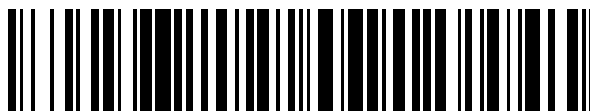


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 801**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2012 PCT/EP2012/068203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041472**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2012 E 12759445 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2758396**

54 Título: **Compuestos de triazolopiridina como inhibidores de pde10a**

30 Prioridad:

19.09.2011 EP 11181752

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

26.07.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FLOHR, ALEXANDER;
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN y
KOERNER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 626 801 T3

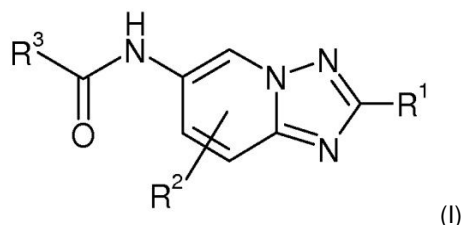
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazolopiridina como inhibidores de pde10a

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I)



10

en la que

15 R^1 es arilo, heteroarilo o NR^4R^5 , en el que dicho arilo y dicho heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_7 ;

20 R^3 es arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo y dicho heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_7 , hidroxilo, halógeno, $-C(O)-NR^6R^7$ y $-C(O)-O-R^8$;

25 R^4 y R^5 son independientemente alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

30 R^6 y R^7 son independientemente alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de los compuestos anteriores, de preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, así como al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

40

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora caracterizada por síntomas positivos episódicos tales como delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis y síntomas negativos persistentes tales como afecto aplanado, disminución de la atención y retiro social y deterioros cognitivos (Lewis DA y Lieberman JA, Neuron, 28:325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la «hiperactividad dopaminérgica» que ha dado lugar a intervenciones terapéuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR, Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A y Okuyama S, et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica, aparte de mejorar los síntomas positivos en los pacientes esquizofrénicos, aborda mal los síntomas negativos y cognitivos, que son los mejores factores pronósticos del resultado funcional (Sharma T., Br. J. Psychiatry, 174 (supl. 28): 44-51, 1999). Además, el tratamiento antipsicótico actual se asocia a efectos adversos tales como aumento de peso, síntomas extrapiramidales o efectos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, relacionados con su farmacología inespecífica.

55 En conclusión, todavía existe la necesidad de desarrollar nuevos antipsicóticos con mayor eficacia y mejor perfil de seguridad. Un modelo complementario de la esquizofrenia se propuso a mediados de los años 60 basado en la acción psicomimética causada por el bloqueo del sistema glutamatérgico provocado por compuestos como la fenciclidina (PCP) y agentes relacionados (ketamina), que son antagonistas no competitivos de los receptores NMDA. Curiosamente, en voluntarios sanos, la acción psicomimética inducida por PCP incorpora síntomas

positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, asemejándose de este modo estrechamente a la esquizofrenia en pacientes (Javitt DC et al., Biol. Psychiatry, 45: 668-679, 1999).

Los nucleótidos cíclicos monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) son segundos mensajeros ubicuos responsables de la mediación de la respuesta biológica de una variedad de señales extracelulares, incluyendo neurotransmisores, luz y hormonas. El cAMP y el cGMP regulan una variedad de procesos intracelulares, particularmente en las neuronas del sistema nervioso central, mediante la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP, que luego fosforilan proteínas implicadas en la regulación de la transmisión sináptica, la diferenciación neuronal y la supervivencia.

Un mecanismo crucial para controlar los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos y, por lo tanto, la señalización de nucleótidos cíclicos es mediante la hidrólisis del enlace 3',5'-fosfodiéster por fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de enzimas ampliamente expresadas codificadas por 21 genes diferentes en seres humanos, donde cada gen codifica varias variantes de empalme (Beavo, J., Physiol. Rev. 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 174-179, Manallack, D.T. et al. J. Med. Chem. 2005, 48(10), 3449-3462).

Las familias de PDE difieren en su especificidad por el sustrato para los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a los inhibidores. Además, están localizados en diferentes lugares del organismo, entre las células de un órgano e incluso dentro de las células. Estas diferencias dan lugar a una implicación diferenciada de las familias de PDE en las diversas funciones fisiológicas.

La PDE10A es una PDE de sustrato dual codificada por un solo gen, según informaron en 1999 tres grupos de investigación separados (Fujishige K. et al., Eur J Biochem (1999) 266(3): 1118-1127, Soderling S.H., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., Gene (1999) 234(1): 109-117). La PDE10A es única entre los miembros de la familia multigénica en cuanto a su secuencia de aminoácidos (779 aa), patrón de expresión específico en tejidos, afinidad por cAMP y cGMP y efecto sobre la actividad de PDE por inhibidores específicos y generales.

La PDE10A tiene una de la distribución más restringida de cualquier familia de PDE, expresándose principalmente en el cerebro, en particular en el núcleo *accumbens* y el putamen caudado. Adicionalmente, el tálamo, el bulbo olfatorio, el hipocampo y el córtex frontal muestran niveles moderados de expresión de PDE10A. Se ha sugerido que todas estas áreas cerebrales intervienen en la fisiopatología de la esquizofrenia y la psicosis, lo que sugiere un papel central de la PDE10A en esta devastadora enfermedad mental. Fuera del sistema nervioso central, la expresión del transcrito de PDE10A también se observa en tejidos periféricos como la glándula tiroidea, la glándula pituitaria, las células pancreáticas secretoras de insulina y los testículos (Fujishige, K. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485). Por otra parte, la expresión de la proteína PDE10A se ha observado solo en los ganglios intestinales, los testículos y el esperma epididimario (Coskran T.M., et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54(11), 1205-1213).

En el cuerpo estriado, tanto el ARNm como la proteína se expresan únicamente en las neuronas de proyección espinosa media que contienen GABA (ácido γ -aminobutírico), lo que la convierte en una diana interesante para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., Brain Res. 2003, 985, 113-126). Las neuronas de proyección espinosa media del cuerpo estriado son el principal sitio de entrada y el primer sitio para la integración de información en el circuito de los ganglios basales del cerebro de mamíferos. Los ganglios basales son una serie de núcleos subcorticales interconectados que integran la entrada cortical generalizada con la señalización dopaminérgica para planificar y ejecutar patrones motores y cognitivos relevantes mientras suprimen patrones no deseados o irrelevantes (Graybiel, A.M. Curr. Biol. 2000, 10, R509-R511 (2000)).

La papaverina, un inhibidor de PDE10A relativamente específico, y los ratones con inactivación del gen *PDE10A* se han utilizado para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de PDE10A. La inhibición de esta enzima farmacológicamente o a través de la disrupción génica provoca una reducción de la actividad y una respuesta reducida a los estimulantes psicomotores. La inhibición también reduce la respuesta condicionada de evitación, una respuesta conductual que es pronóstica de la actividad antipsicótica clínica (Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 374-385).

Además, la inhibición de PDE10A tiene el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognitivos asociados a la esquizofrenia. De hecho, se ha demostrado que la papaverina atenúa las deficiencias en el aprendizaje discriminativo extradimensional inducido en ratas mediante tratamiento subcrónico con PCP, un paradigma animal de hipofunción del receptor NMDA (Rodefer, J. S. et al., Eur. J. Neuroscience 2005, 2, 1070-1076). Además, se ha observado una mayor interacción social en ratones con deficiencia de PDE10A2 (Sano, H.J., Neurochem. 2008, 105, 546-556).

Las enfermedades que se pueden tratar con inhibidores de PDE10A incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que se cree que están mediadas en parte por la disfunción de los ganglios basales, de otras partes del sistema nervioso central y de otros tejidos que expresan PDE10A. En particular, se pueden tratar enfermedades en las que la inhibición de PDE10A puede tener efectos terapéuticos.

5 Estas enfermedades incluyen, sin limitación, ciertos trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno delirante o trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo o trastorno de ansiedad generalizada, trastornos obsesivos/compulsivos, adicciones a fármacos, 10 trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson o síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva tales como enfermedad de Alzheimer o demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo tales como depresión o trastornos bipolares o enfermedades neuropsiquiátricas tales como psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) o trastornos atencionales relacionados.

15 Los compuestos de la presente invención también son adecuados para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados tales como la obesidad mediante la regulación del sistema de señalización de cAMP.

Los inhibidores de PDE10A también pueden ser útiles para prevenir que las neuronas experimenten apoptosis aumentando los niveles de cAMP y GMPc y, por lo tanto, pueden poseer propiedades antiinflamatorias. Los 20 trastornos neurodegenerativos tratables con inhibidores de PDE10A incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o lesión de la médula espinal.

El crecimiento de las células cancerosas es inhibido por cAMP y cGMP. Así, mediante el aumento de los niveles de 25 cAMP y cGMP, los inhibidores de PDE10A también se pueden usar para el tratamiento de diferentes tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas tales como carcinoma de células renales o cáncer de mama.

Los documentos W02010/117926, W02011/072694, US2007/155779 y Journal of Medicinal Chemistry, vol. 52, no. 16, páginas 5188-5196 describen varios derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina como inhibidores de PDE10 y su 30 uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A menos que se indique de otro modo, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y 35 alcance de los diversos términos usados para describir la presente invención.

Debe tenerse en cuenta que, tal como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas singulares «un», «una», «el» y «ella» incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo 40 contrario.

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término «uno o más» significa desde un sustituyente hasta el número más alto posible de sustitución, es decir, desde la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución de todos 45 los hidrógenos por sustituyentes.

El término «opcional» u «opcionalmente» denota que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede pero no tiene que ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los 50 que no.

El término «halógeno» se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, más específicamente a flúor, cloro y bromo.

El término «alquilo» denota un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de 55 carbono. En modos particulares de realización, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en modos más particulares de realización, de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.

El término «aromático» denota la idea convencional de aromaticidad según se define en la bibliografía, en particular en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, AD McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific 60 Publications, Oxford (1997).

El término «cicloalquilo» denota un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En modos particulares de realización, cicloalquilo denota un grupo hidrocarburo 65 monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. El término «bicíclico» significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o más átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo.

El término «alcoxi» designa un grupo de fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y *tert*-butoxi.

El término «haloalquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes, particularmente átomos de flúor. Ejemplos de haloalquilo incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluorometilo, -etilo o -propilo, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo o trifluorometilo. El término «perhaloalquilo» denota un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido sustituidos por átomos de halógeno iguales o diferentes.

El término «arilo» denota un sistema de anillo mono- o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de restos arilo incluyen fenilo y naftilo.

El término «amino» se refiere a un grupo monovalente que tiene un átomo de nitrógeno con dos átomos de hidrógeno (representados por -NH₂).

El término «oxo», cuando hace referencia a sustituyentes en un heterocicloalquilo, significa que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterocicloalquilo. De esta manera, el «oxo» puede reemplazar dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono, o puede estar simplemente unido a azufre, de modo que el azufre existe en forma oxidada, es decir, que lleva uno o dos oxígenos.

El término «heterocicloalquilo» denota un sistema monovalente de anillo mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 9 átomos en el anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los restantes átomos del anillo. En modos particulares de realización, el heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los restantes átomos del anillo. Ejemplos de heterocicloalquilo monocíclico saturado son aziridinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico saturado son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropiranilo.

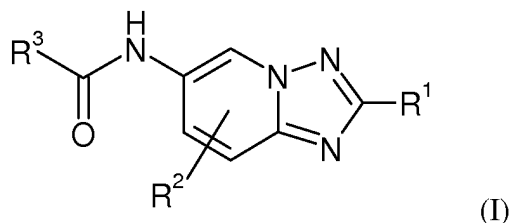
El término «heteroarilo» denota un sistema aromático monovalente de anillo mono- o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los restantes átomos del anillo. Ejemplos de restos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son sales de compuestos de fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a dichas sales. Los compuestos de fórmula (I) que comprenden un grupo ácido, tal como por ejemplo un grupo COOH, pueden formar además sales con bases. Ejemplos de dichas sales son sales alcalinas, alcalinotérreas y de amonio tales como, por ejemplo, sal de Na, K, Ca y trimetilamonio. La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» también se refiere a dichas sales. Las sales particulares son las obtenidas por la adición de un ácido.

El término «ésteres farmacéuticamente aceptables» abarca derivados de los compuestos de fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster. Ésteres de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, amino alquilo inferior, mono- o dialquilo inferior amino alquilo inferior, morfolino alquilo inferior, pirrolidino alquilo inferior, piperidino alquilo inferior, piperazino alquilo inferior, piperazino alquilo inferior alquilo inferior y aralquilo son ejemplos de ésteres adecuados. Ésteres particulares son ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término «ésteres farmacéuticamente aceptables» abarca además compuestos de fórmula (I) en los que grupos hidroxilo se han convertido en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto parental *in vivo*.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I)



5 en la que

10 R^1 es arilo, heteroarilo o NR^4R^5 , en el que dicho arilo y dicho heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_7 ;

15 R^3 es arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo y dicho heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_7 , hidroxilo, halógeno, $-C(O)-NR^6R^7$ y $-C(O)-O-R^8$;

20 R^4 y R^5 son independientemente alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

25 R^6 y R^7 son independientemente alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

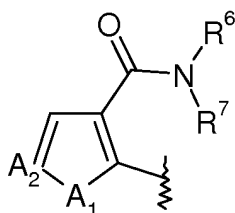
R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En un modo particular de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es fenilo, piridinilo, tiazolilo o NR^4R^5 , en la que R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3 , R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo o morfolinilo.

35 En otro modo particular de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es hidrógeno.

En aún otro modo de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es:



40 en la que:

A_1 es NR^9 ,

45 A_2 es NR^9 ,

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, ambos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

5 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 átomos de anillo, comprendiendo 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N y O, estando el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

10 R⁹ y R^{9'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

Otro modo particular de realización se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₈,

15 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman azetidino, pirrolidino y morfolino que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

20 R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃, preferentemente alquilo C₁-C₃,

R^{9'} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₃, preferentemente hidrógeno.

Los compuestos particulares de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

25 (2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

Ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

30 (2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

1-Metil-4-(morfolin-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

35 (2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

40 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

(2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

45 4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxamida

50 1-Metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(pirrolidin-1-carbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

55 (2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(azetidino-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

60 (2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

65 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

- (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 5 (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidín-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 10 3-[(2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 15 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 20 6-Ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirazin-2-carboxamida
- (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 25 (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(azetidín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 3-[(2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 30 4-Dietilamida 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 35 (2-Pirrolidín-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- (2-Pirrolidín-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 40 (2-Pirrolidín-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidín-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidín-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 45 4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidín-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-Dietilamida 3-[(2-pirrolidín-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 50 4-Dietilamida 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- [2-(3-Metoxi-pirrolidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 55 4-Etil-metil-amida 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-Ciclopropil-metil-amida 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 60 [2-(3-Metoxi-pirrolidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidín-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 65 [2-(3-Metoxi-pirrolidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(azetidín-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

Los compuestos aún más particulares de fórmula (I) son los seleccionados del grupo que consiste en:

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

1-Metil-4-(morfolín-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

(2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

(2-Morfolín-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidín-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

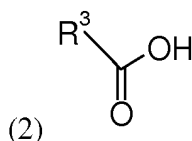
4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolín-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

(2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

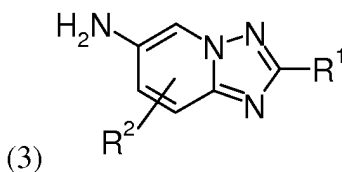
La invención se refiere, además, a un procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2)



con

b) un compuesto de fórmula (3)



en la que R^1 , R^2 , R^3 son como se han definido anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La reacción descrita anteriormente se puede llevar a cabo en las condiciones descritas en la descripción y en los ejemplos o en condiciones bien conocidas por expertos en la técnica.

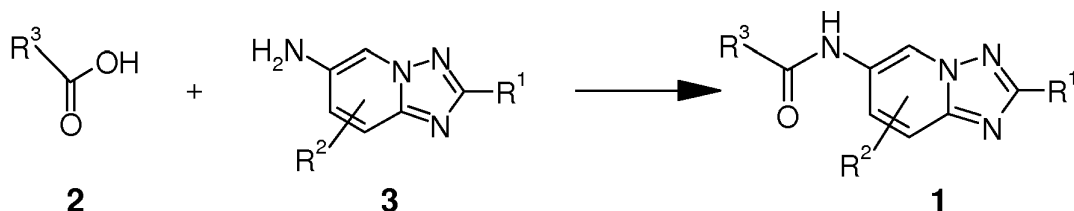
Los compuestos de fórmula (2) y (3) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica o como se describe a continuación o en analogía con los mismos.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente, cuando se preparan mediante un procedimiento como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar a partir de los bloques de construcción 2 y 3 de acuerdo con el esquema 1. La conversión, comúnmente conocida como acoplamiento de amida, se puede conseguir de varias maneras. En un procedimiento, el ácido 2 se activa con un reactivo de acoplamiento, tal como tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o anhídrido propilfosfónico, y se convierte por adición de la amina 3 en el producto deseado, 1. En otro procedimiento, el ácido 2 se activa por transformación en un cloruro de

ácido, por ejemplo, por reacción con cloruro de tionilo. El cloruro de ácido se convierte después por adición de la amina **3** en el producto deseado, **1**. Normalmente se añade una base, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA), para unirse al HCl liberado.

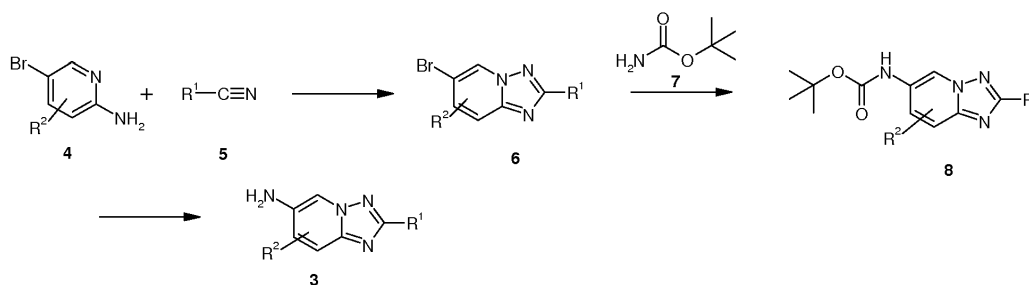
5 **Esquema 1**



10 Los compuestos de fórmula 3 se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2: Se hace reaccionar una 2-aminopiridina **4** adecuadamente sustituida con un nitrilo sustituido adecuadamente **5**, 1,10-fenantrolina monohidrato y bromuro de cobre(I) para formar el compuesto **6**. El compuesto **6** se hace reaccionar luego con un compuesto **7**, tal como un carbamato de *tert*-butilo, para dar el compuesto **8**. El compuesto **8** se convierte entonces en la amina **3** mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los compuestos **4**, **5** y **7** están comercialmente disponibles, o se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

15

Esquema 2



20 Etapa 1: Monohidrato de 1,10-fenantrolina, bromuro de cobre(I)

Etapa 2: Carbonato de cesio, tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, dioxano

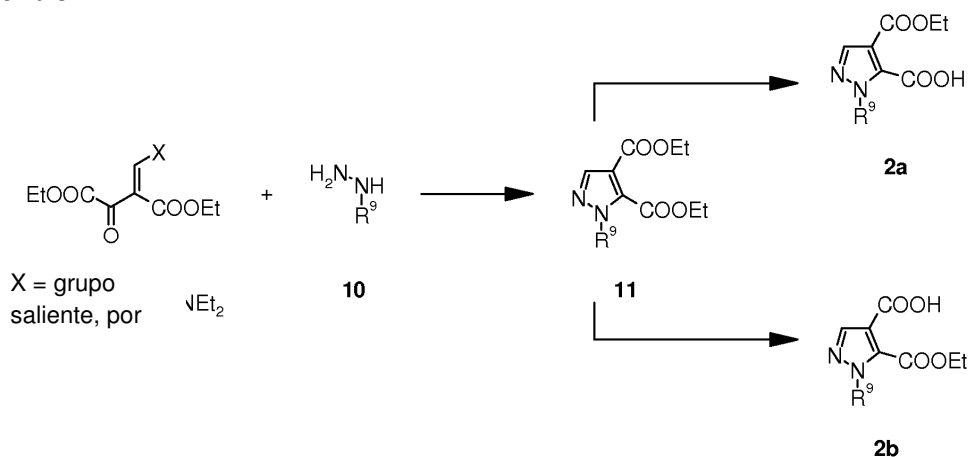
Etapa 3: Ácido clorhídrico (5 M) en éter dietílico

25

Los compuestos de fórmula **2**, siendo R^3 un derivado de ácido pirazolil-carboxílico, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3: El compuesto **9** se hace reaccionar con una hidrazina **10**, o una sal de la misma, para dar un pirazol **11** (similar al procedimiento de A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Rečnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik J. Heterocyclic Chem. 2003, 40(3), 487-498). La monosaponificación selectiva del diéster **11** produce, dependiendo de las condiciones de reacción, el compuesto **2a** o su isómero, compuesto **2b**.

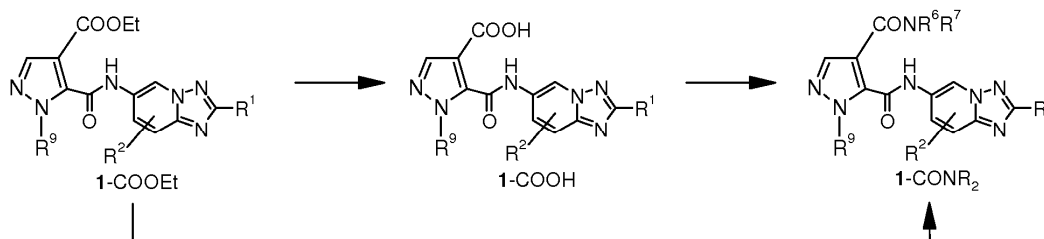
30

Esquema 3



Los compuestos de fórmula 1, siendo R^3 un anillo heteroaromático sustituido con alcóxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, se pueden transformar, además, de acuerdo con el esquema 4. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general 1-COOEt se pueden saponificar por procedimientos adecuados, por ejemplo, por reacción con LiOH, para dar 1-COOH. Tras la activación con un reactivo adecuado tal como TBTU, el 1-COOH se puede convertir con una amina primaria o secundaria en 1-CONR₂. De forma alternativa, 1-COOEt se puede convertir directamente en 1-CONR₂, por ejemplo, mediante reacción con una amina tal como metilamina.

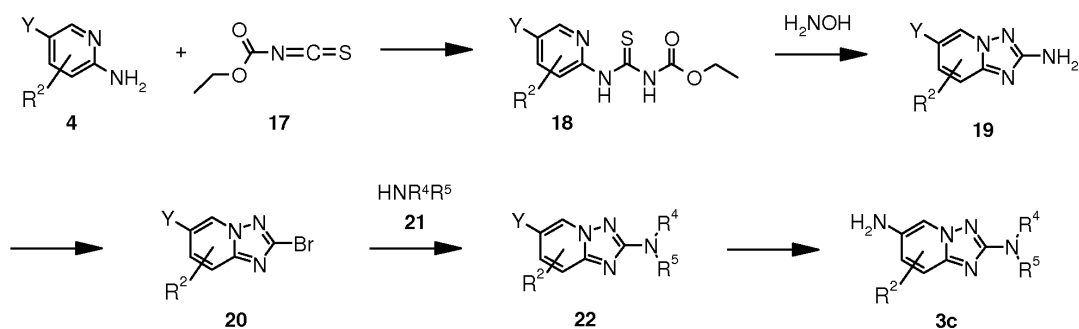
10 Esquema 4



De forma alternativa, se pueden preparar los compuestos de fórmula 3, siendo R^1 igual a NR^4R^5 , de acuerdo con el esquema 5: Una 2-aminopiridina adecuadamente sustituida **4** se hace reaccionar con isotiocianato de etoxicarbonilo **17** para formar la tiourea **18**, que se puede ciclar usando hidroxilamina y una base adecuada como diisopropiletilamina para dar un compuesto de fórmula **19**. Esto se puede convertir mediante procedimientos bien conocidos en la técnica en el compuesto **22** y, además, en la amina deseada de fórmula **3c**. Por ejemplo, los compuestos de fórmula **19** se pueden tratar con un nitrito tal como nitrito de sodio o nitrito de alquilo tal como nitrito de *tert*-butilo y un bromuro tal como bromuro de cobre(II) o bromuro de benciltrietilamonio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o bromoformo para formar bromuro **20**. El bromuro **20** se puede entonces hacer reaccionar con una amina de fórmula **21** en un disolvente adecuado tal como THF o etanol. Se puede añadir a la reacción una base, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA).

La 2-amino-5-bromopirimidina, el etoxicarbonil-isotiocianato y la hidroxilamina están disponibles comercialmente; las aminas **21** están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Esquema 5



Todas las reacciones se realizan típicamente en un disolvente adecuado y bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

5 Las sales correspondientes con ácidos se pueden obtener por procedimientos estándar conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos se pueden aislar normalmente mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo mediante tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un procedimiento posible para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M es un catión de amonio o metal y n es el número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla etanol-agua, mezcla tetrahidrofurano-agua) y la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

15 La conversión de los compuestos de fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento de un grupo carboxilo adecuado presente en la molécula con un alcohol adecuado utilizando, por ejemplo, un reactivo de condensación tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-diclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), o mediante reacción directa con un alcohol adecuado en condiciones ácidas, como por ejemplo en presencia de un ácido mineral fuerte como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Los compuestos que tienen un grupo hidroxilo se pueden convertir en ésteres con ácidos adecuados por procedimientos análogos.

25 En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula (I), así como todos los productos intermedios, se pueden preparar de acuerdo con procedimientos análogos o de acuerdo con los procedimientos expuestos anteriormente. Los materiales de partida están comercialmente disponibles, son conocidos en la técnica o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica o en analogía con los mismos.

30 Como se ha descrito anteriormente, se ha descubierto que los compuestos novedosos de la presente invención inhiben la actividad de PDE10A. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están moduladas por los inhibidores de PDE10A. Estas enfermedades incluyen, sin limitación, ciertos trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastorno delirante o trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo o trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson o síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva tales como enfermedad de Alzheimer o demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo tales como depresión o trastornos bipolares o enfermedades neuropsiquiátricas tales como psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) o trastornos atencionales relacionados. Otros trastornos son diabetes y trastornos relacionados, tales como diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o lesión de médula espinal, tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas tales como carcinoma de células renales o cáncer de mama.

45 Por lo tanto, la invención se refiere también a compuestos como los descritos anteriormente para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

50 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha descrito anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte.

En otro modo de realización, la invención se refiere a un compuesto como el descrito anteriormente para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos

asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

En aún otro modo de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

La invención se refiere también a un compuesto como el descrito anteriormente para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

También se describe un compuesto como se ha descrito anteriormente, cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento como el descrito anteriormente.

También se describe un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama, en el que el procedimiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como el descrito anteriormente.

La prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia es una indicación particular. Una indicación aún más particular es la prevención y/o el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia.

La invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte.

Como se ha descrito anteriormente, se ha descubierto que los compuestos novedosos de la presente invención inhiben la actividad de PDE10A. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

En aún otro modo de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

La invención se refiere también a un compuesto como el descrito anteriormente para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como una mezcla enantiomérica, una mezcla de estereoisómeros o como compuestos ópticamente puros. Los compuestos de fórmula (I) incluyen todos los diastereómeros, tautómeros, racematos y mezclas de los mismos.

Compuestos particulares de fórmula (I) se describen en los ejemplos como compuestos individuales así como sales farmacéuticamente aceptables así como ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes que se encuentran en los ejemplos específicos descritos a continuación, constituyen individualmente modos particulares de realización de la presente invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

Otro modo de realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular mezclándolos a temperatura ambiente, al pH apropiado y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera en consonancia con la buena práctica médica. Los factores que se deben considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que vaya a tratarse, el mamífero particular que se tratará, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos. La «cantidad eficaz» del compuesto que se va a administrar se registrará por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir PDE10 y para controlar la ruta de señalización de cAMP. Por ejemplo, dicha cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales o para el mamífero en su conjunto.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, de forma alteranativa de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto utilizado de 0,3 a 15 mg/kg/día. En otro modo de realización, las formas de dosificación unitarias orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 25 a 100 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo la administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, administración

intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos.

10 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

25 Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg del compuesto de la invención compuesto con aproximadamente 90-30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5-40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y aproximadamente 1-10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo se mezclan primero y luego se mezclan con una solución del PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir para obtener una forma de comprimido usando equipo convencional. Un ejemplo de una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo, 5-400 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo, un tampón fosfato, añadiendo un tonificador, por ejemplo una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 micrones, para eliminar impurezas y contaminantes.

35 Un modo de realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un modo de realización adicional incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 El siguiente ensayo se llevó a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La actividad PDE10 de los compuestos de la presente invención se determinó usando un procedimiento basado en el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) similar al descrito previamente (Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707).

45 El ensayo de longitud completa de PDE10A humano se realizó en placas de microtitulación de 96 pocillos. La mezcla de reacción de 50 µl contenía HEPES 20 mM a pH 7,5 / MgCl₂ 10 mM / 0,05 mg/ml de BSA (Sigma, cat. n.º A-7906), cGMP 50 nM (Sigma, cat. n.º G6129) y [³H]-cGMP 50 nM (GE Healthcare, cat. n.º TRK392 S.A. 13,2 Ci/mmol), 3,75 ng/pocillo de enzima PDE10A (Enzo Life Science, Lausana, Suiza, cat. n.º SE-534) con o sin un compuesto experimental específico. Se usó un intervalo de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos para calcular la concentración de inhibidor, dando como resultado un 50 % del efecto (por ejemplo, CI₅₀, la concentración del competidor que inhibe la actividad de PDE10A en un 50 %). Se sometió a prueba la actividad inespecífica sin la enzima. La reacción se inició mediante la adición de la solución de sustrato (cGMP y [³H]-cGMP) y se dejó progresar durante 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó añadiendo 25 µl de perlas de centelleo YSi-SPA (GE Healthcare, cat. n.º RPNQ0150) en solución de sulfato de zinc 18 mM (reactivo de parada). Después de 1 h en agitación, la placa se centrifugó durante un minuto a 170 g para permitir que las perlas se asentarán. Posteriormente, se midieron los recuentos radiactivos en un lector de placas de centelleo Topcount de Perkin Elmer.

55 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tienen un valor de CI₅₀ por debajo de 10 µM, más específicamente por debajo de 5 µM, aún más específicamente por debajo de 1 µM. La siguiente tabla muestra datos para algunos ejemplos.

Ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de PDE10A [nM]	Ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de PDE10A [nM]
1	47,3	23	25,0
2	1,2	24	5,3
3	0,6	25	17
4	7,9	26	21,8

5	2,5	27	3,3
6	1,5	28	3,3
7	2,2	29	9,9
8	0,9	30	19,1
9	13,2	31	2,3
10	43,6	32	2,5
11	6,7	33	0,8
12	17,9	34	1,2
13	15,4	35	1,0
14	63,8	36	1,9
15	23,1	37	3,5
16	30,8	38	29,4
17	26,5	39	23,1
18	7,2	40	17,0
19	36,0	41	3,5
20	8,2	42	7,5
21	28,6	43	4,9
22	33,5		

Se realizó una prueba de Ames como una versión reducida de la prueba estándar de preincubación de Ames y adaptada del procedimiento descrito por Kado et al. con algunas modificaciones, por ejemplo, Maron. D.M. y B.N. Ames (1983). Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. Mutation Research, 113, 173 – 215. N.Y. Kado, D. Langley and E. Eisenstadt A simple modification of the Salmonella liquid-incubation assay. Increased sensitivity for detecting mutagens in human urine, Mutat Res 121 (1983) 25-32.

5

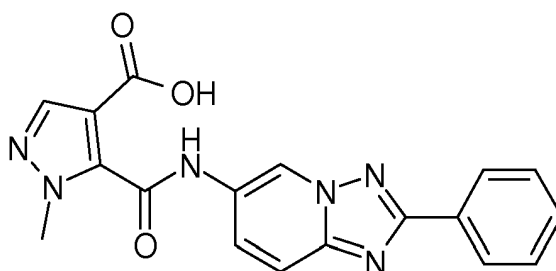
Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo, no se pretende que limiten su alcance de ninguna manera.

10 EJEMPLOS

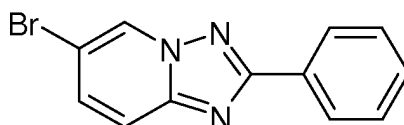
Ejemplo 1

Ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico

15



a) 6-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



20

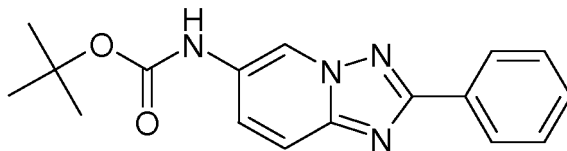
Se colocó una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (2 g, 11,6 mmol), benzonitrilo (26,2 g, 26,1 ml, 254 mmol), 1,10-fenantrolina monohidrato (115 mg, 578 μ mol) y bromuro de cobre(I) (82,9 mg, 578 μ mol) en un matraz de 100 ml de 2 bocas. La mezcla se calentó a 135 °C mientras se burbujeaba aire a través de la mezcla durante 2 días. Se añadió otra porción de bromuro de cobre(I) (82,9 mg, 578 μ mol) y de 1,10-fenantrolina monohidrato (115 mg, 578 μ mol), y se continuó burbujeando y calentando durante 8 horas más. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía flash en una columna de gel de sílice de 20 g usando heptano/acetato de etilo a un 10-50 % como

25

eluyente y la evaporación de los disolventes dio 6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,19 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Mp: 146 °C. EM: m/z = 274/276 (M+H⁺).

b) Éster *tert*-butílico del ácido 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico

5

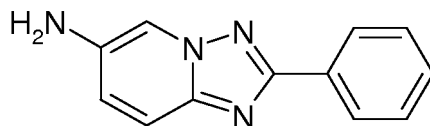


Una mezcla de 6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,19 g, 4,34 mmol), carbamato de *tert*-butilo (610 mg, 5,21 mmol) y carbonato de cesio (1,98 g, 6,08 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se purgó con argón. A continuación, se añadió tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (239 mg, 260 μmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (301 mg, 521 μmol) y se repitió la purga. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 18 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el sólido se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice de 50 g usando heptano/acetato de etilo a un 10-50 % como eluyente. La evaporación final dio el éster *tert*-butílico del ácido 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico (1,09 g, 81 %) como un sólido amarillo. Mp: 204 °C. EM: m/z = 311,3 (M+H⁺).

10

15

c) 2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amina

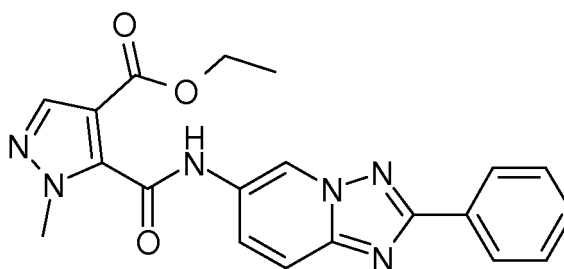


20

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico (1,04 g, 3,35 mmol) y ácido clorhídrico (5 M en éter dietílico, 20 ml, 100 mmol) se agitó durante 18 horas a 25 °C. El disolvente se evaporó, el residuo amarillo se basificó usando una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad dando 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amina (715 mg, cuant.) como un sólido amarillo. Mp: 201 °C. EM: m/z = 210,9 (M+H⁺).

25

d) Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



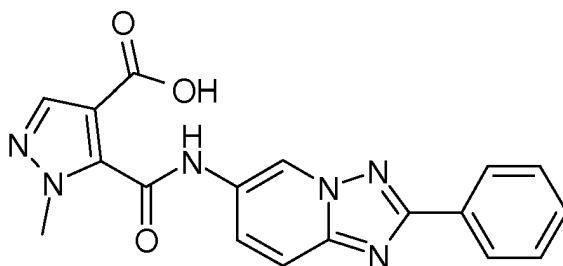
30

Una mezcla de 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amina (300 mg, 1,43 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (339 mg, 1,71 mmol), anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo a un 50 % (2,27 g, 2,1 ml, 3,57 mmol) y diisopropiletilamina (553 mg, 748 μl, 4,28 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 días. La mezcla se evaporó y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (483 mg, 87 %) en forma de un sólido marrón. Mp: 251 °C-254 °C. EM: m/z = 391,1 (M+H⁺).

35

40

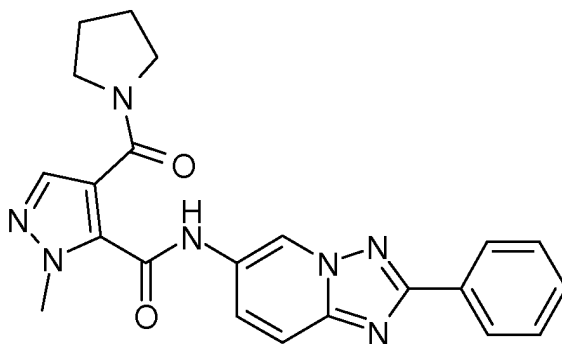
e) Ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



5 Una mezcla de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (480 mg, 1,23 mmol) e hidróxido de litio hidrato (155 mg, 3,69 mmol) en metanol (10 ml) y agua (3,0 ml) se agitó durante 18 horas a 25 °C. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua y la solución se acidificó con ácido clorhídrico hasta pH = 0, se recogió el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío, obteniéndose ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (435 mg, 98 %) como un sólido de color marrón claro. Mp: 259 °C. EM: m/z = 361,2 (M-H⁺).

10 Ejemplo 2

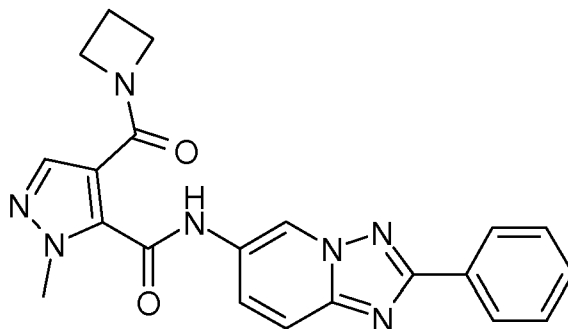
(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico



15 Una mezcla de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (112 mg, 309 μmol), pirrolidina (220 mg, 256 μl, 3,09 mmol), anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo a un 50 % (492 mg, 455 μl, 773 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 mg, 158 μl, 927 μmol) en tetrahidrofurano (7,00 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, dando
20 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico (45 mg, 35 %) en forma de un sólido marrón. Mp: 210 °C. EM: m/z = 416,1 (M+H⁺).

25 Ejemplo 3

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

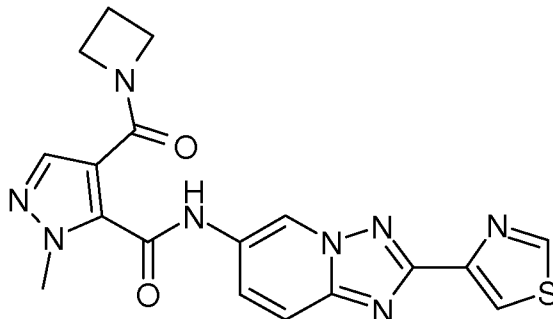


30 Usando azetidina, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (70 mg, 63,2 %). Mp: 235 °C-236 °C. EM: m/z = 402,1 (M+H⁺). Prueba de Ames negativa.

Ejemplo 4

4-(Azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(tiazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

5



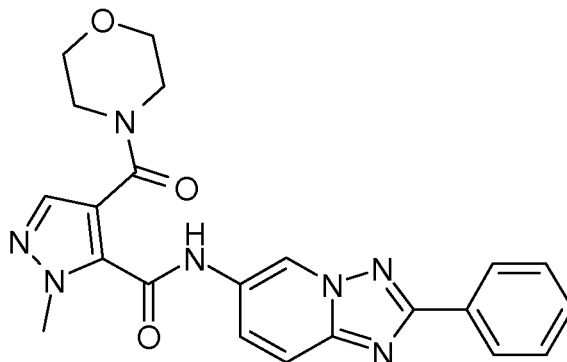
Usando azetidina y ácido 1-metil-5-(2-(tiazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido de color marrón claro (25 mg, 18 %). EM: $m/z = 409,2$ ($M+H^+$).

10

Ejemplo 5

1-Metil-4-(morfolin-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

15



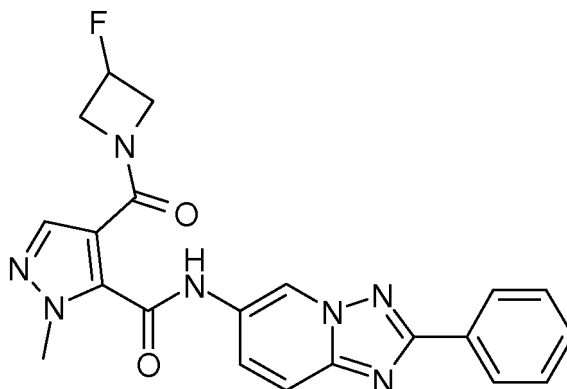
Usando morfolina, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido marrón (106 mg, 80 %). Mp: 183 °C-185 °C. EM: $m/z = 432,5$ ($M+H^+$). Prueba de Ames negativa.

20

Ejemplo 6

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

25

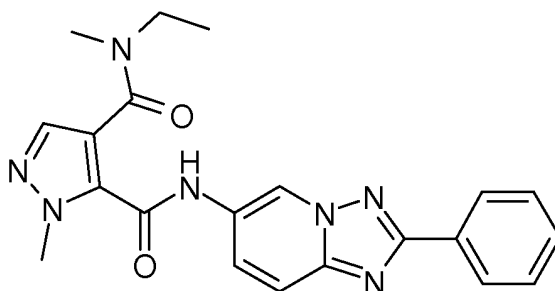


Usando 3-fluoroazetidina, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (83 mg, 64 %). Mp: 243 °C. EM: m/z = 420,0 (M+H⁺).

Ejemplo 7

5

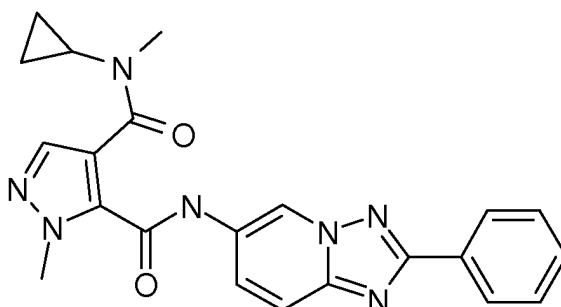
4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



10 Usando etil-metil-amina, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido amarillo claro (63 mg, 57 %). EM: m/z = 404,1 (M+H⁺).

Ejemplo 8

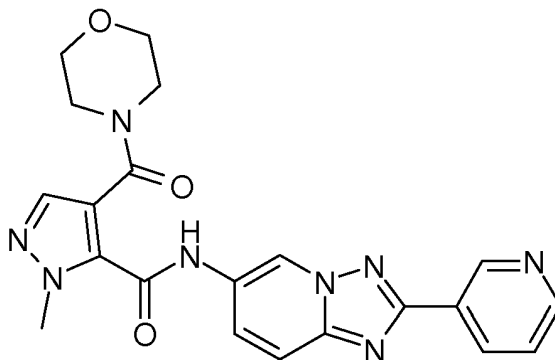
15 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



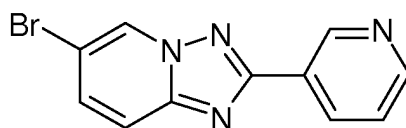
20 Usando ciclopropil-metil-amina, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido amarillo claro (63 mg, 57 %). Mp: 106 °C. EM: m/z = 416,1 (M+H⁺).

Ejemplo 9

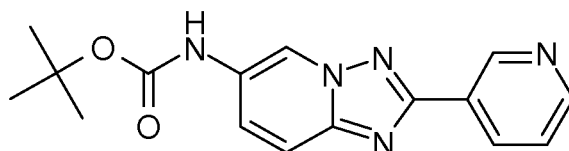
25 (2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico



a) 6-Bromo-2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

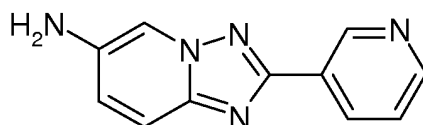


5 Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (2 g, 11,6 mmol), nicotinonitrilo (24,1 g, 231 mmol), 1,10-fenantrolina monohidrato (115 mg, 578 μ mol) y bromuro de cobre(I) (82,9 mg, 578 μ mol) se colocó en un matraz de 2 bocas de 100 ml y se calentó a 135 °C. Se continuó calentando mientras se burbujeaba aire a través de la mezcla durante 1,5 días. El nicotinonitrilo en exceso se separó por destilación a presión reducida y el residuo negro se purificó por cromatografía (columna de 70 g de gel de sílice usando heptano/acetato de etilo a un 10-100 % como eluyente). La evaporación final de los disolventes proporcionó 6-bromo-2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,66 g, 52 %) en forma de sólido amarillo. Mp: 176 °C. EM: $m/z = 275/277$ ($M+H^+$).

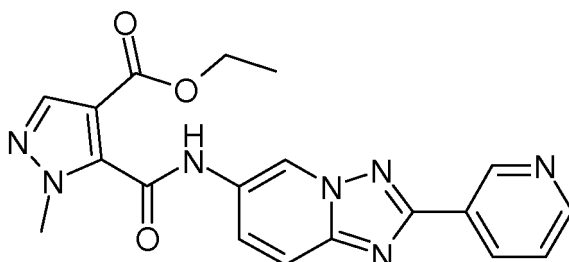
b) Éster *terc*-butílico del ácido 2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico

15 Una mezcla de 6-bromo-2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,65 g, 6,00 mmol), carbamato de *terc*-butilo (843 mg, 7,2 mmol) y carbonato de cesio (2,74 g, 8,4 mmol) en 1,4-dioxano (37,8 ml) se purgó con argón. A continuación, se añadió tris(dibencilidena)paladio(0) (330 mg, 360 μ mol) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (416 mg, 720 μ mol) y se repitió la purga. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 18 horas bajo atmósfera de argón. Después de evaporación a sequedad a presión reducida, el material bruto se purificó por cromatografía flash (columna de 50 g de gel de sílice usando heptano/acetato de etilo a un 20-100 % como eluyente). La evaporación final de los disolventes dio éster *terc*-butílico del ácido 2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico (1,35 g, 72,5 %) como un sólido amarillo. Mp: 296 °C. EM: $m/z = 312,3$ ($M+H^+$).

c) 2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina

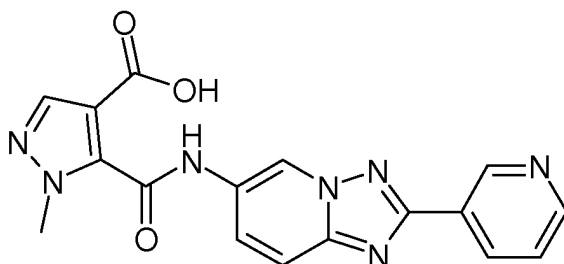


30 Una mezcla de 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de *terc*-butilo (1,34 g, 4,3 mmol), diclorometano (10 ml) y ácido clorhídrico (5 M en éter dietílico, 36,0 g, 30 ml, 987 mmol) durante 18 horas a 25 °C. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se trató con una solución de hidróxido sódico (2 M en agua). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando 2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amina (482 mg, 53 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Mp: 230 °C. EM: $m/z = 212,1$ ($M+H^+$).

d) Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

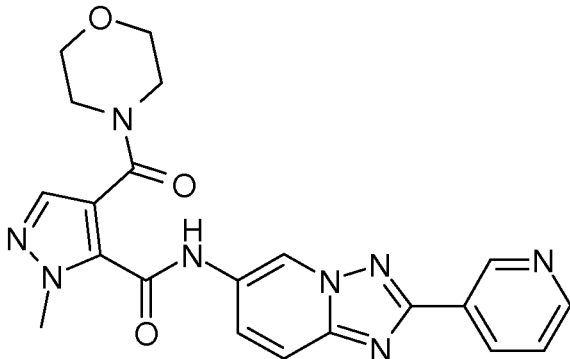
Una mezcla de 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina (480 mg, 2,27 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (495 mg, 2,5 mmol), anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo al 50 % (3,62 g, 3,35 ml, 5,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 g, 1,55 ml, 9,09 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 18 horas a 70 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se trituró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, dando el éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (825 mg, 93 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Mp: 217 °C. EM: m/z = 392,1 (M+H⁺).

e) Ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Una mezcla de 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (810 mg, 2,07 mmol) e hidróxido de litio hidrato (434 mg, 10,3 mmol) en metanol (30 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 18 horas a 25 °C. La mezcla se ajustó a pH = 7 usando ácido clorhídrico (2 M, 5,15 ml) y después se evaporó a sequedad a presión reducida. El ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,38 g) como un sólido de color marrón claro se utilizó sin purificación adicional. EM: m/z = 364,1 (M+H⁺).

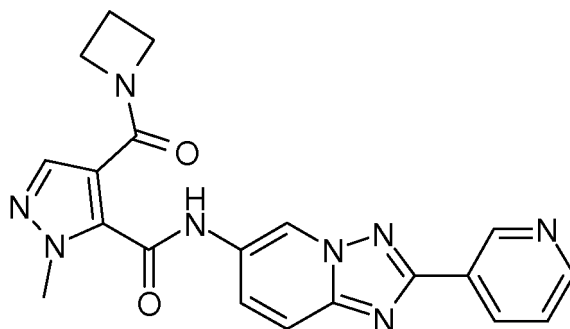
f) (2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Usando morfolina y ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (53 mg, 32 %). Mp: 229 °C. EM: m/z = 433,3 (M+H⁺).

Ejemplo 10

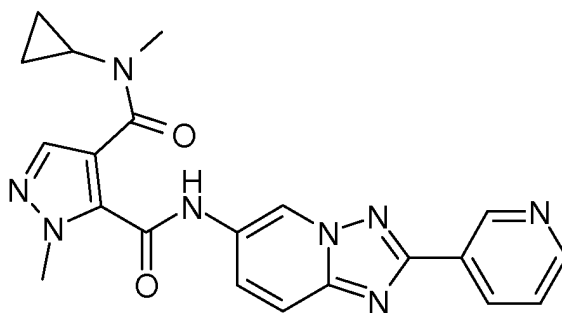
4-(Azetidin-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



5 Usando azetidina y ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (75 mg, 48 %). Mp: 272 °C. EM: m/z = 403,2 (M+H⁺).

Ejemplo 11

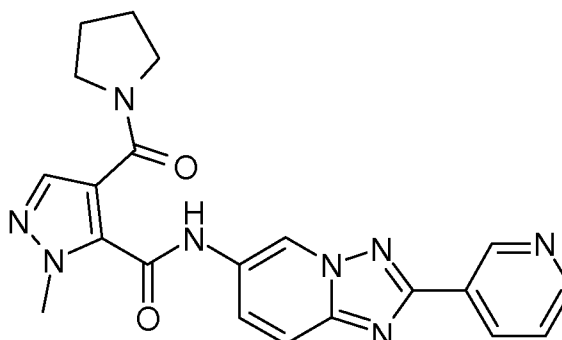
10 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxamida



15 Usando ciclopropil-metil-amina y ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (71 mg, 44 %). Mp: 237 °C. EM: m/z = 417,3 (M+H⁺). Prueba de Ames negativa.

Ejemplo 12

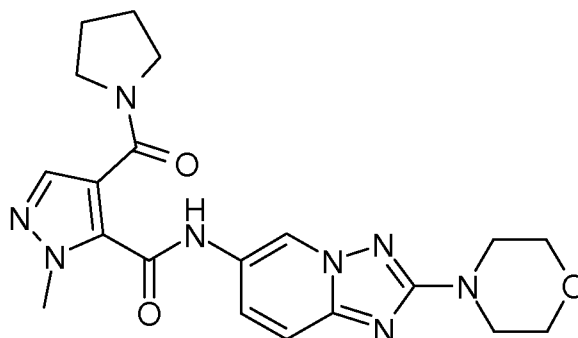
20 1-Metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(pirrolidin-1-carbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



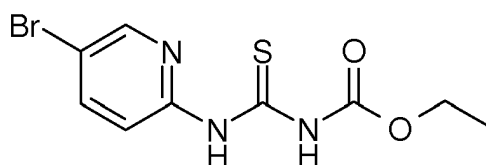
25 Usando pirrolidina y ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (53 mg, 33 %). Mp: 251 °C. EM: m/z = 417,3 (M+H⁺).

Ejemplo 13

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

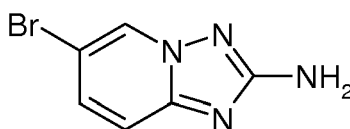


5 a) 1-Etoxicarbonil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-tiourea



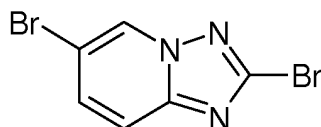
10 Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (14,7 g, 85,0 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (11,1 g, 10,0 ml, 85,0 mmol) en dioxano (300 ml) se agitó durante 18 horas a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo sólido amarillo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. Sólido amarillo claro (26,2 g, cuantit.). Mp: 159 °C-161 °C. EM: m/z = 304,0/305,9 (M+H⁺).

15 b) 6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina



20 Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (40,0 g, 575 mmol) y N-etildiisopropilamina (44,6 g, 60,3 ml, 345 mmol) en etanol (734 ml) se agitó durante algunos minutos a 25 °C; después, la mezcla se añadió a 1-etoxicarbonil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-tiourea (35 g, 115 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 día. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido blanco se trató con 400 ml de agua. La suspensión se agitó durante 1 hora, el sólido se separó por filtración, se lavó con agua 3 veces y se secó a presión reducida, dando 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina (21 g, 85 %) en forma de sólido blanco. Mp: 185 °C. EM: m/z = 213,0/215,1 (M+H⁺).

25 c) 2,6-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



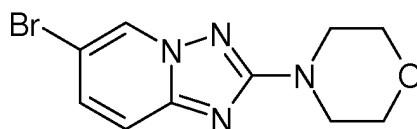
30 Una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina (20,86 g, 97,9 mmol), nitrito de sodio (67,6 g, 979 mmol) y bromuro de benciltriethylamonio (53,3 g, 196 mmol) en bromoformo (1,47 kg, 508 ml, 5,81 mol) se agitó durante 30 minutos a 25 °C. A continuación, se añadió ácido dicloroacético (25,3 g, 16,2 ml, 196 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C bajo exclusión de luz. Se añadieron 600 ml de agua a la mezcla y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano, se filtró sobre dicalita y el filtrado se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se

35

evaporaron a sequedad a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía flash en 2 porciones sobre 2 columnas de 70 g de sílice usando diclorometano/metanol al 5 % como eluyente, dando 2,6-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (7 g, 26 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Mp: 201 °C. EM: m/z = 277,7/279,9 (M+H⁺).

5

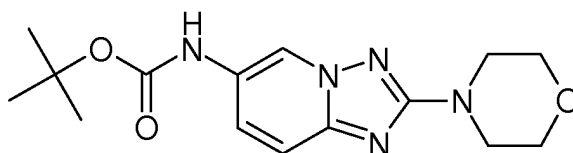
d) 6-Bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



10 Una mezcla de 2,6-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 3,61 mmol) y morfolina (10 g, 10 ml, 115 mmol) se calentó a reflujo durante 4 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. La cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, heptano/acetato de etilo al 30-100 %) dio 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (672 mg, 66 %) en forma de un sólido amarillo claro. Mp: 136 °C. EM: m/z = 283,0/285,0 (M+H⁺).

15

b) Éster *terc*-butílico del ácido 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico

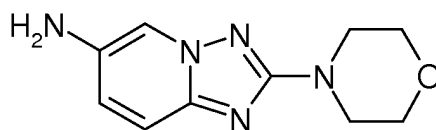


20 Una mezcla de 4-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina (200 mg, 706 μmol), carbamato de *terc*-butilo (99,3 mg, 848 μmol) y carbonato de cesio (322 mg, 989 μmol) se purgó varias veces con argón, después se añadieron tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (12,9 mg, 14,1 μmol) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (16,3 mg, 28,3 μmol) y la mezcla se purgó de nuevo con argón; a continuación, el recipiente se tapó. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. La purificación final mediante cromatografía flash (columna de 20 g de gel de sílice usando heptano/acetato de etilo a un 70-100 % como eluyente) dio éster *terc*-butílico del ácido 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico (46 mg, 20,4 %) en forma de un sólido amarillo. Mp: 166 °C. EM: m/z = 320,0 (M+H⁺).

25

30

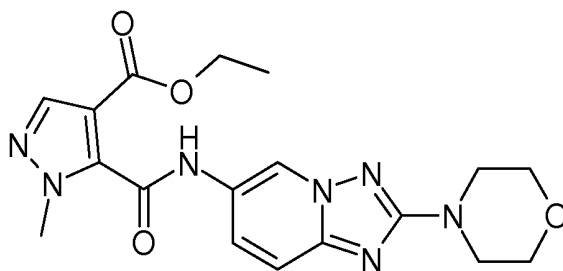
f) 2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina



35 Una mezcla de 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de *terc*-butilo (363 mg, 1,14 mmol) y ácido clorhídrico (5 M en éter dietílico, 24,0 g, 20 ml, 100 mmol) se agitó durante 5 horas a 25 °C y luego el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo amarillo claro se alcalinizó usando una solución de hidróxido sódico (2 M en agua). La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amina (227 mg, 91 %) en forma de sólido gris. Mp: 165 °C. EM: m/z = 220,1 (M+H⁺).

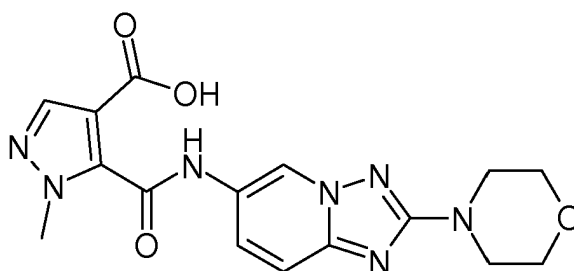
40

g) Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



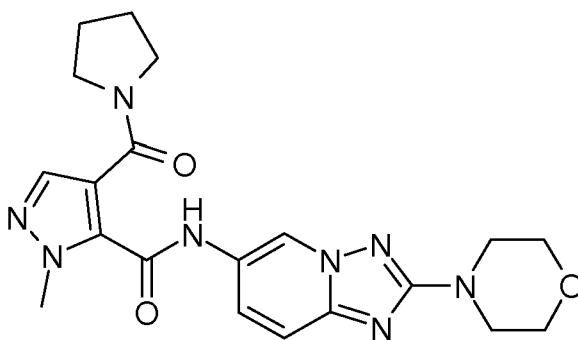
5 Una mezcla de 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-amina (225 mg, 1,03 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (224 mg, 1,13 mmol), anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo a un 50 % (1,63 g, 1,51 ml, 2,57 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (398 mg, 524 μ l, 3,08 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, proporcionando el éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (292 mg, 71 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Mp: 233,5 °C. EM: m/z = 400,1 (M+H⁺).

h) Ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



15 Una mezcla de éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (282 mg, 0,71 mmol) e hidróxido de litio hidrato (88,9 mg, 2,12 mmol) en metanol (10 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 18 horas a 55 °C. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se trató con agua (5 ml) y ácido clorhídrico (1 M en agua, 2,12 ml). El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida, proporcionando ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (187 mg, 71 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Mp: 294 °C. EM: m/z = 372,0 (M+H⁺).

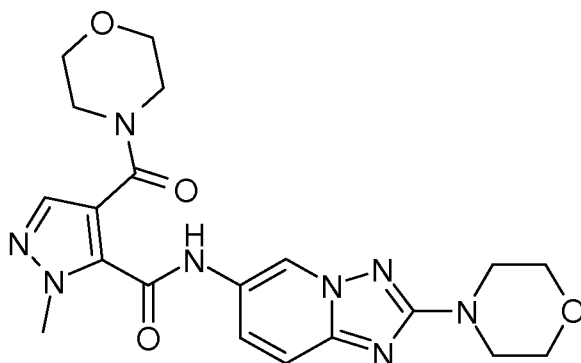
25 i) (2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



30 Usando pirrolidina y ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido marrón (110 mg, 64 %). EM: m/z = 425 (M+H⁺).

Ejemplo 14

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico



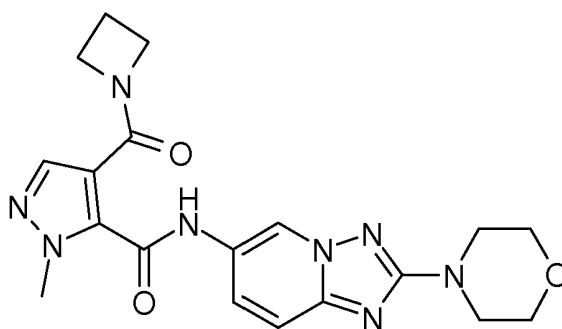
5

Usando morfolina y ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (130 mg, 65 %). EM: $m/z = 441$ ($M+H^+$).

10

Ejemplo 15

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(azetidín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico



15

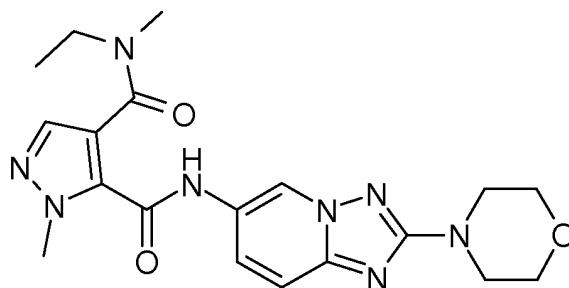
Usando azetidina y ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido amarillo claro (99 mg, 53 %). EM: $m/z = 411$ ($M+H^+$). Prueba de Ames negativa.

20

Ejemplo 16

4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

25

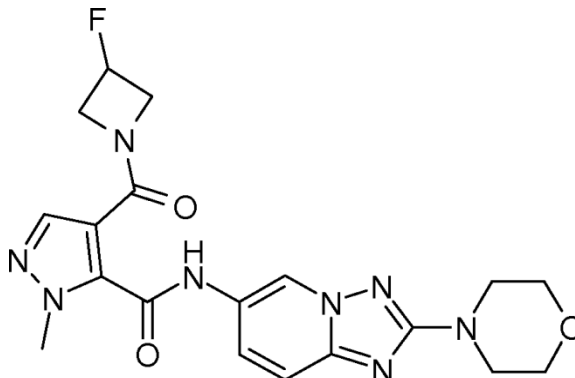


30

Usando etil-metil-amina y ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (100 mg, 53 %). EM: $m/z = 413$ ($M+H^+$).

Ejemplo 17

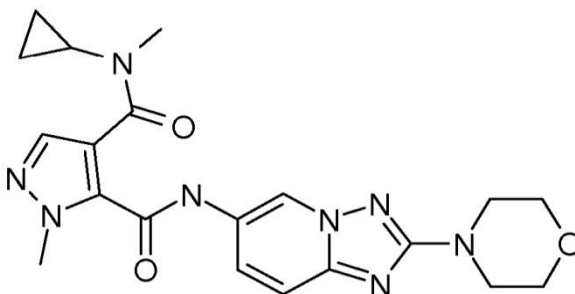
5 (2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



10 Usando 3-fluoro-azetidina y ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (150 mg, 76 %). EM: m/z = 429 (M+H⁺).

Ejemplo 18

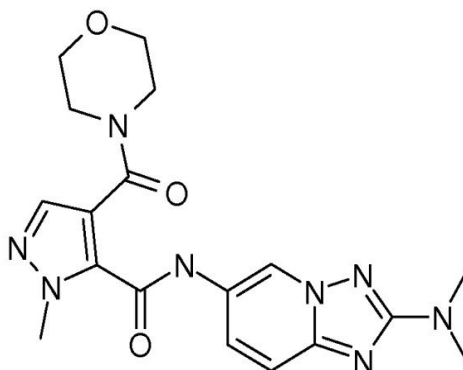
15 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



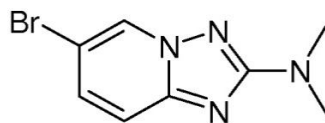
20 Usando ciclopropil-metil-amina y ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (114 mg, 100 %). Mp: 172 °C. EM: m/z = 425,0 (M+H⁺).

Ejemplo 19

25 (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

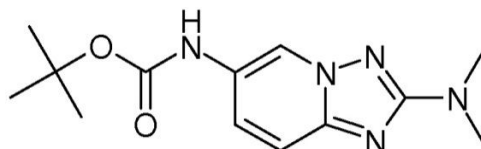


30 a) (6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dimetil-amina



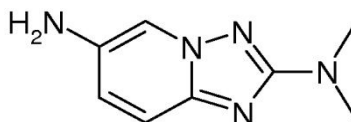
5 Usando dimetilamina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sólido blanco (0,65 g, 75 %). EM: $m/z = 242$ ($M+H^+$).

b) Éster *tert*-butilico del ácido 2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico



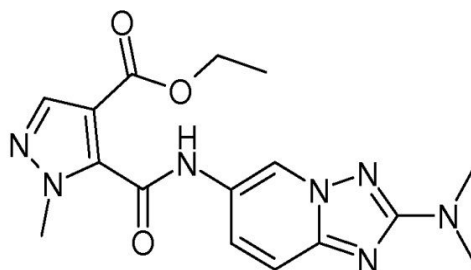
10 Usando (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dimetil-amina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del éster *tert*-butilico del ácido 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico. Sólido amarillo rojizo (250 mg, 33 %). EM: $m/z = 278$ ($M+H^+$).

15 c) N^{*2*}, N^{*2*} -Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,6-diamina



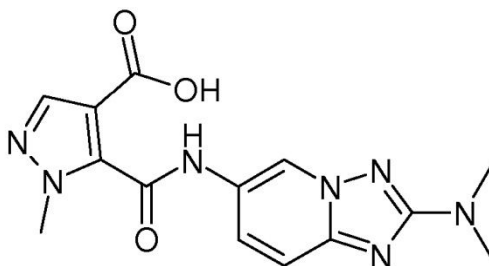
20 Usando éster *tert*-butilico del ácido (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbámico, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amina. Sólido blanco (64 mg, 83 %). EM: $m/z = 178$ ($M+H^+$).

d) Éster etílico del ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



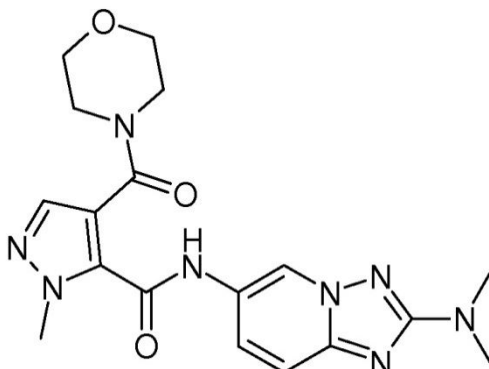
25 Usando N^{*2*}, N^{*2*} -dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,6-diamina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanco (64 mg, 48 %). Mp: 194 °C. EM: $m/z = 358$ ($M+H^+$).

30 e) Ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



35 Usando éster etílico del ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Sólido marrón (41 mg, 70 %). EM: $m/z = 330$ ($M+H^+$).

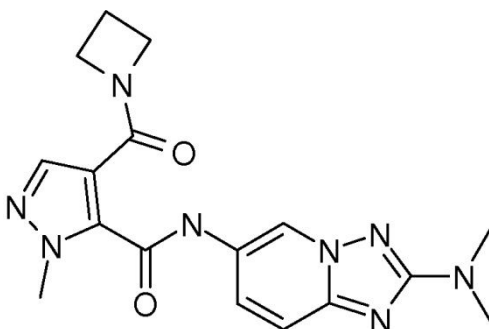
f) (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



5 Usando morfolina y ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (117 mg, 58 %). EM: $m/z = 399$ ($M+H^+$). Prueba de Ames negativa.

10 **Ejemplo 20**

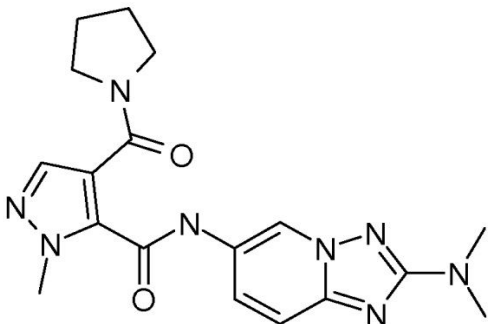
(2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



15 Usando azetidina y ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido marrón (93 mg, 42 %). EM: $m/z = 369$ ($M+H^+$). Prueba de Ames negativa.

20 **Ejemplo 21**

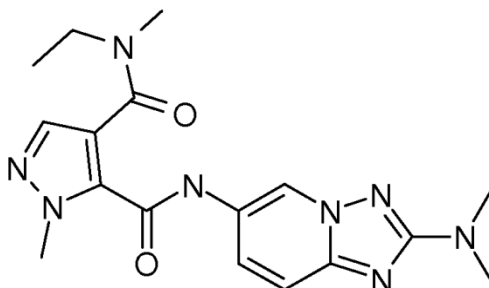
25 (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



30 Usando pirrolidina y ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido de color marrón claro (120 mg, 61 %). EM: $m/z = 383$ ($M+H^+$).

Ejemplo 22

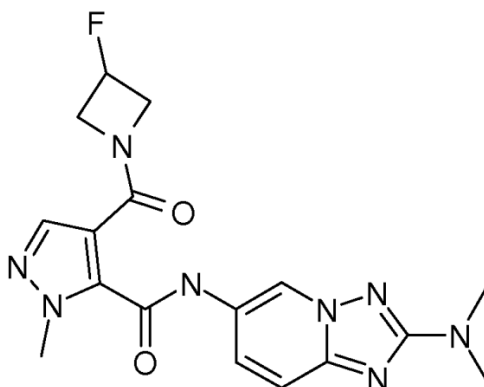
5 3-[(2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



10 Usando etil-metil-amina y ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido amarillo claro (129 mg, 57 %). EM: $m/z = 371$ ($M+H^+$).

Ejemplo 23

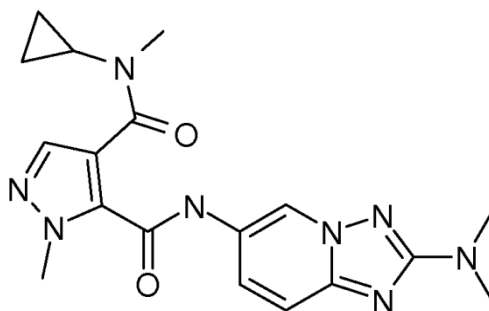
15 (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 3-(3-fluoro-azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico



20 Usando 3-fluoro-azetidina y ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido amarillo claro (160 mg, 68 %). EM: $m/z = 387$ ($M+H^+$).

Ejemplo 24

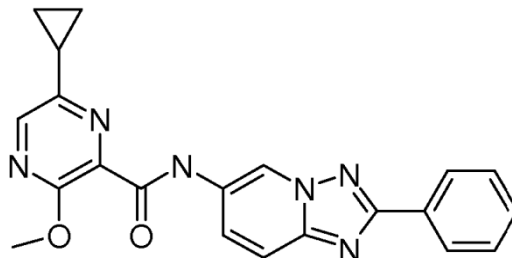
25 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



30 Usando ciclopropil-metil-amina y ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Aceite de color marrón claro (30 mg, 49 %). EM: $m/z = 383,0$ ($M+H^+$).

Ejemplo 25

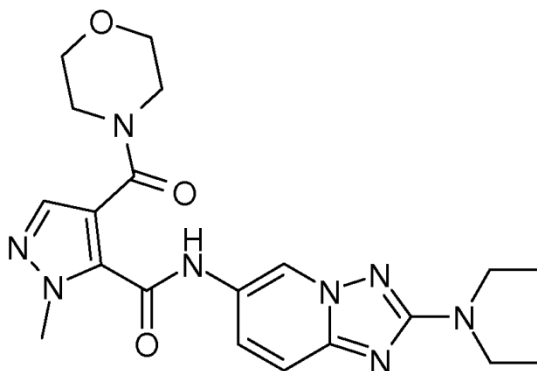
6-Ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirazin-2-carboxamida



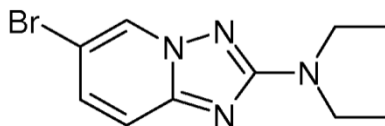
En un matraz de fondo redondo de 5 ml se mezclaron ácido 6-ciclopropil-3-metoxipirazina-2-carboxílico (40 mg, 206 μmol), 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-amina (47,6 mg, 227 μmol) y THF (1 ml) para formar una solución. A continuación, se añadió anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo a un 50 % (328 mg, 301 μl , 515 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (106 mg, 144 μl , 824 μmol), y la mezcla se agitó a 70 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, después se añadieron 1,5 ml de acetonitrilo: agua (1:1) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con 1 ml de acetonitrilo: agua (1:1) y 1 ml de acetonitrilo, luego se secó a vacío para dar 6-ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirazina-2-carboxamida (45,5 mg, 57,2 %) en forma de un sólido amarillo. EM: $m/z = 387,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 26

(2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

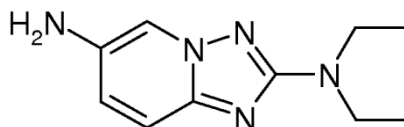


a) (6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dietil-amina



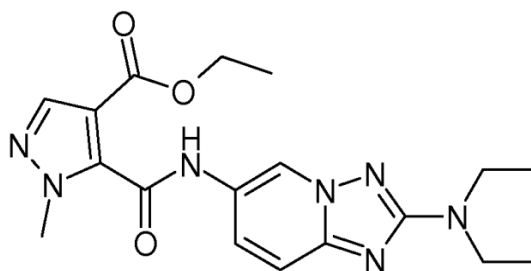
Usando dietilamina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sólido marrón claro (2,0 g, 82 %). EM: $m/z = 270$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) $\text{N}^*2^*, \text{N}^*2^*$ -Dietil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,6-diamina



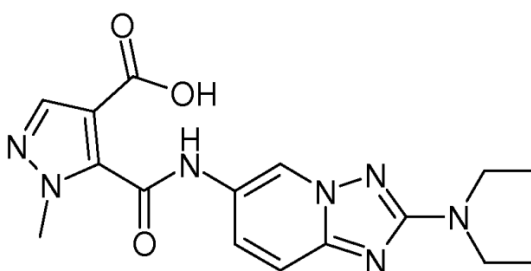
Usando (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dietil-amina, este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos que para la síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina. Sólido marrón (500 mg, 66 %). EM: $m/z = 206$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

c) Éster etílico del ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



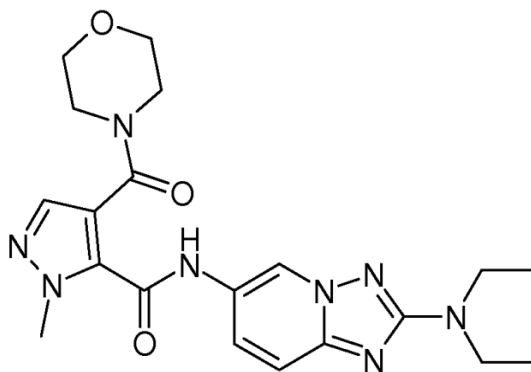
5 Usando N*2*,N*2*-dietil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,6-diamina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanquecino (1,2 g, 45 %). EM: m/z = 386 (M+H⁺).

d) Ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



10 Usando éster etílico del ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanquecino (500 mg, 54 %). EM: m/z = 358 (M+H⁺).

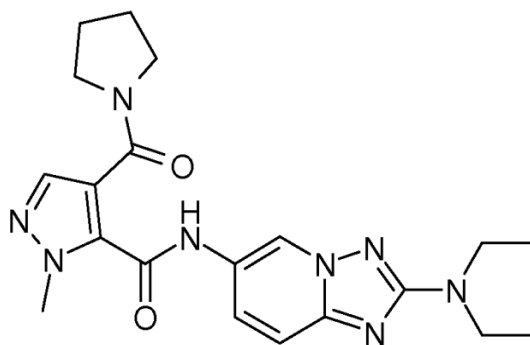
15 e) (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



20 Usando morfolina y ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanco (65 mg, 94 %). EM: m/z = 357 (M+H⁺).

25 Ejemplo 27

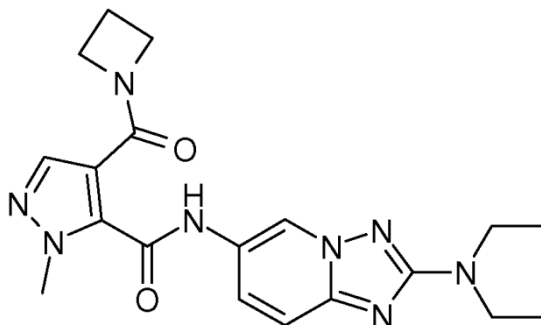
(2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



5 Usando pirrolidina y ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanco (60 mg, 75 %). EM: $m/z = 411$ ($M+H^+$).

Ejemplo 28

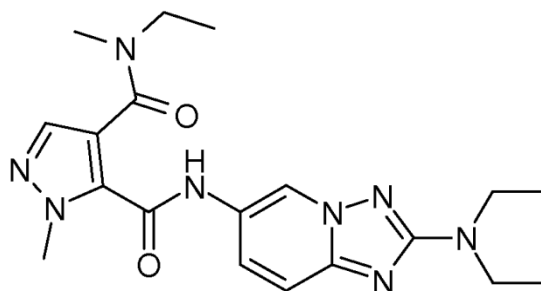
10 (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(azetidín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico



15 Usando azetidina y ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (60 mg, 77 %). EM: $m/z = 397$ ($M+H^+$).

Ejemplo 29

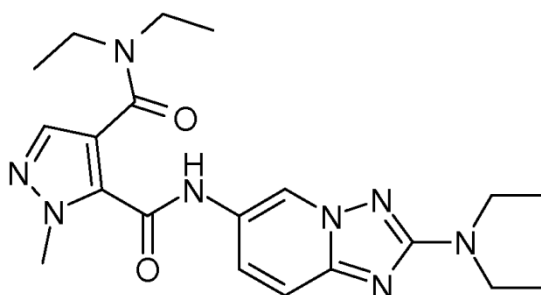
20 3-[(2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



25 Usando etil-metil-amina y ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanco (50 mg, 64 %). EM: $m/z = 399$ ($M+H^+$).

Ejemplo 30

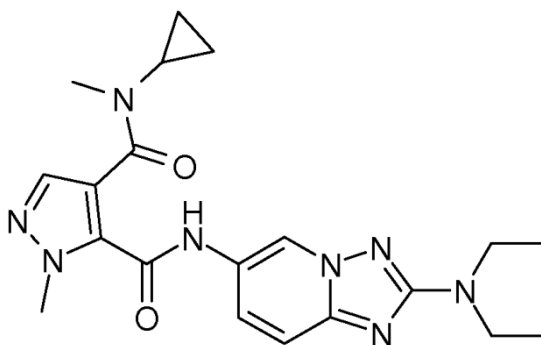
30 4-Dietilamida 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



5 Usando dietilamina y ácido 5-(2-diethylamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanco (70 mg, 87 %). EM: $m/z = 413 (M+H^+)$.

Ejemplo 31

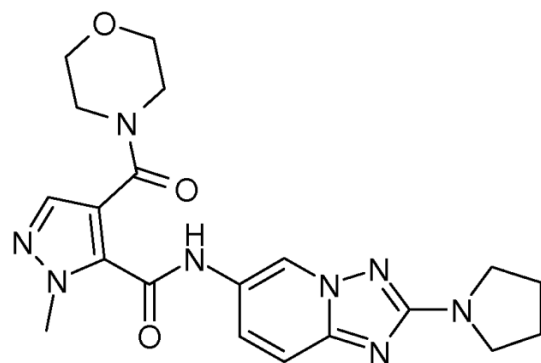
10 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-diethylamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



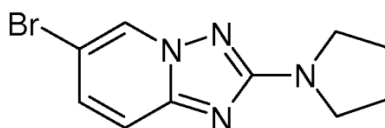
15 Usando ciclopropil-metil-amina y ácido 5-(2-diethylamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanco (65 mg, 81 %). EM: $m/z = 411 (M+H^+)$.

Ejemplo 32

20 (2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

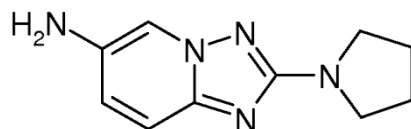


25 a) 6-Bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



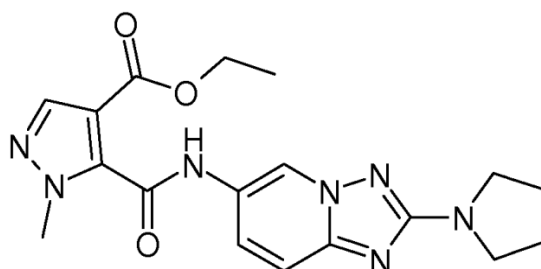
30 Usando pirrolidina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sólido blanquecino (1,0 g, 41 %). EM: $m/z = 268 (M+H^+)$.

b) 2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina



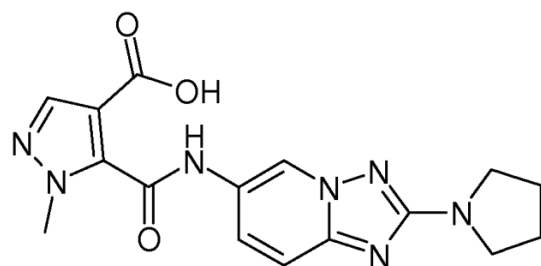
5 Usando 6-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina. Sólido marrón (1,1 g, 81 %). EM: $m/z = 204$ ($M+H^+$).

10 c) Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



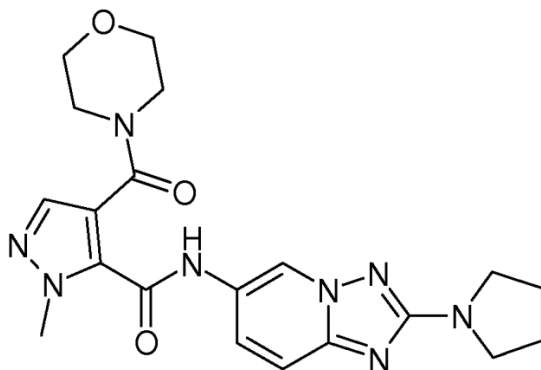
15 Usando 2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Sólido marrón (1,1 g, 65 %). EM: $m/z = 384$ ($M+H^+$).

h) Ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



20 Usando éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanco (430 mg, 93 %). EM: $m/z = 356$ ($M+H^+$).

25 e) (2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

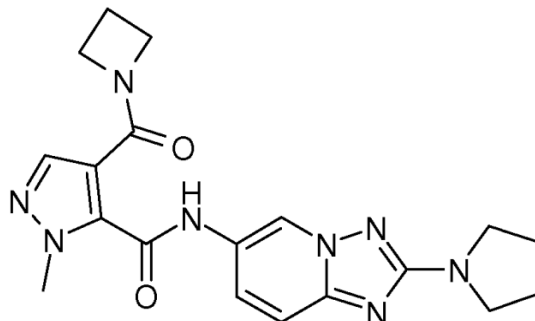


30 Usando morfolina y ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (68 mg, 95 %). EM: $m/z = 425$ ($M+H^+$).

Ejemplo 33

(2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

5



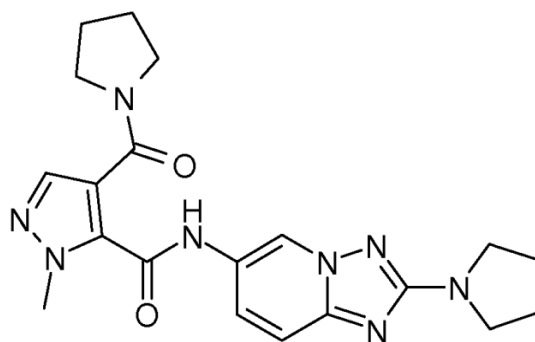
Usando azetidina y ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (40 mg, 51 %). EM: $m/z = 395 (M+H^+)$.

10

Ejemplo 34

(2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

15



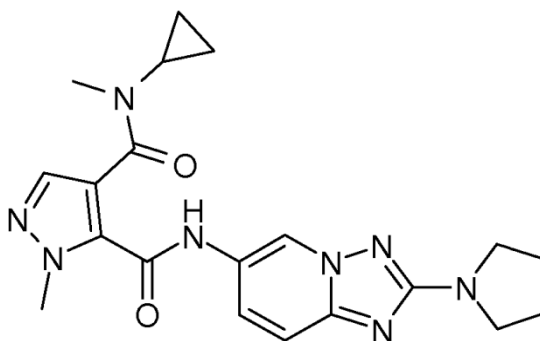
Usando pirrolidina y ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (46 mg, 58 %). EM: $m/z = 409 (M+H^+)$.

20

Ejemplo 35

4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

25



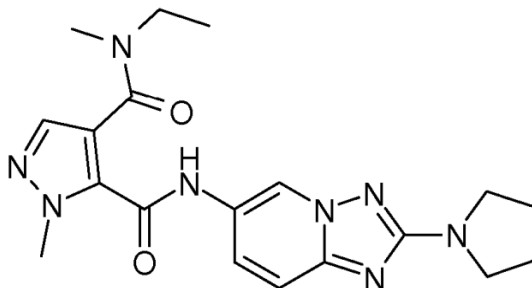
Usando ciclopropil-metil-amina y ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (50 mg, 43 %). EM: $m/z = 409 (M+H^+)$.

30

Ejemplo 36

4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

5



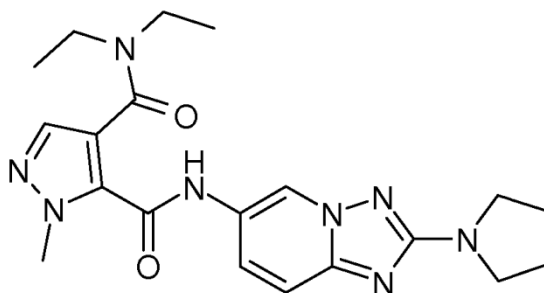
Usando etil-metil-amina y ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (59 mg, 53 %). EM: $m/z = 397 (M+H^+)$.

10

Ejemplo 37

4-Dietilamida 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

15



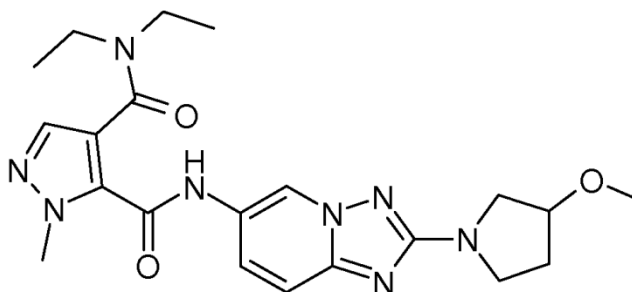
Usando dietilamina y ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 2. Sólido blanco (65 mg, 56 %). EM: $m/z = 411 (M+H^+)$.

20

Ejemplo 38

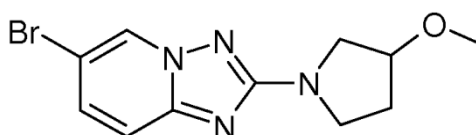
4-Dietilamida 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

25



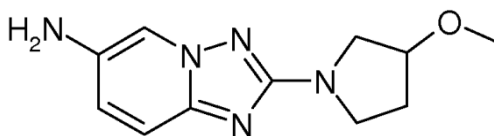
a) 6-Bromo-2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

30



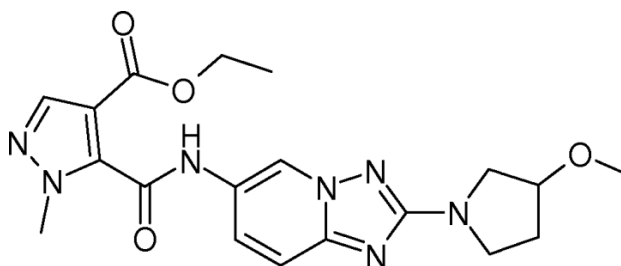
Usando pirrolidina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sólido marrón (2,5 g, 47 %). EM: $m/z = 298 (M+H^+)$.

b) 2-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina



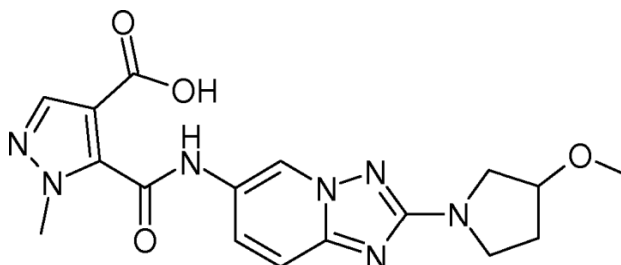
5 Usando 6-bromo-2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina. Sólido marrón (1,4 g, 71 %). EM: $m/z = 234 (M+H^+)$.

10 Éster etílico del ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



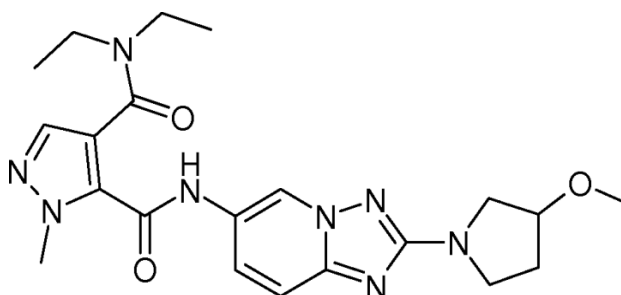
15 Usando 2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-amina, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanquecino (1,2 g, 59 %). EM: $m/z = 414 (M+H^+)$.

20 d) Ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



25 Usando éster etílico del ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanquecino (690 mg, 82 %). EM: $m/z = 386 (M+H^+)$.

30 e) 4-Dietilamida 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

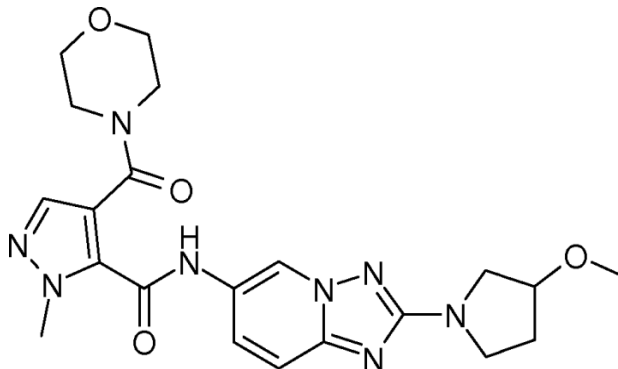


35 Usando dietilamina y ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (115 mg, 77 %). EM: $m/z = 441 (M+H^+)$.

Ejemplo 39

[2-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

5



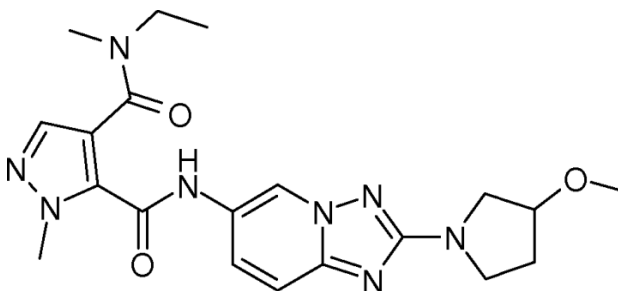
Usando morfolina y ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (42 mg, 51 %). EM: m/z = 455 (M+H⁺).

10

Ejemplo 40

4-(Etil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

15



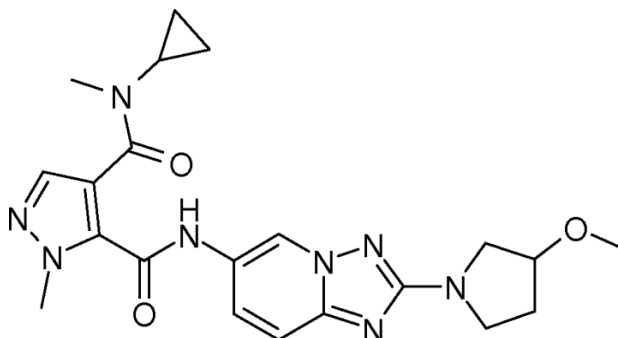
Usando etil-metil-amina y ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (85 mg, 59 %). EM: m/z = 427 (M+H⁺).

20

Ejemplo 41

4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

25



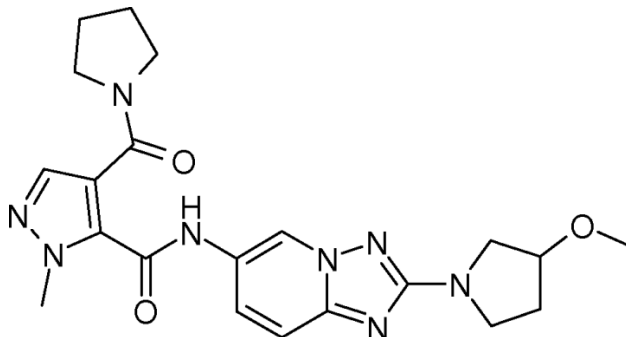
Usando ciclopropil-metil-amina y ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (80 mg, 54 %). EM: m/z = 439 (M+H⁺).

30

Ejemplo 42

[2-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

5



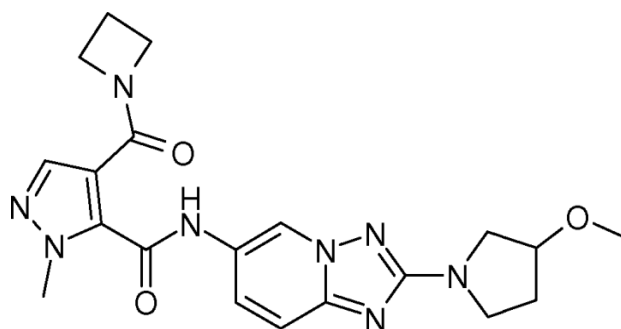
Usando pirrolidina y ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (72 mg, 53 %). EM: $m/z = 439$ ($M+H^+$).

10

Ejemplo 43

[2-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(azetidín-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

15

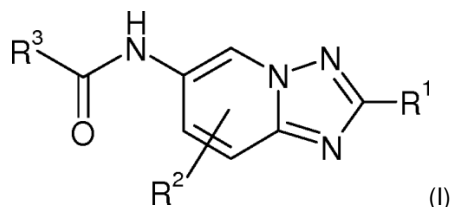


Usando azetidina y ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para el ejemplo 2. Sólido blanquecino (57 mg, 43 %). EM: $m/z = 425$ ($M+H^+$).

20

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

10 R^1 es arilo, heteroarilo o NR^4R^5 , en el que dicho arilo y dicho heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

15 R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_7 ;

R^3 es arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo y dicho heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_7 , hidroxilo, halógeno, $-C(O)-NR^6R^7$ y $-C(O)-O-R^8$;

20 R^4 y R^5 son independientemente alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

25 R^6 y R^7 son independientemente alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 y haloalquilo C_1-C_7 ;

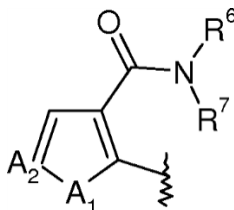
R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo, piridinilo, tiazolilo o NR^4R^5 , en la que R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3 , R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo o morfolinilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es hidrógeno.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es:



en la que:

45 A_1 es NR^9 ,

A_2 es $NR^{9'}$,

50 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_8 , ambos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 átomos de anillo,

comprendiendo 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N y O, estando el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

5 R⁹ y R^{9'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que:

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₈,

10 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman azetidino, pirrolidino y morfolino que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

15 R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃, preferentemente alquilo C₁-C₃,

R^{9'} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₃, preferentemente hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo que consiste en:

20 (2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

Ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

25 (2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Azetidin-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(tiazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

1-Metil-4-(morfolin-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

30 (2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

35 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

(2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

40 4-(Azetidin-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxamida

45 1-Metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(pirrolidin-1-carbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

50 (2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(azetidin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

55 (2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

(2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

65 (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

- (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 5 3-[(2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- (2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 10 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 6-Ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirazin-2-carboxamida
- 15 (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 20 (2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(azetidin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 3-[(2-Dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 25 4-Dietilamida 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 30 (2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- (2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- (2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 35 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 40 4-(Etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-Dietilamida 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 45 4-Dietilamida 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- [2-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 50 4-(Etil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 55 [2-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
- 60 [2-(3-Metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]amida del ácido 2-metil-4-(azetidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo que consiste en:
- 65 (2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

1-Metil-4-(morfolin-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(3-fluoro-azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

5 (2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico

10 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

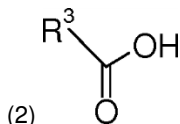
(2-Dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

15 4-(Ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico.

20 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo terapéuticamente inerte.

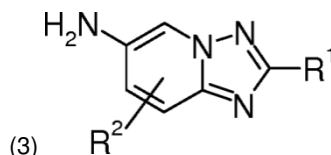
9. Un procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho procedimiento

25 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2)



con

30 b) un compuesto de fórmula (3)



35 en la que R¹, R², R³ son como se han definido anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos bipolares, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastornos de atención-déficit/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes *mellitus* de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.