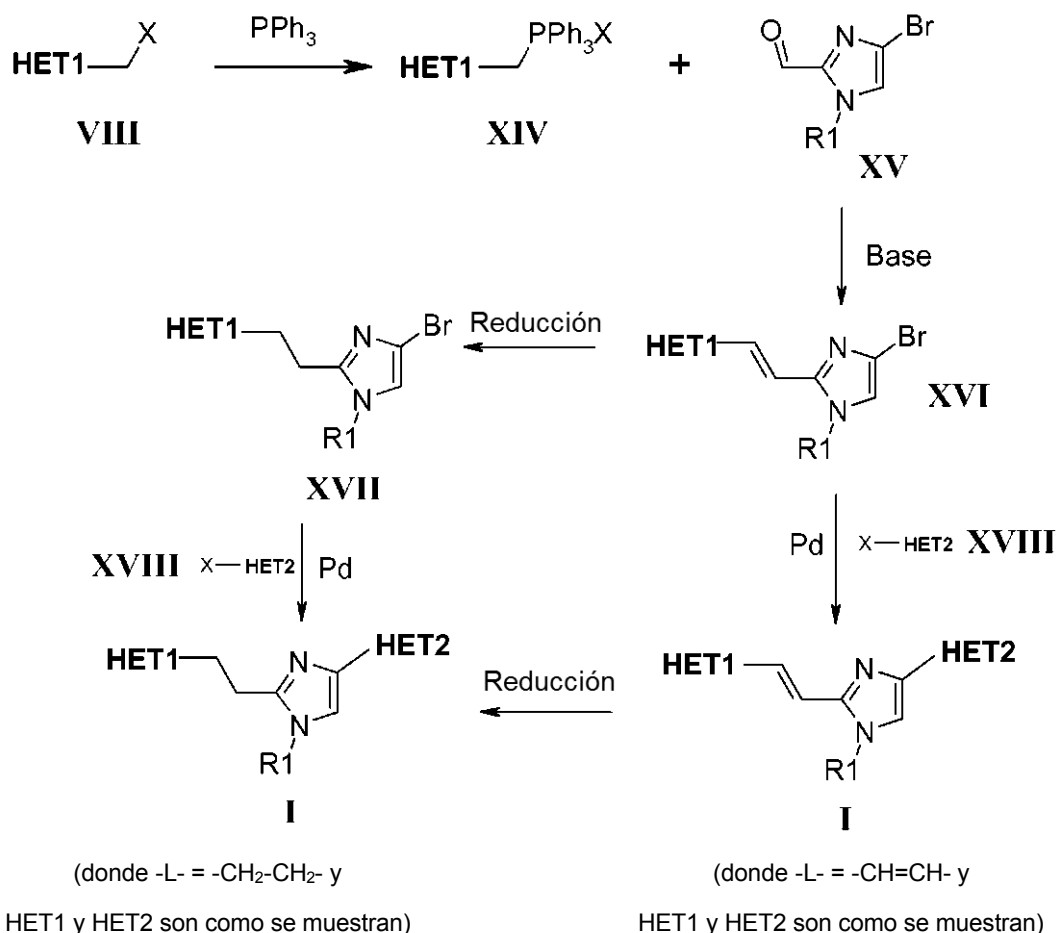
Los compuestos de fórmula I, en donde -L- es -CH=CH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, se pueden preparar por la secuencia de reacción que se muestra en el esquema 4.



Esquema 4.

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

Los compuestos de fórmula I, en donde -L- es -CH=CH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, también se pueden preparar por la secuencia de reacción que se muestra en el esquema 5.

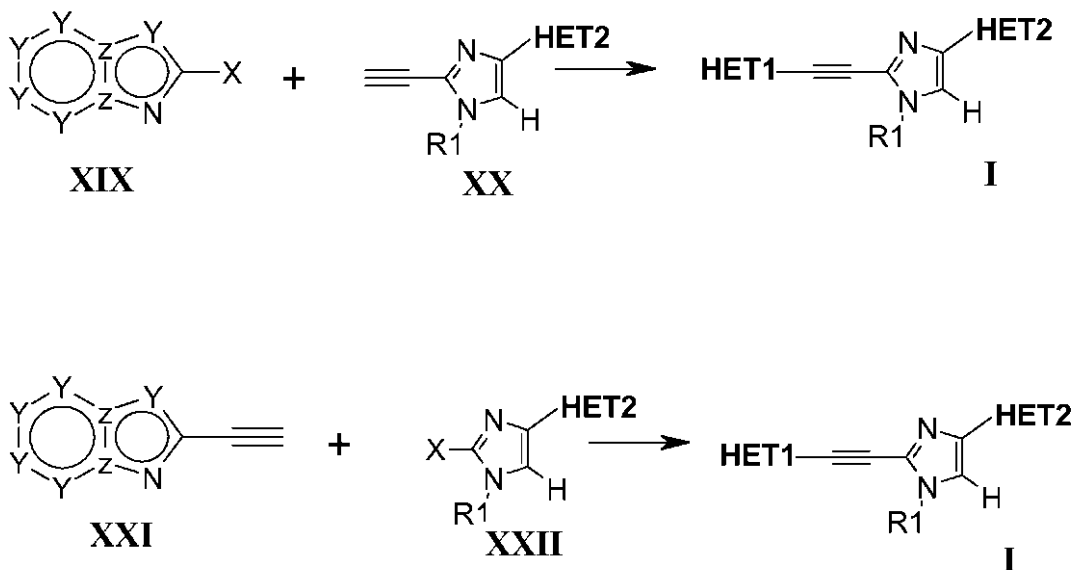


Esquema 5.

Específicamente, los compuestos de fórmula XVI se pueden preparar por la reacción de Wittig entre una sal de fosfonio de fórmula XIV y un aldehído de fórmula XV, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Las sales de fosfonio de fórmula XIV se obtienen fácilmente por reacción de compuestos de fórmula VIII (véase el esquema 2 anterior) con trifenilfosfina, por métodos conocidos para los químicos expertos en la técnica. Los aldehídos de fórmula XV se obtienen fácilmente por bromación de 1-sustituido-1H-imidazol-2-carbaldehídos disponibles en el comercio y separación de los dos regioisómeros formados, por métodos conocidos para los químicos expertos en la técnica, p. ej., haciendo reaccionar los 1-sustituido-1H-imidazol-2-carbaldehídos disponibles en el comercio con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida. Los compuestos de fórmula I, en donde -L- es -CH=CH-, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XVI con reactivos de estaño heteroaromáticos de fórmula XVIII (donde X puede ser, pero no está limitado a SnBu<sub>3</sub>) por métodos de acoplamiento conocidos para los químicos expertos en la técnica, p. ej., usando un catalizador adecuado tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula I, en donde -L- es -CH=CH-, también se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XVI con ácidos borónicos heteroaromáticos de fórmula XVIII (donde x puede

ser, pero no está limitado a  $B(OH)_2$  por métodos de acoplamiento conocidos para los químicos expertos en la técnica, p. ej., usando un catalizador adecuado tal como  $Pd(PPh_3)_4$ , una base adecuada tal como *tert*-butóxido sódico en un disolvente adecuado tal como tolueno. Los compuestos de fórmula I, en donde -L- es  $-CH_2-CH_2-$  se pueden preparar por reducción de un alqueno de fórmula I, en donde -L- es  $-CH=CH-$ , por hidrogenación usando un catalizador de metal de transición, tal como paladio metálico, junto con una fuente de hidrógeno, tal como hidrógeno gaseoso, hidrogenocarbonato amónico o ciclohexadieno.

Los compuestos de fórmula I, en donde L es un triple enlace, se pueden preparar por una reacción de acoplamiento entre un imidazolil-alquino de fórmula XX con un haluro de heteroarilo de fórmula XIX o por acoplamiento inverso entre un heteroaril-alquino de fórmula XXI con un haluro de imidazolilo de fórmula XXII como se muestra en el esquema 6.



Esquema 6

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

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

#### Métodos generales

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

#### Método A:

Se usó 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 partículas de 3,5  $\mu m$ ; 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 = de 90:10 a 0:100 en 2,4 minutos y con un caudal de 3,3 ml/min.

#### Método B:

Se usó un instrumento PE Sciex API 300 equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema de UPLC Waters. Columna: columna Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>, 1,7  $\mu m$ , 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 = de 90:10 a 0:100 en 1,0 minuto y con un caudal de 1,2 ml/min.

#### Método C:

Se usó 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, 4,6 x 30 mm con un tamaño de partículas de

3,5  $\mu\text{m}$ ; 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 = de 83:17 a 0:100 en 2,4 minutos y con un caudal de 3,0 ml/min.

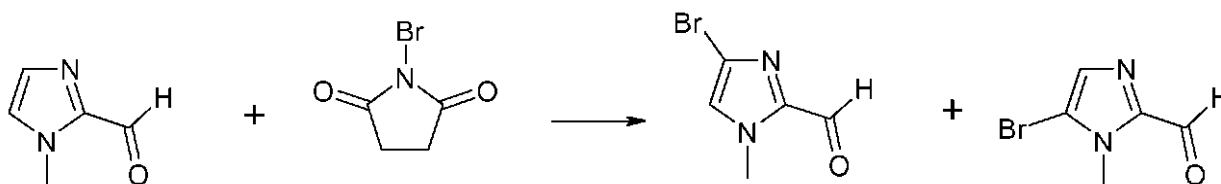
La purificación por LC-MS preparativa se llevó a cabo en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: YMC ODS-A 50 X 20 mm con un tamaño de partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Método: elución de gradiente lineal con A:B = de 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con un caudal de 22,7 ml/minuto. La recogida de fracciones se realizó mediante detección por MS con división de flujo.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance AV500 o a 250,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DPX250. Como patrón de referencia interna se usó TMS (tetrametilsilano). Los valores de desplazamiento químico se expresan en ppm. Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, qui = quintete, h = heptete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, dq = doblete de cuádrupletes, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, s an. = singlete ancho y an. = señal ancha.

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

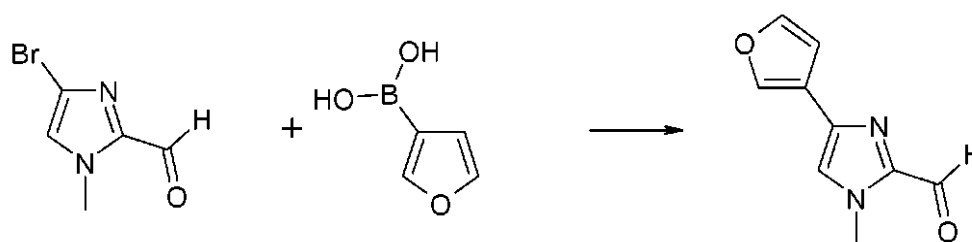
Preparación de compuestos intermedios

4-Bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído



Una disolución de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (10 g, 90 mmol) en DMF desoxigenada (300 ml) se trató con N-bromosuccinimida (17,8 g, 100 mmol) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 6 días. Se añadió agua (750 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 X 200 ml), los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y los compuestos volátiles se separaron con vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (n-heptano/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título (7,33 g, 40%) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z = 191,2 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}}$  = 0,48 min, método A. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,62 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

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



Un vial de vidrio se cargó con 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (567 mg, 3,0 mmol), ácido furan-3-borónico (504 mg, 4,5 mmol), 1,2-dimetoxietano (12 ml) y disolución de carbonato sódico 1 M (4,5 ml). La suspensión se desoxigenó por burbujeo de argón a través de la misma, después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg, 0,0675 mmol) y el recipiente se cerró y calentó a 120°C y se agitó a esta temperatura durante 5 h, después a 110°C durante 12 h. Se añadió THF (45 ml) a la mezcla enfriada seguido de salmuera (15 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y los compuestos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Gradiente: de n-heptano/EtOAc = 3/1 a n-heptano/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto del título (326 mg, 62%) en forma de un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,82 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

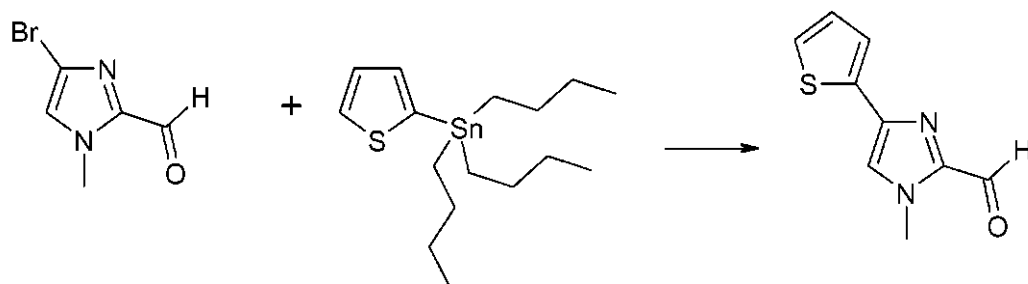
El siguiente compuesto intermedio se preparó de forma análoga:

1-Metil-4-tiofeno-3-il-1H-imidazol-2-carbaldehído

79% de rendimiento, RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,73 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,63-7,59 (m,

1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

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



- 5 Un vial de vidrio se cargó con 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1420 mg, 7,5 mmol), tributil-(2-tienil)-estannano (3,50 g, 9,38 mmol), DMF (15 ml) y la suspensión se desoxigenó por burbujeo de argón a través de la misma, después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (216 mg, 0,1875 mmol) y el recipiente se cerró y calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 30 min. Los compuestos volátiles se separaron a vacío y después se añadió EtOAc (50 ml) seguido de disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y los compuestos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Gradiente: de n-heptano/EtOAc = 4/1 a EtOAc 100%) para dar el compuesto del título (730 mg, 51%) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,72 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

El siguiente compuesto intermedio se preparó de forma análoga:

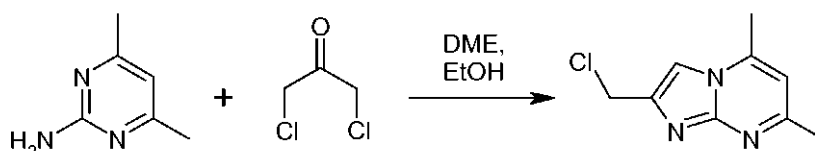
- 15 1-Metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-carbaldehído

50% de rendimiento, RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,75 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).

1-Metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-carbaldehído

- 20 38% de rendimiento, RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,79 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

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



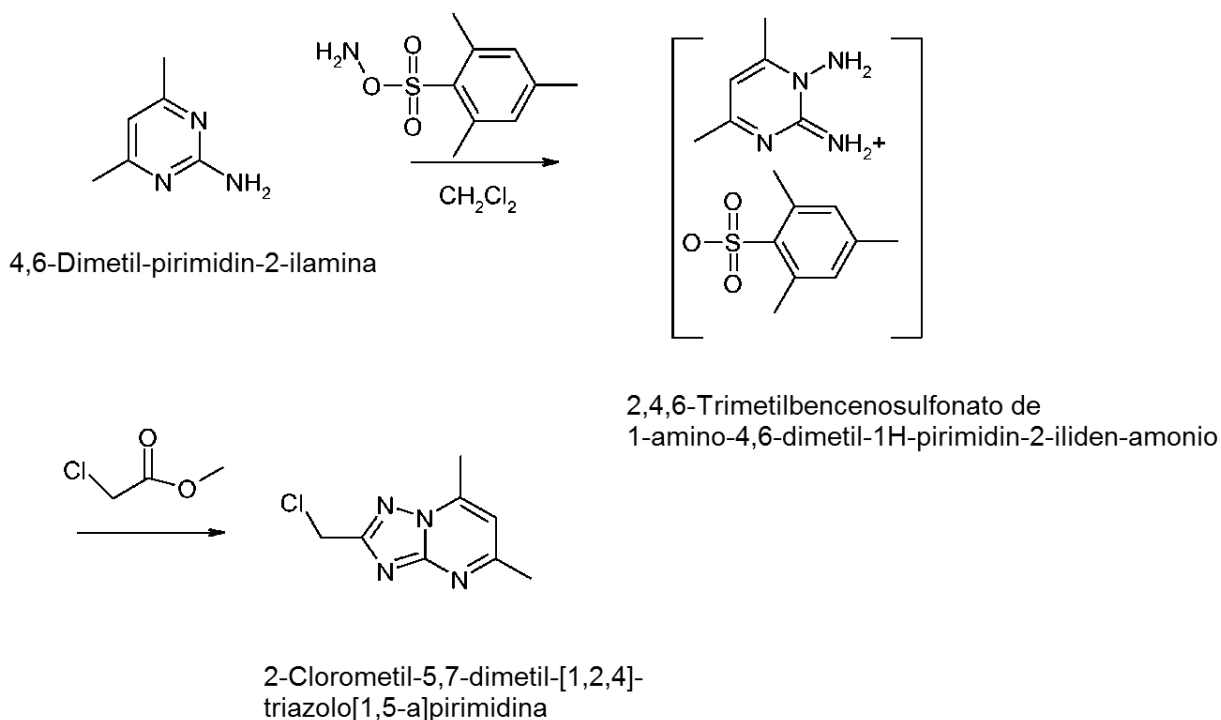
- 25 Una disolución de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (2,46 g, 20,0 mmol) y 1,3-dicloro-2-propanona (2,67 g, 21,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agitó a 45°C durante una noche. Se formó un precipitado, y este se recogió por filtración y después se calentó a reflujo con etanol (15 ml) durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto precipitó en forma de agujas blancas que se recogieron por filtración y se secaron a vacío para dar el compuesto del título puro en forma de su sal de hidrocloreto (883 mg, 19%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,84 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

- 30 El siguiente compuesto intermedio se preparó de forma análoga, pero con una temperatura de reacción de 90°C para la primera etapa:

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

62% de rendimiento, LC-MS: m/z = 168,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,13 min, método A.

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



A una disolución 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 disolución de 2,4,6-trimetil- bencenosulfonato de hidroxilamina (105 g, 488 mmol) en 300 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y se filtró. El sólido recogido se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) para dar el 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-iliden-amonio (40 g, rendimiento: 62%).

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  $50\sim 60^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después de añadir éster metílico del ácido cloroacético (16,6 g, 0,15 mol), la mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para dar 2 g de 2-clorometil-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con 9% de rendimiento. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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 compuestos intermedios se prepararon de forma análoga:

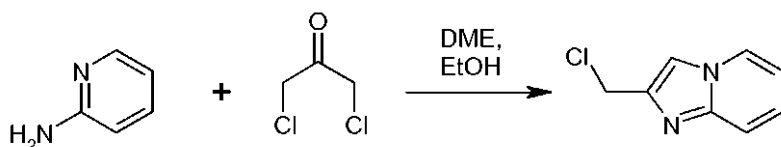
7-Cloro-2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina a partir de 6-cloro-2,5-dimetil-pirimidina-4-ilamina preparada como describen Henze et al. *J. Org. Chem.* 1952, 17, 1320-1327. 3,2% de rendimiento, LC-MS:  $m/z$  = 231,5 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R$  = 1,13 min, método C

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazina a partir de 2-amino-3,6-dimetilpirazina. 60% de rendimiento, RMN  $^1\text{H}$  (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

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 6-cloro-5-etil-2-metil-pirimidin-4-ilamine. 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%, RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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-imidazo[1,2-a]piridina



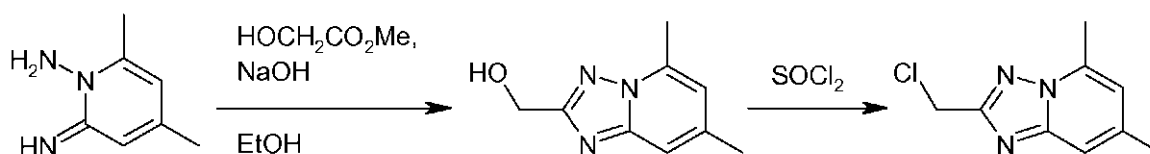
Se usó el método de Vanelle et al. *Tetrahedron* 1991, 47, 5173-5184. A una disolución de 1,3-dicloro-2-propanona (2,69 g, 21,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se añadió 2-aminopiridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Durante este tiempo se formó un precipitado espeso, y este se recogió por filtración. El precipitado se calentó a reflujo en etanol absoluto durante 2 h después de lo cual se separaron los compuestos volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  sólido para neutralizar la mezcla. Se formó un precipitado blanco, y este se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título puro en forma de un sólido blanco crema (1,43 g, 42%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 6,80 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

El siguiente compuesto intermedio se preparó de forma análoga:

#### 10 2-Clorometil-8-metilimidazo[1,2-a]piridina

53% de rendimiento, RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,97 (dt,  $J = 7,0$  Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,70 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

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



15 A una disolución de 0,79 g de hidróxido sódico en etanol (20 ml) se añadió 2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-ilamina (1,7 g, 0,012 mol; obtenido por purificación por HPLC del compuesto intermedio 10). Después de agitar a 50 - 60°C durante 1 h, se añadió glicolato de metilo (1,4 g, 0,016 mol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 h. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo) para dar el (5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metanol (0,2 g, 10%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,39 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,38 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Una mezcla de este compuesto (31 mg, 0,175 mmol) y  $\text{SOCl}_2$  (10 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente y el exceso de  $\text{SOCl}_2$  se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un producto bruto, que se usó para preparar los compuestos finales sin purificación o caracterización.

25 Los siguientes compuestos son conocidos en la técnica:

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

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

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

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

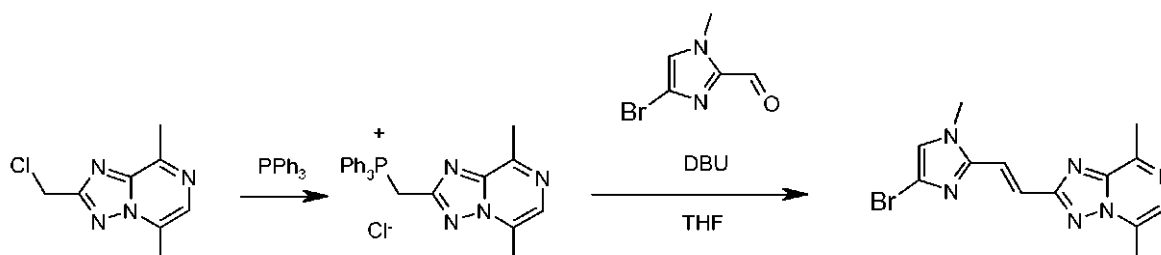
30 1,3-Dihidro-imidazo[4,5-b]piridina-2-tiona (Yutilov et al. *Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804).

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).

Preparación de los compuestos de la invención

#### Ejemplo 1

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



Una disolución de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,351 g, 6,87 mmol) y trifetilfosfina (1,80 g,

6,87 mmol) en 150 ml de acetonitrilo se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se suspendió en éter, se filtró y se secó para dar el cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio, en forma de un sólido blanquecino (2,412 g, 74,9%). LC-MS:  $m/z = 423,2$  ( $[M-Cl]^+$ ),  $t_R = 0,86$  min, método A.

- 5 Una disolución de 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (930 mg, 4,92 mmol) en THF seco se añadió a cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio (2,26 g, 4,92 mmol) en atmósfera de argón y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (736  $\mu$ l, 4,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (50 ml) seguido de EtOAc (50 ml). Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con un poco de EtOAc y se secaron a 40°C durante 12 h para dar el compuesto del título (1,36 g, 83%) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS:  $m/z = 333,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 1,18$  min, método C.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de cloruro de (5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio y 1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-carbaldehído. 38% de rendimiento, LC-MS ( $MH^+$ ):  $m/z = 336,5$ ,  $t_R$  (min, método A) = 0,49

- 15 2-{2-[4-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil}-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de cloruro de (5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio y 4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído. 78% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 450,0$ ,  $t_R$  (min, método A) = 0,66

- 20 5-Metil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de cloruro de (5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio y 1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-carbaldehído. 62% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 322,1$ ,  $t_R$  (min, método A) = 0,66

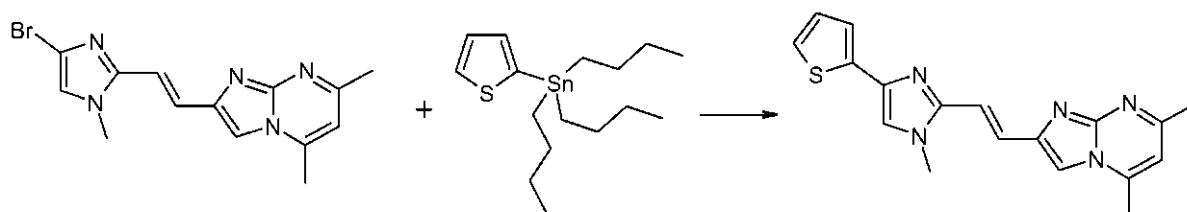
8-Metil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de cloruro de (8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio y 1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-carbaldehído. 62% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 322,1$ ,  $t_R$  (min, método A) = 0,65

- 25 2-[(E)-2-(1-Etil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de cloruro de (8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio y 1-etil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-carbaldehído. 61% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 331,4$ ,  $t_R$  (min, método A) = 0,59

8-Metil-2-[(E)-2-(1-propil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de cloruro de (8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio y 1-propil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-carbaldehído. 57% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 345,4$ ,  $t_R$  (min, método A) = 0,67

## 30 Ejemplo 2

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



- 35 Un vial de vidrio se cargó con 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (150 mg, 0,45 mmol), tributil-(2-tienil)-estannano (226  $\mu$ l, 0,67 mmol), DMF (4 ml) y la suspensión se desoxigenó por burbujeo de argón a través de la misma, después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (26 mg, 0,05 mmol) y el recipiente se cerró y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 30 min. Se añadió THF (15 ml) seguido de disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con THF (15 ml). Los extractos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron, y los compuestos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc:Et<sub>3</sub>N, 95:5) para dar el compuesto del título (60 mg, 40%) en forma de un sólido marrón claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 336,4$ ,  $t_R$  (min, método A) = 0,51

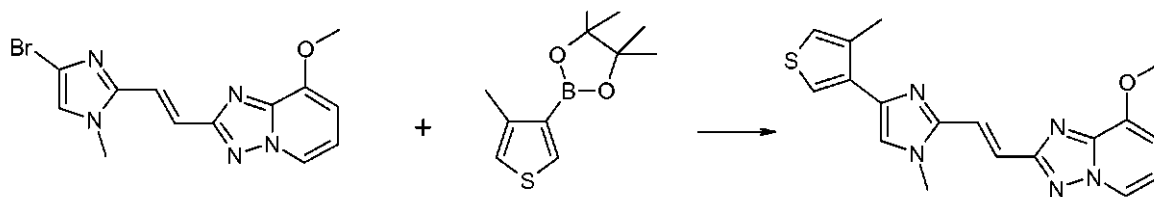
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de forma análoga:

- 45 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina y 2-(tributilestannil)pirazina. 8,4% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 332,0$ ,  $t_R$  (min, método B) = 0,30

- 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina y tributil-(3-piridinil)-estannano. 8,4% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 331,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,26
- 5 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina y 2-tributilestannilpiridina. 8,4% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 331,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,28
- 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina y 4-tributilestannilpiridina. 8,4% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 331,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,28
- 10 2-[(E)-2-(4-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina y 2-tributilestannilfurano. 8,7% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 320,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,33
- 15 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina y 5-tributilestanniltiazol. 21% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 337,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,31
- 2-[(E)-2-[4-Furan-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-[4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 2-tributilestannilfurano. 29% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 422,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,75
- 20 2-[(E)-2-[4-Tiazol-5-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-[4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 5-tributilestanniltiazol. 35% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 453,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,64
- 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 5-tributilestanniltiazol. 41% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 339,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,37
- 25 8-Fluoro-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 5-tributilestanniltiazol. 40% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 327,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,56
- 8-Metoxi-2-[(E)-2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 5-metil-2-tributilestannilfurano. 47% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 336,4, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,47
- 30 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y tributil-(2-tienil)estannano. 50% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,1 t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,46
- 8-Metoxi-5-metil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y tributil-(2-tienil)estannano. 58% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 352,5 t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,74
- 35 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[4-tiofen-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[(E)-2-[4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y tributil-(2-tienil)estannano. 61% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 452,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,68
- 40 8-Fluoro-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y tributil-(2-tienil)estannano. 78% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 326,4, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,64
- 8-Fluoro-2-[(E)-2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 5-metil-(2-tributilestannil)furano. 93% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 324,3, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,68
- 45 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina y 4-tributilestanniltiazol. 8% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 337,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,30
- 50 5-Metil-2-[(E)-2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-[4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 5-metil-(2-tributilestannil)furano. 5% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 436,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,77

Ejemplo 3

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



Un vial de vidrio se cargó con 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (67 mg, 0,20 mmol), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno (67 mg, 0,30 mmol), 1,2-dimetoxietano (0,8 ml), disolución de carbonato sódico en agua 1 M (0,3 ml) y la suspensión se desoxigenó por burbujeo de argón a través de la misma, después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,2 mg, 0,0045 mmol) y el recipiente se cerró y se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 12 h. Se añadió EtOAc (3 ml) seguido de disolución de salmuera (2 ml). La capa orgánica se separó y los compuestos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título (7 mg, 10%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,51-8,49 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 352,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,46

El siguiente compuesto intermedio se preparó de forma análoga:

2-[(E)-2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina, ácido furan-3-borónico y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano. 6,3% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 319,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,32

5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[1-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina, éster pinacólico del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano. 12% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 334,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,30

5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-pirimidin-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina, ácido pirimidina-5-borónico y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano. 14% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 331,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,29

5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina, 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano. 18% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 334,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,29

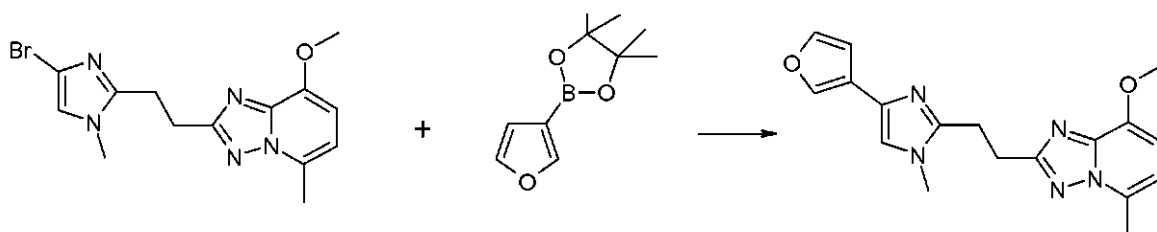
2-[(E)-2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y ácido furan-3-borónico. 29% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 322,4, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,31

5-Metil-2-[(E)-2-[4-tiofen-3-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[(E)-2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y ácido 3-tienilborónico. 69% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,43

5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina, ácido 3-tienilborónico y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano. 10% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 336,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,35

## Ejemplo 4

2-[2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



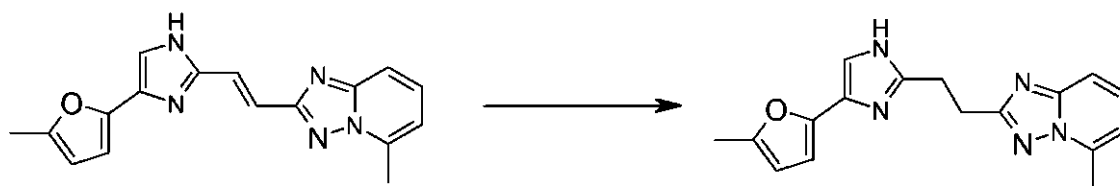
Un vial de vidrio se cargó con 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (70 mg, 0,20 mmol), ácido furan-3-borónico (33,6 mg, 0,30 mmol), 1,2-dimetoxietano (0,8 ml), disolución de carbonato sódico en agua 1 M (0,3 ml) y la suspensión se desoxigenó por burbujeo de argón a través de la misma, después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,2 mg, 0,0045 mmol) y el recipiente se cerró y se calentó a 110°C durante 12 h. Se añadió EtOAc (3 ml) seguido de disolución de salmuera (2 ml). La capa orgánica se separó y los compuestos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3) para dar el compuesto del título (10 mg, 10%). LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,41

El siguiente compuesto intermedio se preparó de forma análoga:

8-Metoxi-5-metil-2-[2-[1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno. 70% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 368,3, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,80

Ejemplo 5

5-Metil-2-[2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



A una disolución de 5-metil-2-[(E)-2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (20 mg, 0,07 mmol) en metanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (20 mg). La reacción se agitó a 3 bar de atmósfera de hidrógeno durante la noche. La filtración y evaporación de los compuestos volátiles dieron el compuesto del título (6 mg, 30%). LC-MS: m/z = 308,3 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,41 min, método A.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina, purificada por LC-MS preparativa. 32% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,7, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,35

5-Metil-2-[2-(4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 6% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 310,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,39

8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 26% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 339,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,40

8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 8,5% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 339,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,41

8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 36% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 340,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,31

8-Metoxi-2-[2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 40% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,42

8-Metoxi-2-[2-[1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por

cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 8,5% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 354,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,45

8-Metoxi-5-metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 29% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 340,3, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,77

8-Metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N, 90:5:5). 58% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 310,5, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,57

8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por LC-MS preparativa. 18% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 354,5, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,66

8-Fluoro-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por LC-MS preparativa. 3,1% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 328,4, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,54

8-Fluoro-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por LC-MS preparativa. 4,9% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 326,3, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,60

8-Metil-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3). 38% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 305,3, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,32

5-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 100%). 46% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 324,4, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,57

8-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 100%). 38% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 324,3, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,57

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 340,1 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 1,29 min (método C)

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-MS: m/z = 339,1 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,40 min (método C).

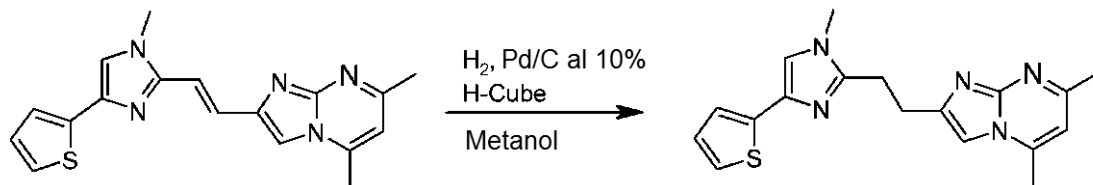
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-pirimidin-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 335,1 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,44 min (método C).

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 335,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,52 min (método C).

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina LC-MS: m/z = 334,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,55 min (método C).

#### Ejemplo 6

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



Una disolución de 5,7-dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina (40 mg, 0,083 mmol) en metanol (2 ml) se pasó por un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® (ThalesNano) con un caudal de 1 ml/min a través de un cartucho pequeño de Pd/C al 10% (THS01111) con una temperatura interior de 40°C y 30 bar de presión de hidrógeno. La evaporación de los compuestos volátiles proporcionó el compuesto del título (11,6 mg, 41%). LC-MS: m/z = 338,6 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,69 min, método A.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 25°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 1,3% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,7, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,33

- 5,7-Dimetil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 40°C, 30 bar de presión de hidrógeno). 56% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 452,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,67
- 5 5-Metil-2-[2-(1-propil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno). 85% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 347,1, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,51
- 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 100%). 44% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 318,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,29
- 10 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 100%). 48% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 319,2, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,35
- 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N, 90:5:5). 51% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 325,5, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,41
- 15 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N, 90:5:5). 59% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 325,1, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,40
- 20 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno). 21% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 355,4, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,53
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N, 90:5:5). 32% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 349,1, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,48
- 25 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N, 90:5:5). 14% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 354,5, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,75
- 30 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 25°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 35% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 339,5, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,55
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno). 55% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 334,4, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,38
- 35 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (condiciones del H-Cube®: 2 ml/min, 25°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 12% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 337,6, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,67
- 40 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina a partir de 7-cloro-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 25°C, 1 bar de presión de hidrógeno) y purificada por LC-MS preparativa. 2,6% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 340,4, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,55
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 2 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc:heptano, 1:1 a EtOAc al 100%). 11,2% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 336,5, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,82
- 45 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (condiciones del H-Cube®: 2 ml/min, 25°C, 1 bar de presión de hidrógeno) y purificada por LC-MS preparativa. 55% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 337,6, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,61
- 50 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1,5 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH 95:5). 7% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 352,6, t<sub>R</sub> (min, método

C) = 0,79

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno) purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH 95:5). 30% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,7, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,79

- 5 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (condiciones del H-Cube®: 1,5 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 31% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 338,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,39

- 10 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 54% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 339,6, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,70

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 35% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 340,3, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,55

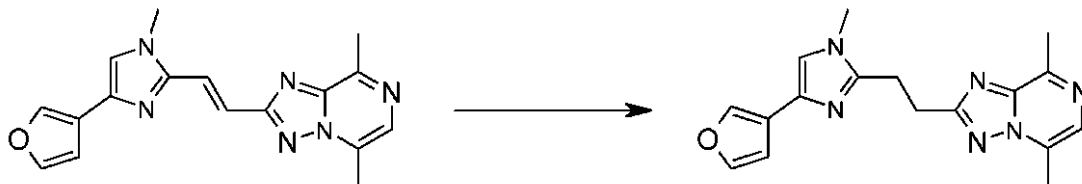
- 15 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 40% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 333,2, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,52

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 50% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 334,5, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,35

- 20 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 20°C, 1 bar de presión de hidrógeno). 65% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 340,3, t<sub>R</sub> (min, método C) = 0,39

## Ejemplo 7

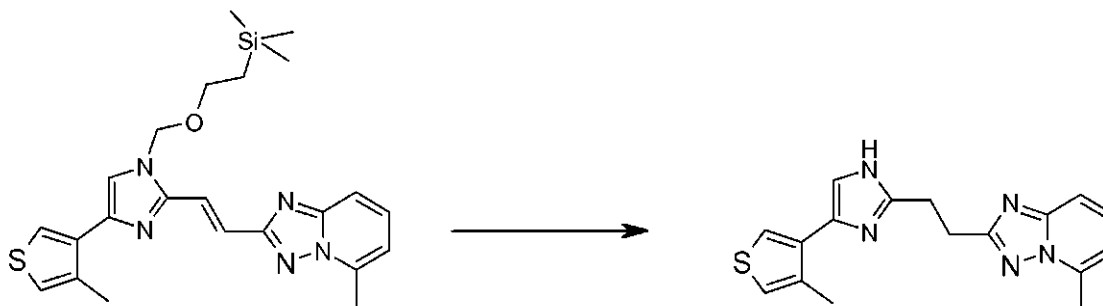
2-[2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



- 25 A una disolución de 2-[(E)-2-(4-furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (170 mg, 0,53 mmol) en DMF (13 ml) se añadió p-toluenosulfonilhidrazida (300 mg, 1,6 mmol). La reacción se agitó durante 8 h a 120°C. Los compuestos volátiles se separaron a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, disolución de salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración, evaporación de los compuestos volátiles y purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc 100%) dieron el compuesto del título (126 mg, 74%). LC-MS: m/z = 323,3 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,48 min, método C.
- 30

## Ejemplo 8

5-Metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



- 35 A una disolución de 5-metil-2-[(E)-2-[4-(4-metil-tiofen-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (130 mg, 0,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La

5 reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 96 h. Los compuestos volátiles se separaron a vacío y el residuo se disolvió en metanol (15 ml) seguido de la adición de paladio sobre carbono al 10% (60 mg). La reacción se agitó a 3 bar de atmósfera de hidrógeno durante la noche. La filtración, evaporación de los compuestos volátiles y purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH, 7:3) dieron el compuesto del título (27 mg, 29%). LC-MS:  $m/z = 324,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0,44$  min, método B.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

5-Metil-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. 40% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 305,2$ ,  $t_R$  (min, método B) = 0,26

10 5-Metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, por reducción del alqueno intermedio como en el ejemplo 5. (Condiciones del H-Cube®: 1 ml/min, 30°C, 30 bar de presión de hidrógeno). 65% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 310,3$ ,  $t_R$  (min, método B) = 0,44

2-[2-(8-Metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-1H-imidazol purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH 7:3). 15% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 326,3$ ,  $t_R$  (min, método B) = 0,39

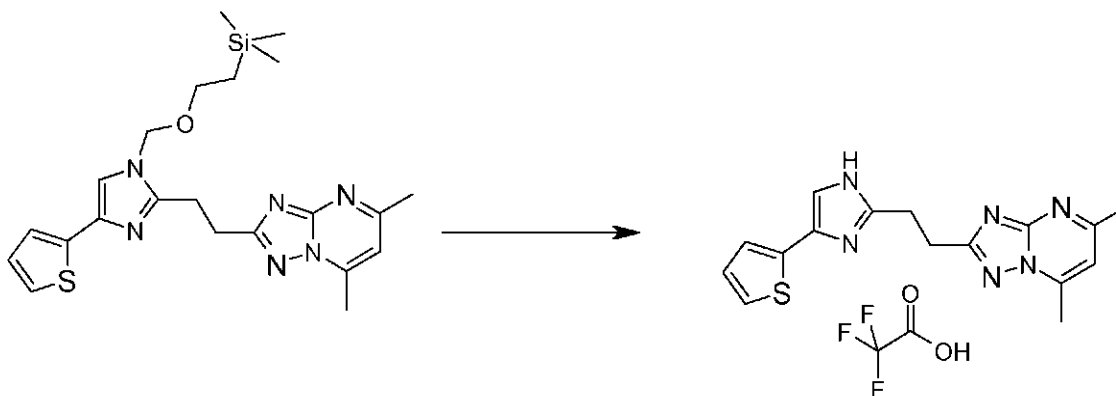
15 8-Metoxi-2-[2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH 7:3). 18% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 324,1$ ,  $t_R$  (min, método B) = 0,41

20 2-[2-(8-Metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiazol-5-il-1H-imidazol purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH 7:3). 52% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 327,3$ ,  $t_R$  (min, método B) = 0,30

8-Metoxi-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH 7:3). 22% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z = 321,3$ ,  $t_R$  (min, método B) = 0,27

#### Ejemplo 9

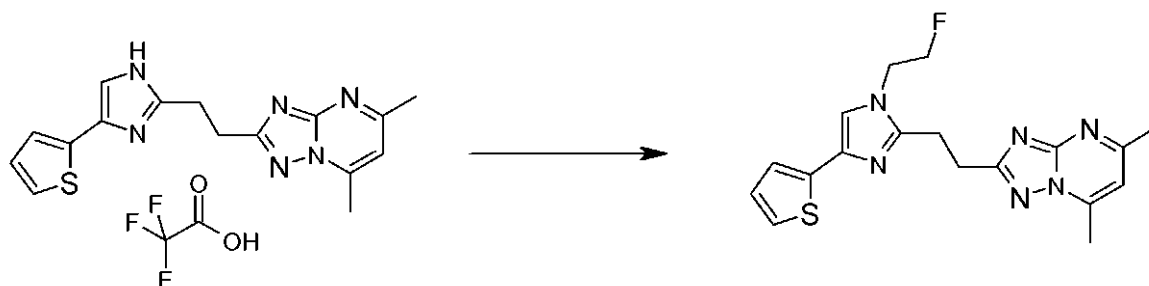
25 Sal de TFA de la 5,7-dimetil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina



30 A una disolución de 5,7-dimetil-2-[2-[4-tiofen-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina (360 mg, 0,79 mmol) en DCM (4,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,5 ml). La reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 16 h. Los compuestos volátiles se separaron a vacío para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA. LC-MS:  $m/z = 324,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0,33$  min, método A.

#### Ejemplo 10

2-[2-[1-(2-Fluoroetil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina



A una disolución de la sal de TFA de la 5,7-dimetil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina (10,9 mg, 0,025 mmol) en DMF (6 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 7,0 mg, 0,175 mmol), el recipiente de reacción se tapó y se agitó a t.a. durante 5 min. Se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (4,76 mg, 0,0375 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 30 min a t.a. y después 30 min a 70°C. A la reacción enfriada se añadió metanol (100 µl) y la disolución se sometió a purificación por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título. 39% de rendimiento, LC-MS: m/z = 370,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub> = 0,43 min, método A.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

- 5,7-Dimetil-2-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina. 26% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 437,5, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,36
- (S)-2-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-1-ol. 10,5% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 382,0, t<sub>R</sub> (min, método A) = 0,29
- 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol. 27% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 412,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,32
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-propil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina. 16% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 365,6, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,36
- 2-[2-(1-Isopropil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. 19% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 365,7, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,36
- 2-[2-(1-Ciclopentil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. 24% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 392,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,45
- 5,7-Dimetil-2-[2-[1-(3-metil-butil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina. 24% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 393,8, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,49
- 2-[2-(1-Isobutil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. 29% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 379,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,41
- 2-[2-[1-(2-Metoxi-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. 11% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 382,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,32
- 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-fluoro-propan-2-ol (calentando a 170°C durante 30 min y después a 190°C durante 30 min). 10% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 399,8, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,31
- 2-[2-[1-(2-Metoxi-etil)-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (calentando a 190°C durante 30 min). 37% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 383,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,31
- 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiazol-5-il-imidazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol (calentando a 130°C durante 30 min). 19% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 413,3, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,29
- 1-(4-Cloro-fenil)-2-[2-[2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiazol-5-il-imidazol-1-il]-etanol (calentando a 190°C durante 30 min). 23% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 479,0, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,43
- (R)-2-[2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-1-ol (calentando a 190°C durante 30 min). 14% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 367,9, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,41
- (S)-2-[2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-1-ol (calentando a 190°C durante 30 min). 11% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 367,8, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,41
- 1-Metoxi-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol (calentando a 190°C durante 30 min). 5% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 397,8, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,47

8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-propil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina usando carbonato potásico como base y DMSO como disolvente (calentando a 65°C durante 30 min). 20% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z$  = 382,3,  $t_R$  (min, método B) = 0,54

5 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-prop-2-inil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina usando carbonato potásico como base y DMSO como disolvente (agitando a t.a. durante 2 h). 15% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z$  = 378,6,  $t_R$  (min, método B) = 0,50

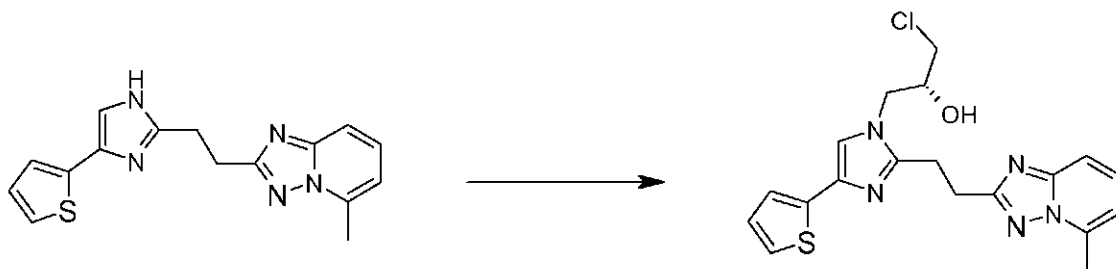
4-{2-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-butironitrilo usando carbonato potásico como base y DMSO como disolvente (calentando a 85°C durante 45 min). 10% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z$  = 407,2,  $t_R$  (min, método B) = 0,48

10 8-Metoxi-5-metil-2-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina usando carbonato potásico como base y DMSO como disolvente (calentando a 130°C durante 30 min). 5% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z$  = 453,1,  $t_R$  (min, método B) = 0,39

1-Metoxi-3-[2-[2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol (calentando a 200°C durante 15 min). 36% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z$  = 310,5,  $t_R$  (min, método A) = 0,63

15 Ejemplo 11

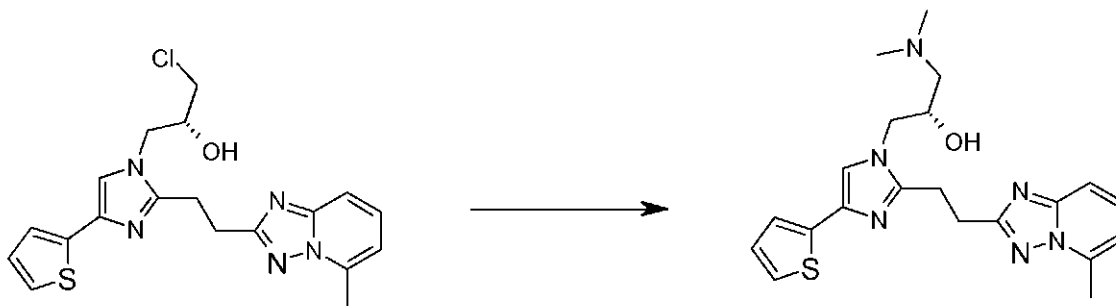
(R)-1-Cloro-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol



20 A una disolución de 5-metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (48 mg, 0,16 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se añadió (R)-(-)-epiclorohidrina (80  $\mu$ l, 1,00 mmol), el recipiente de reacción se tapó y se agitó a 100°C durante 16 h. Los compuestos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título. 6% de rendimiento, LC-MS:  $m/z$  = 402,1 ( $MH^+$ ),  $t_R$  = 0,49 min, método B.

Ejemplo 12

(S)-1-Dimetilamino-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol



25 A una disolución de (R)-1-cloro-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol (2 mg, 0,005 mmol) en DMSO (0,5 ml) se añadió una disolución de dimetilamina 2 M en metanol (100  $\mu$ l, 0,2 mmol), el recipiente de reacción se tapó y se agitó a 100°C durante 30 min. Los compuestos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título. 100% de rendimiento, LC-MS:  $m/z$  = 411,4 ( $MH^+$ ),  $t_R$  = 0,33 min, método B.

30 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

(S)-1-Metilamino-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol. 30% de rendimiento, LCMS ( $MH^+$ ):  $m/z$  = 397,4,  $t_R$  (min, método B) = 0,33

(S)-1-[2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol. 90% de

rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 437,6, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,35

(S)-1-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol. 40% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 441,7, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,33

5 (S)-1-Isopropilamino-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol. 70% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 425,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,36

(S)-1-Dietilamino-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol. 30% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 439,5, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,35

(S)-1-Etilamino-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol. 50% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 411,5, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,34

10 (S)-1-(2-Hidroxi-etilamino)-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol. 80% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 427,3, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,33

3-[(S)-2-Hidroxi-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propil)-metil-amino]-propionitrilo. 10% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 450,1, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,34

15 (S)-1-{2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-3-morfolin-4-il-propan-2-ol. 20% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 453,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,35

[(S)-2-Hidroxi-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propil)-metil-amino]-acetónitrilo. 30% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 435,2, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,36

(S)-1-(Isopropil-metil-amino)-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol. 20% de rendimiento, LCMS (MH<sup>+</sup>): m/z = 439,5, t<sub>R</sub> (min, método B) = 0,36

## 20 Ensayo farmacológico

### Enzima PDE10A

La enzima PDE10A activa se prepara en una serie de formas para usar 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 puede ser expresada como proteínas de longitud completa o como proteínas truncadas, con la condición de 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 ARN total de cerebro humano por el método RT-PCR convencional y se clona en los sitios BamH1 y Xho1 del vector pET28a (Novagen). La expresión en *E. coli* se lleva a cabo según protocolos convencionales. 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 las células se multipliquen hasta una DO600 de 0,4-0,6 antes de inducir la expresión de proteínas con IPTG 0,5 mM. Después de la inducción, las células se incuban durante la noche a temperatura ambiente, tras lo cual las células se recogen por centrifugación. Las células que expresan PDE10A se vuelven a suspender en 12 ml (TRIS-HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 1 mM e inhibidores de proteasa). Las células se lisan por ultrasonidos, y una vez lisadas todas las células, se añade Triton X100 según protocolos de Novagen. La PDE10A se purifica parcialmente sobre sefarsa Q y se reúnen las fracciones más activas.

### Ensayo de inhibición de la PDE10A

40 Un ensayo de la PDE10A se puede realizar, por ejemplo, como sigue: el ensayo se realiza 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 a pH 7,6; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; Tween 20 al 0,02 %), BSA 0,1 mg/ml, sustrato de nucleótido cíclico marcado con <sup>3</sup>H 225 pCi, cAMP marcado con tritio hasta una concentración final 5 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se inician por adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se deja que las reacciones continúen durante 1 h a temperatura ambiente antes de terminarlas mediante mezcla con 15 µl de perlas SPA de silicato de itrio 8 mg/ml (Amersham). Las perlas se dejan sedimentar durante una hora en la oscuridad antes de recuento de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida se puede convertir en actividad con respecto a un testigo no inhibido (100%) y se pueden calcular los valores de CI<sub>50</sub> usando la extensión Xlfit de EXCEL.

50 Los resultados de los experimentos mostraron que la mayoría de los compuestos de la invención tenían valores de CI<sub>50</sub> <1500 nM, muchos compuestos <100 nM, algunos compuestos <50 nM y algunos tenían valores de CI<sub>50</sub> <10 nM.

### Hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP)

Se usan ratones machos (NMRI, Charles River) con un peso de 20-25 g. Se usan ocho ratones en cada grupo que reciben el compuesto de ensayo (5 mg/kg) más PCP (2,3 mg/kg) incluyendo los grupos testigo 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 sin perturbaciones. La sustancia de ensayo se inyecta por oss 60 min antes de la inyección de PCP, que se administra por vía subcutánea.

5

Inmediatamente después de la inyección de PCP los ratones se ponen individualmente en jaulas de ensayo diseñadas especialmente (20 cm x 32 cm). Se mide la actividad mediante 5X8 fuentes de luz infrarroja y fotocélulas separadas 4 cm. Los haces 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 haces de luz adyacentes, evitando de este modo los recuentos inducidos por movimientos estacionarios de los ratones.

10

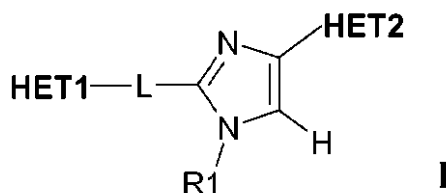
La motilidad se registra en intervalos de 5 min durante un período de 1 hora. El efecto del fármaco se calcula sobre el recuento total durante el periodo de ensayo de comportamiento de 1 hora de la siguiente forma:

La motilidad media inducida por el tratamiento con vehículo en ausencia de PCP se usa como valor inicial. El efecto del 100 por ciento de PCP se calcula en consecuencia para que sea el recuento de la motilidad total menos el valor inicial. Por lo tanto, la respuesta en los grupos que reciben el compuesto de ensayo se determina por los recuentos de motilidad total menos el valor inicial, expresado en porcentaje del resultado similar registrado en el grupo testigo de PCP paralelo. Las respuestas en porcentaje se convierten en porcentaje de inhibición.

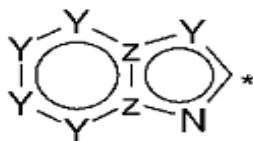
15

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de estructura I



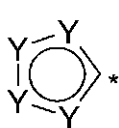
en donde **HET1** es un grupo heteroaromático de fórmula II que contiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno:



II

en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde **HET1** 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; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; arilo; alcoxi e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y en donde \* indica el punto de unión,

en donde **HET2** es un grupo heteroaromático de fórmula III o IV:



III

IV

en donde Y puede ser N, S, O o CH, X puede ser N o CH, y en donde **HET2** puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R5, R6 y R7 individualmente seleccionados de hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; halógeno; ciano; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; arilo, alcoxi e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde \* indica el punto de unión,

-L- es un conector seleccionado de -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -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>); hidroxialquilo 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;

y sus tautómeros y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que **HET1** es un resto imidazo[1,2-a]pirimidina.

3.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que **HET1** es un resto [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

4.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que **HET1** es un resto imidazo[1,2-a]piridina o un resto pirazolo[1,5-a]piridina.

5.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que **HET1** es una imidazo[4,5-b]pirimidina.

6.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que **HET1** es un resto [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.

7.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que **HET1** es un resto [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o un resto [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina.

8.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **HET2** se selecciona del grupo que consiste en tiofeno, furano, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina y pirazina.

9.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R1 es hidrógeno.

10.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son todos hidrógeno.

- 11.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metoxi.
- 12.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es halógeno tal como cloro o flúor.
- 5 13.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[(E)-2-(4-Furan-2-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 10 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-4-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[(E)-2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[4-tiofen-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 15 5,7-Dimetil-2-[2-[4-tiofen-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[2-[1-(2-Fluoro-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 20 (S)-2-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-1-ol;
- 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol;
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-propil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[2-(1-Isopropil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[2-(1-Ciclopentil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 25 5,7-Dimetil-2-[2-[1-(3-metil-butil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[2-(1-Isobutil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[2-[1-(2-Metoxi-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-fluoro-propan-2-ol;
- 2-[2-[1-(2-Metoxi-etil)-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 30 1-[2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiazol-5-il-imidazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol;
- 1-(4-Cloro-fenil)-2-[2-[2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-tiazol-5-il-imidazol-1-il]-etanol;
- 5-Metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- (S)-2-[2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-1-ol;
- 35 1-Metoxi-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;
- 5-Metil-2-[(E)-2-[4-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-[(E)-2-[4-Furan-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

- 5-Metil-2-[2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 5-Metil-2-[2-(4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 5-Metil-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 5-Metil-2-[2-[4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 2-[(E)-2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 10 8-Metoxi-2-[(E)-2-(1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-5-metil-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;  
 8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 15 8-Metoxi-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-2-[2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-2-[2-[1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Fluoro-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 (R)-1-Cloro-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;
- 20 8-Fluoro-2-[(E)-2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Fluoro-2-[(E)-2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Fluoro-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;  
 8-Fluoro-2-[2-[1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 25 (S)-1-Dimetilamino-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;  
 (S)-1-Metilamino-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;  
 (S)-1-[2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol;  
 (S)-1-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;
- 30 (S)-1-Isopropilamino-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;  
 (S)-1-Dietilamino-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;  
 (S)-4-Metilamino-1-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-butan-2-ol;  
 (S)-1-(2-Hidroxi-etilamino)-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propan-2-ol;
- 35 3-[(S)-2-Hidroxi-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propil]-metil-amino]-propionitrilo;  
 (S)-1-[2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-3-morfolin-4-il-propan-2-ol;  
 [(S)-2-Hidroxi-3-[2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il]-propil]-metil-amino]-acetoneitrilo;

- (S)-1-(Isopropil-metil-amino)-3-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol;
- 8-Metil-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5 8-Metoxi-2-[2-(4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-2-[2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-2-{2-[4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 1-Metoxi-3-{2-[2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-propan-2-ol;
- 10 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5-Metil-2-[2-(1-propil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 15 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-5-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 20 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-propil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-prop-2-inil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 4-{2-[2-(8-Metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-tiofen-2-il-imidazol-1-il}-butironitrilo;
- 8-Metoxi-5-metil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 25 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-[2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina;
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina;
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 30 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina;
- 8-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina;
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina;
- 35 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-(5-metil-furan-2-il)-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-[2-(4-Furan-3-il-1-metil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina;

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

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

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

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

5 5,7-Dimetil-2-[(E)-2-[1-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;

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

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

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

14.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar como un medicamento.

10 15.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o trastorno psiquiátrico, solo o en combinación con uno o más agentes neurolépticos tales como sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, demencia por multiinfartos, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno de las matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad, y el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, amfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.

15

20