

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 956**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2013** **PCT/EP2013/074532**
87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014** **WO14079995**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2013** **E 13798625 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2922842**

54 Título: **Compuestos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A**

30 Prioridad:

26.11.2012 US 201261729877 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2017

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (50.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US y
ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)

72 Inventor/es:

GENESTE, HERVÉ;
TURNER, SEAN;
OCHSE, MICHAEL;
DRESCHER, KARLA;
BLACK, LAWRENCE A.;
JANTOS, KATJA y
JAKOB, CLARISSA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 639 956 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 inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A y a su uso para la fabricación de un medicamento y que por lo tanto son adecuados para el tratamiento o el control de trastornos médicos elegidos entre trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos, para paliar los síntomas asociados a dichos trastornos y para reducir el riesgo de sufrírselos.

10 **Antecedentes de la invención**

La fosfodiesterasa tipo 10A (en adelante PDE10A) es una fosfodiesterasa de sustrato dual que puede convertir tanto a AMPc a AMP como a GMPc a GMP. PDE10A es muy prominente en el cerebro de los mamíferos. En la rata, así como en otras especies de mamíferos, existe gran concentración de PDE10A y del ARNm de PDE10A en las neuronas de proyección espinosa media GABAérgicas (MSN) del complejo estriado (núcleo caudado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio) donde la salida es regulada por el efecto de PDE10A sobre las cascadas de señalización de AMPc y GMPc (véase por ejemplo J. C. Schmidt et al, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 325 (2008) 681-690, A. Nishi, The Journal of Neuroscience 2008, 28, 10450-10471).

20 Las MSN expresan dos clases de neuronas funcionales: la clase D₁ que expresa los receptores de dopamina D₁ y la clase D₂ que expresa los receptores de dopamina D₂. La clase D₁ de las neuronas es parte de la vía de salida 'directa' del cuerpo estriado, que funciona ampliamente para facilitar las respuestas conductuales. La clase D₂ de las neuronas es parte de la vía de salida 'indirecta' del cuerpo estriado, que actúa para suprimir las respuestas conductuales que compiten con las que son facilitadas por la vía "directa". La regulación por PDE10A de la señalización de AMPc y/o GMPc en el compartimiento dendrítico de estas neuronas puede estar implicada en la filtración de la entrada cortico/talámica en la MSN. Además, PDE10A puede estar involucrada en la regulación de la liberación de GABA en la sustancia negra y el globo pálido (Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 1 13-126). La inhibición de PDE10A resulta en la activación del cuerpo estriado y supresión conductual por ej. locomoción disminuida, la inhibición de la respuesta condicionada de evitación (CAR) y la actividad en el modelo de estimulación auditiva en rata, lo que sugiere que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A representan una nueva clase de antipsicóticos.

Las hipótesis en torno a la función fisiológica de PDE10A y la utilidad terapéutica de los inhibidores de PDE10A derivan en parte de los estudios con papaverina (J. A. Siuciak et al. loc. cit.), la primera herramienta farmacológica ampliamente perfilada para este objetivo. La papaverina inhibidora de PDE10A demostró ser activa en varios modelos de antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataléptico del antagonista del receptor D₂ haloperidol en ratas, pero no causó catalepsia por sí misma (WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad en ratas inducida por PCP, mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por anfetaminas fue insignificante (WO 03/093499). Estos modelos sugieren que la inhibición de PDE10A tiene el potencial antipsicótico clásico que se esperaría de las consideraciones teóricas. La papaverina, sin embargo tiene limitaciones significativas en este sentido con una potencia y selectividad relativamente pobres y una semivida de exposición muy corta después de la administración sistémica. Se encontró que la inhibición de PDE10A invierte los déficits subcrónicos inducidos por PCP (fenciclidina) en ejercicios de cambio de atención en ratas lo que sugiere que los inhibidores de PDE10A podrían aliviar los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia. (Rodefer et al., Eur. J. Neurosci., 4 (2005) 1070-1076).

El descubrimiento de una nueva clase de inhibidores de PDE10A con mayor potencia, selectividad y propiedades farmacocinéticas, brindó una oportunidad para explorar más a fondo la fisiología de PDE10A y la potencial utilidad terapéutica de inhibir esta enzima. La nueva clase de inhibidores es ejemplificada por MP-10 (PF-2545920: 2-[4-[1-metilpiridina-4-il-1-H-pirazol-3-il]fenoximetil]-quinolina) y TP-10, es decir, 2-[4-[piridina-4-il-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1-H-pirazol-3-il]fenoximetil]-quinolina. Los compuestos ofrecen un enfoque terapéutico al tratamiento de la esquizofrenia (véase C. J. Schmidt et al., loc cit.; S.M. Grauer et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, fast forward DOI 10.1124 JPET 109.155994). Las señales positivas en los modelos de esquizofrenia en roedores incluyen: la atenuación de la respuesta condicionada de evitación (CAR), la inhibición de la hiperactividad causada por la liberación de dopamina inducida por anfetaminas o el bloqueo de los receptores NMDA mediado por fenciclidina (PCP), el deterioro farmacológico en el comportamiento social o el reconocimiento de objetos, y el antagonismo del comportamiento de escalada inducido por la apomorfina. Tomados en conjunto, estos datos sugieren una amplia supresión de los 3 grupos de síntomas (síntomas positivos, síntomas negativos y disfunciones cognitivas) vinculados a la esquizofrenia (véase C. J. Schmidt et al., loc cit.; S.M. Grauer et al., loc. cit).

Además de la esquizofrenia, los inhibidores selectivos de PDE10 pueden tener el potencial para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (S. H. Francis et al., Physiol. Rev., 91 (2011) 651-690) y pueden ser una opción terapéutica para trastornos de drogadicción (F. Sotty et al., J. Neurochem., 109 (2009) 766-775). Además, se ha sugerido que los inhibidores de PDE10A pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes no dependiente de insulina (véase por ejemplo WO 2005/120514, WO 2005/012485, Cantin et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873).

En resumen, los inhibidores de PDE10A ofrecen un prometedor enfoque terapéutico para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos, en particular la esquizofrenia y los trastornos relacionados, incluidos los síntomas vinculados a la esquizofrenia como la disfunción cognitiva.

Se han descrito en el área varias clases de compuestos que son inhibidores de PDE10A, los grupos recientes de compuestos son:

imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piridazinas e imidazo[1,5-a]piridazinas tricíclicas estructuralmente relacionadas - véanse WO 2007/137819, WO 2007/137820, WO 2009/068246, WO 2009/068320, WO 2009/070583, WO 2009/070584, WO 010/054260 y WO 2011/008597;
ftalazinas y quinazolininas 4-sustituidas WO 2007/085954, WO 2007/022280, WO 2007/096743, WO 2007/103370, WO 2008/020302, WO 2008/006372 y WO 2009/036766;
cinazolininas 4-sustituidas - véanse WO 2006/028957, WO 2007/098169, WO 2007/098214, WO 2007/103554, WO 2009/025823 y WO 2009/025839;
isoquinolininas e isoquinolinonas - véanse WO 2007/100880 y WO 2009/029214
MP10 y compuestos tipo MP10: WO 2006/072828, WO 2008/001182 y WO 2008/004117; y
benzodiazepinas - véase WO 2007/082546.

Por una revisión más profunda véase también T. Chappie et al. Current Opinion in Drug Discovery & Development 12(4), (2009) 458-467 y la bibliografía citada en este documento.

WO 2012/064603 describe compuestos oxazolidinona como ligandos para un receptor metabotrópico de glutamato acoplado a proteínas G.

US 2013/158031 que se publicó después de la fecha de prioridad de esta solicitud describe compuestos heteroaromáticos unidos por puentes de alquino como inhibidores de PDE10A.

US 2007/155779 describe compuestos 4-piridinil-4-il-1H-pirazol-3-ilo como inhibidores de PDE10A.

WO 2011/072694 describe compuestos heteroaromáticos de fenilimidazol como inhibidores de PDE10A.

Aunque se sabe que algunos de los compuestos del estado de la técnica inhiben eficazmente a PDE10A con valores de IC_{50} inferiores a 50 nM, sigue existiendo una necesidad continua de compuestos que inhiban a PDE10A. En particular, existe una necesidad continua de compuestos que tengan una de las características siguientes:

- i. inhibición selectiva de PDE10A, en particular con respecto a la inhibición de otras fosfodiesterasas como PDE2, PDE3 o PDE4;
- ii. estabilidad metabólica, en particular estabilidad microsómica, por ejemplo, medida in vitro en microsomas hepáticos de diversas especies (por ejemplo rata o humanos) en células humanas, como los hepatocitos;
- iii. no inhibición o solamente baja inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP): citocromo P450 (CYP) es el nombre de una superfamilia de hemoproteínas que tienen actividad enzimática (oxidasa). También son especialmente importantes para la degradación (metabolismo) de sustancias extrañas como fármacos o xenobióticos en los organismos mamíferos. Los principales representantes de los tipos y subtipos de CYP en el cuerpo humano son: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. Si los inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo, jugo de pomelo, cimetidina, eritromicina) se utilizan al mismo tiempo como sustancias medicinales que son degradadas por este sistema enzimático y por lo tanto compiten por el mismo sitio de unión en la enzima, su degradación puede ser retrasada y por lo tanto los efectos y efectos secundarios de la sustancia medicinal administrada se pueden potenciar indeseablemente;
- iv. adecuada solubilidad en agua (en mg/ml);
- v. farmacocinética adecuada (variación en el tiempo de la concentración del compuesto de la invención en el plasma o en el tejido, por ejemplo en el cerebro). La farmacocinética se puede describir mediante los parámetros siguientes: semivida, volumen de distribución (en $l \cdot kg^{-1}$), depuración plasmática (en $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$), AUC (área bajo la curva, el área bajo la curva concentración-tiempo (en $ng \cdot h \cdot l^{-1}$), biodisponibilidad oral (la relación entre dosis normalizada de AUC después de la administración oral y AUC después de la administración intravenosa), la relación denominada cerebro-plasma (la relación de AUC en el tejido cerebral y AUC en el plasma);
- vi. no bloqueo o solamente bajo bloqueo del canal hERG: los compuestos que bloquean el canal hERG pueden causar una prolongación del intervalo QT y así conducir a trastornos graves del ritmo cardiaco (por ejemplo el denominado "torsade de pointes"). El potencial de los compuestos para bloquear el canal hERG puede ser determinado por medio del ensayo de desplazamiento con dofetilida radiomarcada que se describe en la bibliografía (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199). Una IC_{50} menor en este ensayo de dofetilida significa una mayor probabilidad de potente bloqueo de hERG. Además, el bloqueo del canal hERG se puede medir mediante los experimentos electrofisiológicos en células que han sido transfectadas con el canal hERG, mediante el denominado pinza

de parche y de célula completa (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199);

vii. alta fracción libre en el cerebro, es decir, la fracción del compuesto unida a las proteínas debe ser baja;

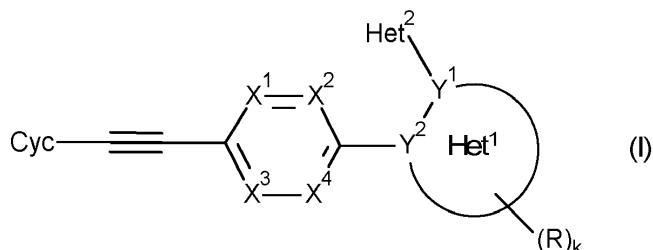
viii. baja lipofiliidad.

Breve descripción de la invención

La presente invención se basa por lo tanto en el objetivo de proporcionar compuestos que inhiban a PDE10A a bajas concentraciones.

Se pretende que los compuestos exhiban además al menos una de las propiedades i. a viii. mencionadas antes, en particular alta selectividad con respecto a la inhibición de PDE10A, alta selectividad en relación con otras fosfodiesterasas como por ejemplo, mayor estabilidad metabólica, en particular estabilidad microsómica, estabilidad citosólica o estabilidad hepatocítica, baja afinidad por el receptor de HERG, baja inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP), adecuada solubilidad en agua y adecuada farmacocinética.

Este objetivo y otros objetivos se logran mediante los compuestos de fórmula general I que se describen a continuación, los N-óxidos, los hidratos y los tautómeros de éstos y sus sales farmacéuticamente adecuadas:

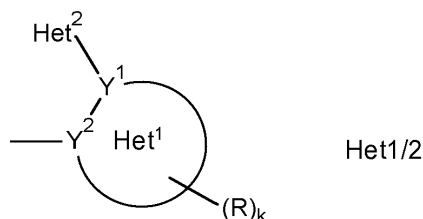


en los que

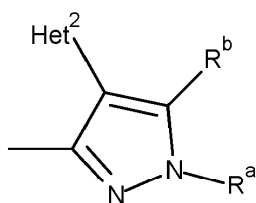
Y¹ e Y² son átomos adyacentes en Het¹, que se eligen independientemente del grupo que consiste en carbono y nitrógeno;

k es 0, 1, 2 o 3;

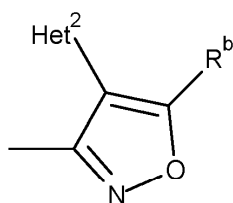
donde la fracción de fórmula Het¹/2:



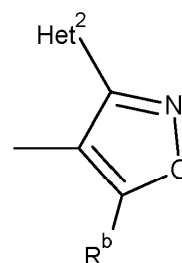
se elige entre los radicales Het1/2a a Het1/2q siguientes:



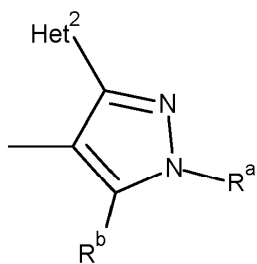
Het1/2a



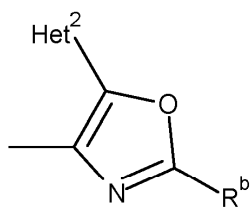
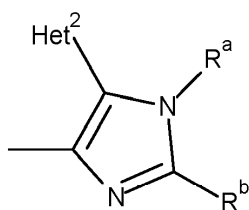
Het1/2b



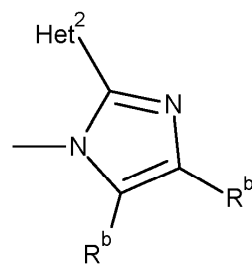
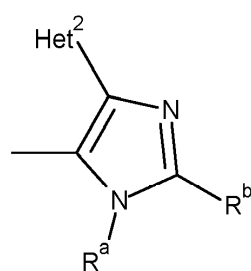
Het1/2c



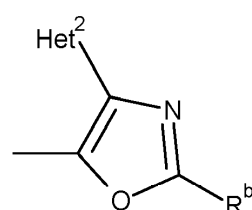
Het1/2d



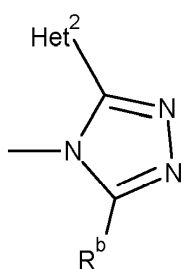
Het1/2e



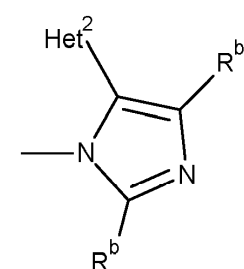
Het1/2f



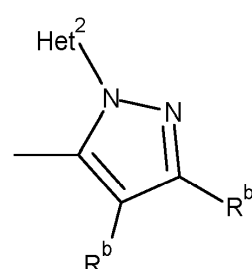
Het1/2g



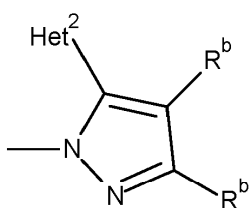
Het1/2h



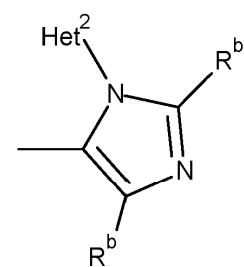
Het1/2i



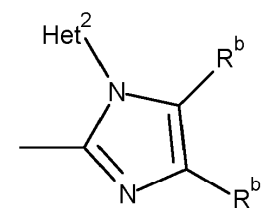
Het1/2k



Het1/2l



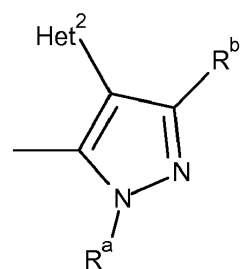
Het1/2m



Het1/2n

Het1/2o

Het1/2p



Het1/2q

- X^1 es N o C- R^{x1} ,
 X^2 es N o C- R^{x2} ,
 X^3 es N o C- R^{x3} ,
 X^4 es N o C- R^{x4} ;
- 5 siempre que 0, 1 o 2 de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;
- 10 Het^2 es fenilo o un hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos más o fracciones de heteroátomos elegidos entre O, S, N y N- R^{1a} como integrantes del anillo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 1, 2 o 3 radicales R^1 ;
- 15 Cyc se elige entre
 - i. hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, que no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^2 idénticos o diferentes,
 - 20 ii. hetarilo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 integrantes que tiene un heteroátomo elegido entre O, S y N y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, donde el hetarilo bicíclico fusionado no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^2 idénticos o diferentes,
 - 25 iii. fenilo, que lleva un radical hetarilo monocíclico que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, el cual además del hetarilo monocíclico, puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2a} idénticos o diferentes, y
 - iv. C₅-C₈-cicloalquilo o un radical heteromonocíclico o heterobicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 10 integrantes, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos o fracciones de heteroátomos elegidos entre O, S, S=O, S(=O)₂, N y N- R^{1a} como integrantes del anillo, y el cual puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2b} idénticos o diferentes,
- 30 R está unido a un átomo de carbono de Het^1 y se elige del grupo que consiste en halógeno, CN, $NR^{13}R^{14}$, C(O) $NR^{13}R^{14}$, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, trimetilsililo, C₁-C₆-alquilsulfanilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilsulfanilo fluorado, C₁-C₆-alquilsulfonilo fluorado, C₁-C₄-alquil y ¹¹, C₁-C₄-alquil-SR¹², C₁-C₄-alquil-¹³R¹⁴, C₁-C₆-alcoxi, OC₁-C₄-alquil-OR¹¹, OC₁-C₄-alquil-SR¹², OC₁-C₄-alquil-NR¹³R¹⁴, C₂-C₆-alquenilo, C₁-C₆-fluoroalquilo, C₁-C₆-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;
- 35 R^a se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C(O) $NR^{13}R^{14}$, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquil-OR¹¹, C₁-C₄-alquil-SR¹², C₁-C₄-alquil-NR¹³R¹⁴, C₁-C₆-fluoroalquilo, C₁-C₆-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;
- 40 dos radicales R o el radical R junto con el radical R^a , si están unidos a átomos del anillo adyacentes, también pueden formar un C₃-C₅-alcanodiilo lineal, donde 1 o 2 fracciones CH₂ pueden ser reemplazadas por C=O, O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR¹, y donde el alcanodiilo no está sustituido o puede llevar 1 o 2 radicales elegidos entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi;
- 45 R^b es hidrógeno o tiene alguno de los significados indicados para R;
- 50 R^1 está unido a un átomo de carbono de Het^2 y se elige del grupo que consiste en halógeno, CN, $NR^{13}R^{14}$, C(O) $NR^{13}R^{14}$, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, trimetilsililo, C₁-C₆-alquilsulfanilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilsulfanilo fluorado, C₁-C₆-alquilsulfonilo fluorado, C₁-C₄-alquil-OR¹¹, C₁-C₄-alquil-SR¹², C₁-C₄-alquil-NR¹³R¹⁴, C₁-C₆-alcoxi, OC₁-C₄-alquil-OR¹¹, OC₁-C₄-alquil-SR¹², OC₁-C₄-alquil-NR¹³R¹⁴, C₂-C₆-alquenilo, C₁-C₆-fluoroalquilo, C₁-C₆-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;
- 55 R^{1a} se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C(O) $NR^{13}R^{14}$, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquil-OR¹¹, C₁-C₄-alquil-SR¹², C₁-C₄-alquil-NR¹³R¹⁴, C₁-C₆-fluoroalquilo, C₁-C₆-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;
- 60 R^2 se elige del grupo que consiste en halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, OH, hidroxi-C₁-C₄-alquilo, O-C₃-C₆-
- 65

- cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C₁-C₄-alquilo), O-(C₁-C₄-alquil)-CO₂H, NR²³R²⁴, C(O)NR²³R²⁴, C₁-C₄-alquil-NR²³R²⁴, -NR²⁵-C(O)-NR²³R²⁴, NR²⁵-C(O)O-(C₁-C₄-alquil), -NR²⁵-SO₂-R²², fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂R²², -SR²², trimetilsililo y C₃-C₆-cicloalquilo, donde la fracción cicloalquilo en el último radical no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo, o
- 5 dos radicales R², que están unidos a átomos del anillo adyacentes, también pueden formar un C₃-C₅-alcanodiilo lineal, donde 1 o 2 fracciones CH₂ pueden ser reemplazadas por C=O, O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR', y donde el alcanodiilo no está sustituido o puede llevar 1 o 2 radicales elegidos entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi;
- 10 R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R² o un radical R^{2a} también puede ser un hetarilo de 5 o 6 integrantes que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, donde el hetarilo no está sustituido o puede llevar 1, 2 o 3 radicales elegidos entre halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi;
- 15 R^{2b} se elige del grupo que consiste en halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, OH, hidrox-C₁-C₄-alquilo, O-C₃-C₆-cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C₁-C₄-alquil), O-(C₁-C₄-alquil)-CO₂H, NR²³R²⁴, C(O)NR²³R²⁴, C₁-C₄-alquil-NR²³R²⁴, -NR²⁵-C(O)-NR²³R²⁴, NR²⁵-C(O)O-(C₁-C₄-alquil), -NR²⁵-SO₂-R²², fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂R²², -SR²² y trimetilsililo, o
- 20 dos radicales R^{2b}, que están unidos a átomos del anillo adyacentes también pueden formar un anillo de benceno fusionado o un anillo heteroaromático fusionado de 5 o 6 integrantes, que tiene 1 integrante del anillo elegido del grupo que consiste en O, S, N o NR' y opcionalmente 1 o 2 átomos de N más como integrantes del anillo, donde el anillo de benceno o heteroaromático fusionado no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 radicales elegidos entre halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi;
- 25 R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, R^{x4} se eligen, independientemente unos de otros, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, NR³³R³⁴, C(O)NR³³R³⁴, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquinilo, trimetilsililo, C₁-C₆-alquilsulfanilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo fluorado, C₁-C₆-alquilsulfonilo fluorado, C₁-C₄-alquil-OR³¹, C₁-C₄-alquil-SR³², C₁-C₄-alquil-NR³³R³⁴, C₁-C₆-alcoxi, OC₁-C₄-alquil-OR³¹, OC₁-C₄-alquil-SR³², OC₁-C₄-alquil-NR³³R³⁴, C₂-C₆-alqueno, C₁-C₆-fluoroalquilo, C₁-C₆-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;
- 30 R¹¹, R¹² se eligen, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, donde R¹¹ también puede ser C₁-C₄-alquilsulfonilo y C₁-C₄-fluoroalquilsulfonilo;
- 40 R¹³, R¹⁴ se eligen, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en hidrógeno C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo; o R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 integrantes que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos del grupo que consiste en O, N, S, SO y SO₂ como integrantes del anillo, y el cual puede llevar 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes elegidos entre C₁-C₄-alquilo y flúor;
- 45 R²¹, R²², R³¹ y R³² tienen uno de los significados indicados para R¹¹, R¹²;
- 50 R²³, R²⁴, R³³ y R³⁴ tienen uno de los significados indicados para R¹³, R¹⁴;
- R²⁵ se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo; y
- 55 R' es hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo.

La presente invención se refiere por lo tanto a los compuestos de fórmula general I, los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos N-óxidos, tautómeros o hidratos de los compuestos de fórmula I. La presente invención se refiere en particular a los compuestos de fórmula general I y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula general I, los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos N-óxidos, tautómeros o hidratos de los compuestos de fórmula I para usar

en el tratamiento de un trastorno médico elegido entre los trastornos neurológicos y psiquiátricos que se pueden tratar por modulación de la fosfodiesterasa tipo 10.

Los compuestos de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus hidratos y sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos N-óxidos, tautómeros o hidratos inhiben eficazmente a PDE10A incluso a bajas concentraciones. Se distinguen además por una alta selectividad en relación con la inhibición de PDE10A con respecto a la inhibición de otra fosfodiesterasa, como PDE2, PDE3 o PDE4. Los compuestos de la invención pueden tener además una o más de las propiedades ii. a viii. mencionadas antes.

Los compuestos de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus hidratos y sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos N-óxidos, tautómeros o hidratos son por lo tanto particularmente adecuados para tratar trastornos y afecciones en criaturas, especialmente criaturas humanas, que pueden ser tratadas o controladas por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A.

La invención también se refiere por lo tanto al uso de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus tautómeros, sus hidratos, sus sales farmacéuticamente aceptables y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos N-óxidos, tautómeros o hidratos para la fabricación de un medicamento, en particular, de un medicamento que sea adecuado para el tratamiento de un trastorno o una afección que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A.

La invención se refiere además a un medicamento, en particular a un medicamento que sea adecuado para el tratamiento de un trastorno o una afección que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A. El medicamento comprende al menos un compuesto de fórmula I, como el descrito en este documento, o un N-óxido, un tautómero o un hidrato de dicho compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del N-óxido, el tautómero o el hidrato del compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Las expresiones "compuesto de fórmula I" y "compuestos I" se usan como sinónimos.

El término "profármacos" significa compuestos que se metabolizan in vivo a los compuestos I de la invención. Los ejemplos típicos de profármaco se describen en C.G. Wermuth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, páginas 671-715. Éstos incluyen por ejemplo fosfatos, carbamatos, aminoácidos, ésteres, amidas, péptidos y ureas. Los profármacos adecuados en el presente caso, pueden ser por ejemplo derivados de los compuestos I que llevan un grupo OH- o NH₂, donde el grupo OH- o NH₂ forma una unión éster/amida/péptido, es decir donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH₂ es sustituido por un grupo C₁-C₄-alquilcarbonilo, por ejemplo por acetilo, propionilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo o tert-butilcarbonilo (pivaloilo), por benzoilo o por un grupo acilo derivado de un aminoácido, por ejemplo glicina, alanina, serina, fenilalanina, que está unido al oxígeno o nitrógeno del grupo OH- o NH₂ a través del grupo carbonilo del aminoácido. Otros profármacos adecuados son alquilcarboniloxialquil carbonatos o carbamatos de los compuestos I que llevan un grupo OH- o NH₂ en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH₂ ha sido reemplazado por un grupo de fórmula -C(=O)-O-CH(R)^p-O-C(=O)-R^q en la que R^p y R^q son independientemente uno de otro C₁-C₄-alquilo. Dichos carbonatos y carbamatos se describen por ejemplo en J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322. Estos grupos se pueden eliminar en condiciones metabólicas resultando en los compuestos I.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a compuestos salinos catiónicos o aniónicos, en los que el contraión se deriva de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos.

Cuando el compuesto de fórmula I o su tautómero, hidrato o N-óxido es ácido, las sales se pueden preparar a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales, en las que el contraión es ión aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio y zinc. Las sales particularmente preferidas son las de iones amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas las aminas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, como arginina, betaína, cafeína, colina, dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

Cuando el compuesto de fórmula I o su tautómero, hidrato o N-óxido es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, trifluoroacético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico,

múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, según se usa en este documento, las referencias a los compuestos de fórmula I pretenden también incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de una mezcla de diastereoisómeros, o de una mezcla de diastereoisómeros enriquecida en uno de los dos diastereoisómeros, o de compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros (exceso diastereoisomérico > 90%). Los compuestos están preferentemente en forma de compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros (exceso diastereoisomérico > 90%). Los compuestos I de la invención pueden estar además en forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo como racemato), o de una mezcla de enantiómeros enriquecida en uno de los dos enantiómeros, o esencialmente en compuestos enantioméricamente puros (exceso enantiomérico ee > 90%). Se prefiere emplear los compuestos enantioméricamente puros o diastereoisoméricamente puros.

Los compuestos de fórmula I y sus sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina (polimorfismo), y también pueden estar en forma de hidratos u otros solvatos. La presente invención incluye cualquier polimorfo del compuesto I o su sal así como cualquier hidrato u otro solvato.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alcoxi", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "cicloalquilo", "cicloalquilo fluorado", "alcanodiilo", "heterociclilo", "hetarilo", "arilo" y los radicales derivados de ellos, como "hidroxialquilo", "alcoxialquilo", "alcoxialcoxi", "alquilsulfanilo", "alquilsulfonilo", "alquilsulfanilo fluorado", "alquilsulfonilo fluorado", "cicloalquilalquilo", representan grupos de radicales individuales. Los grupos de radicales no cíclicos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alcoxi", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "alquilenilo", "alcanodiilo" y los grupos de radicales derivados de ellos siempre incluyen "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alcoxi", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "alquilenilo" y "alcanodiilo" tanto lineales como ramificados, respectivamente.

El prefijo C_n-C_m- indica el número respectivo de carbonos en la unidad de hidrocarburo. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes fluorados tienen preferentemente uno a cinco átomos de flúor idénticos o diferentes.

El término "halógeno" designa en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

La expresión "parcial o completamente fluorada" indica que al menos, por ej. 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de los átomos de hidrógeno o todos los átomos de hidrógeno de la fracción respectiva son reemplazados por átomos de halógeno, en particular por átomos de flúor.

Los ejemplos de otros significados son:

Alquilo, y las fracciones alquilo por ejemplo en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo: radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de C por ej. 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de C₁-C₄-alquilo son metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo. C₁-C₆-alquilo son, aparte de los mencionados para C₁-C₄-alquilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Fluoroalquilo y las fracciones fluoroalquilo por ejemplo en fluoroalquilo, alquilsulfonilo fluorado y alquilsulfonilo fluorado: un radical alquilo que tiene comúnmente de 1 a 6 átomos de C, en particular de 1 a 4 átomos de C, en particular 1 o 2 átomos de C (C₁-C₂-fluoroalquilo) como se mencionó antes, cuyos átomos de hidrógeno son parcial o completamente reemplazados por átomos de flúor por ejemplo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoro-1-metiletilo, 2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 4-fluorobutilo y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo y las fracciones cicloalquilo por ejemplo en cicloalcoxi, cicloalquil-C₁-C₄-alquilo o cicloalquil-C₁-C₄-alcoxi: grupos hidrocarburo saturados, monocíclicos, que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 carbonos integrantes del anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalquilo fluorado y las fracciones cicloalquilo fluoradas por ejemplo en cicloalcoxi fluorado o cicloalquil-C₁-C₄-alquilo fluorado: grupos hidrocarburo saturados, monocíclicos, que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 carbonos integrantes del anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor, los ejemplos incluyen 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, etc.

Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo como el definido antes que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un metileno, un grupo 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo o 2-ciclohexiletilo.

Cicloalquilalquilo fluorado: un radical cicloalquilo halogenado, en particular fluorado como el definido antes que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un metileno, un grupo 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo 1-fluorociclopropilmetilo, 2-fluorociclopropilmetilo, 2,2-difluorociclopropilmetilo, 1,2-difluorociclopropilmetilo, 2,3-difluorociclopropilmetilo, 1-(1-fluorociclopropil)etilo, 1-(2-fluorociclopropil)etilo, 1-(2,2-difluorociclopropil)etilo, 1-(1,2-difluorociclopropil)etilo, 1-(2,3-difluorociclopropil)etilo, 2-(1-fluorociclopropil)etilo, 2-(2-fluorociclopropil)etilo, 2-(2,2-difluorociclopropil)etilo, 2-(1,2-difluorociclopropil)etilo o 2-(2,3-difluorociclopropil)etilo.

Alqueno: radicales hidrocarburo monoinsaturados, de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 8, especialmente 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace C=C en cualquier posición, por ejemplo C₂-C₄-alqueno como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo y 2-metil-2-propenilo.

Alquino: radicales hidrocarburo monoinsaturados, de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 8, especialmente 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace C≡C en cualquier posición, por ejemplo C₂-C₄-alquino como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-metil-2-butinilo y 2-metil-3-butinilo.

Alcoxi o fracciones alcoxi por ejemplo en alcoxialquilo y alcoxialcoxi:

un radical alquilo como el definido antes que tiene comúnmente de 1 a 6 átomos de C, en particular de 1 a 4 átomos de C, que está conectado al resto de la molécula través de un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi.

Fluoroalcoxi: alcoxi como el que se describió antes, en el que los átomos de hidrógeno de estos grupos son parcial o completamente reemplazados por átomos de flúor, es decir por ejemplo C₁-C₄-fluoroalcoxi, en particular C₁-C₂-fluoroalcoxi, como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-difluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, específicamente fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

"Alquilsulfanilo": un radical alquilo como el definido antes que tiene comúnmente de 1 a 6 átomos de C, en particular de 1 a 4 átomos de C, que está conectado al resto de la molécula través de un átomo de azufre: por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, 1-metiletilsulfanilo, butilsulfanilo, 1-metilpropilsulfanilo, 2-metilpropilsulfanilo o 1,1-dimetiletilsulfanilo.

Alquilsulfanilo fluorado: alquilsulfanilo como el descrito antes, en el que los átomos de hidrógeno de estos grupos son parcial o completamente reemplazados por átomos de flúor, es decir por ejemplo C₁-C₄-fluoroalquilsulfanilo, en particular C₁-C₂-fluoroalquilsulfanilo, como fluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, 2-fluoroetilsulfanilo, 2,2-difluoroetilsulfanilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfanilo, pentafluoroetilsulfanilo, 2-fluoropropilsulfanilo, 3-fluoropropilsulfanilo, 2,2-difluoropropilsulfanilo, 2,3-difluoropropilsulfanilo, 3,3,3-trifluoropropilsulfanilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilsulfanilo, heptafluoropropilsulfanilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilsulfanilo, específicamente fluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, 2-fluoroetilsulfanilo o 2,2,2-trifluoroetilsulfanilo.

"Alquilsulfonilo": un radical alquilo como el definido antes que tiene comúnmente de 1 a 6 átomos de C, en particular de 1 a 4 átomos de C, que está conectado al resto de la molécula través de una fracción S(O)₂: por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo o 1,1-dimetiletilsulfonilo.

Alquilsulfonilo fluorado: alquilsulfonilo como el descrito antes, en el que los átomos de hidrógeno de estos grupos son parcial o completamente reemplazados por átomos de flúor, es decir por ejemplo C₁-C₄-fluoroalquilsulfonilo, en particular C₁-C₂-fluoroalquilsulfonilo, como fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, pentafluoroetilsulfonilo, 2-fluoropropilsulfonilo, 3-fluoropropilsulfonilo, 2,2-difluoropropilsulfonilo, 2,3-difluoropropilsulfonilo, 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilsulfonilo, heptafluoropropilsulfonilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilsulfonilo, específicamente fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo o 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo.

Hidroxialquilo: un radical alquilo que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C, en el que un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical OH. Los ejemplos son CH₂-OH, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, 1-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-metil-2-hidroxipropilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-metil-1-hidroxipropilo, etc.

Alcoxialquilo: un radical alquilo que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C, en el que un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical alcoxi que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos son $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, n-propoximetilo, $\text{CH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etc.

Alcoxialcoxi: un radical alcoxialquilo como el definido antes que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C tanto en la fracción alcoxi como en la fracción alquilo el cual está conectado al resto de la molécula través de un átomo de O. Los ejemplos son $\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{OCH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, n-propoximetoxi, $\text{OCH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, n-butoximetoxi, (1-metilpropoxi)metoxi, (2-metilpropoxi)metoxi, $\text{OCH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, 2-(metoxi)etoxi, 2-(etoxi)etoxi, 2-(n-propoxi)etoxi, 2-(1-metiletoxi)etoxi, 2-(n-butoxi)etoxi, 2-(1-metilpropoxi)etoxi, 2-(2-metilpropoxi)etoxi, 2-(1,1-dimetiletoxi)etoxi, etc.

"Alquileno" o "alcanodiilo", respectivamente: una cadena de hidrocarburo saturado que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de carbono, como metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,2-etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-etanodiilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-propanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,2-butanodiilo, 1,3-butanodiilo, 1-metil-1,2-propanodiilo, 2-metil-1,3-propanodiilo, 1-metil-1,1-etanodiilo, 1-metil-1,2-propanodiilo, etc.

Los radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados, incluyen los radicales heterocíclicos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen comúnmente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo y los radicales heterobícíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen comúnmente 7, 8, 9 o 10 átomos en el anillo. Además de los átomos de carbono, 1, 2 o 3, de los átomos del anillo son heteroátomos como N, S u O, o fracciones de heteroátomos como NR, S(=O) o S(=O)₂.

Los ejemplos de radicales heteromonocíclicos saturados son en particular:

- Radicales heteromonocíclicos saturados que tiene comúnmente 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en los que comúnmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como N, S u O, además de los átomos de carbono, como integrantes del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

Anillos saturados de 3 o 4 integrantes, unidos por C, como:

2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo.

Anillos saturados de 5 integrantes, unidos por C, como:

tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatíolan-3-ilo, 1,2-oxatíolan-4-ilo, 1,2-oxatíolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditíolan-3-ilo, 1,2-ditíolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatíolan-2-ilo, 1,3-oxatíolan-4-ilo, 1,3-oxatíolan-5-ilo, 1,3-ditíolan-2-ilo, 1,3-ditíolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatíolan-4-ilo.

Anillos saturados de 6 integrantes, unidos por C, como:

tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatíolan-2-ilo, 1,3-oxatíolan-4-ilo, 1,3-oxatíolan-5-ilo, 1,3-oxatíolan-6-ilo, 1,4-oxatíolan-2-ilo, 1,4-oxatíolan-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

Anillos saturados de 5 integrantes, unidos por N, como:

5 tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

Anillos saturados de 6 integrantes, unidos por N, como:

10 piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidro-piridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

15 - Radicales heterobíciclicos saturados que tienen comúnmente 8, 9 o 10 átomos en el anillo, en los que comúnmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como S u O o fracciones de heteroátomos como NH, N-alquilo, además de los átomos de carbono, como integrantes del anillo. Éstos incluyen, por ejemplo, 2-oxa-6-azaspiro-[3,4]octilo, 2-azabíciclo[2.2.1]heptilo, 5-azabíciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptilo, 3-azabíciclo[3.2.1]octilo, 8-azabíciclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabíciclo[3.2.1]octilo, 2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridinilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-1H-indolilo, 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroquinolinilo, 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisquinolinilo y los análogos N-C₁-C₄-alquilo;

20 - Radicales heteromonocíclicos insaturados que tiene comúnmente 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en los que comúnmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como N, S o O, además de los átomos de carbono, como integrantes del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

Anillos parcialmente insaturados de 5 integrantes, unidos por C, como:

25 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

45

Anillos parcialmente insaturados de 6 integrantes, unidos por C, como:

50 2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-

65

dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo. Anillos parcialmente insaturados de 5 integrantes, unidos por N, como: 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 6 integrantes, unidos por N, como:

1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

- Radicales heterobíciclicos parcialmente insaturados que tienen comúnmente 8, 9 o 10 átomos en el anillo, en los que comúnmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como S u O o fracciones de heteroátomos como NH, N-alquilo, además de los átomos de carbono, como integrantes del anillo. Éstos incluyen, por ejemplo, 2-oxa-6-azaspiro-[3,4]octilo, 2-azabíciclo[2.2.1]heptilo, 5-azabíciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptilo, 3-azabíciclo[3.2.1]octilo, 8-azabíciclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabíciclo[3.2.1]octilo, 2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridinilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-1H-indolilo, 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroquinolinilo, 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisquinolinilo y los análogos N-C₁-C₄-alquilo;

Los ejemplos de heterobíciclicos parcialmente insaturados son en particular radicales que corresponden a radicales bicarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados, en los que 1, 2 o 3 fracciones CH o CH₂ han sido reemplazadas por N, NH, O, S, S(=O) o S(=O)₂, como 2-oxa-6-azaspiro-[3,4]octilo, 2-azabíciclo[2.2.1]heptilo, 5-azabíciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptilo, 3-azabíciclo[3.2.1]octilo, 8-azabíciclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabíciclo[3.2.1]octilo, dihidroindolilo, dihidroindolizínilo, dihidroisindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisquinolinilo, cromanilo y cromanilo.

Hetarilo: un radical heteromonocíclico aromático de 5 o 6 integrantes (también denominado hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes) que tiene comúnmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O,

S y N, y que tiene en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo elegido entre oxígeno y azufre y, si corresponde, 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, además de los átomos de carbono como integrantes del anillo, y un radical heterobicíclico aromático de 8, 9 o 10 integrantes (también denominado hetarilo bicíclico de 8, 9 o 10 integrantes) que tiene comúnmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, y que tiene en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo elegido entre oxígeno y azufre y, si corresponde, 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo además de los átomos de carbono como integrantes del anillo: por ejemplo:

Hetarilo monocíclico de 5 integrantes, unido por C, que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo elegido entre oxígeno y azufre y, si corresponde, que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, como:

2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

Hetarilo monocíclico de 6 integrantes, unido por C, que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, como:

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

Radicales heteroaromáticos de 5 integrantes, unidos por N, que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, como:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

Hetarilo bicíclico de 8, 9 o 10 integrantes, que tiene uno de los anillos heteroaromáticos de 5 o 6 integrantes mencionados antes y otro carbociclo aromático o heterociclo de 5 o 6 integrantes fusionado a él, por ejemplo un anillo de benceno, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, piridina o pirimidina fusionado. Estos hetarilos bicíclicos incluyen por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo.

En relación con su uso como inhibidores de PDE10A, las variables Y^1 , Y^2 , Het^1 , k , R , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Het^2 , Cyc , R^a , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x4} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} tienen preferentemente los significados siguientes, donde estos representan, considerados tanto en sí mismo como en combinación con al menos otro o todos, configuraciones especiales de los compuestos de fórmula I:

En un grupo particular preferido de las realizaciones tanto Y^1 como Y^2 en Het^1 son átomos de carbono.

En otro grupo particular de realizaciones uno de Y^1 e Y^2 en Het^1 es un átomo de carbono mientras el otro de Y^1 e Y^2 es un átomo de nitrógeno.

La variable k indica el número de sustituyentes R en el átomo de carbono del radical bivalente Het^1 y k es en particular 0 o 1, especialmente 0.

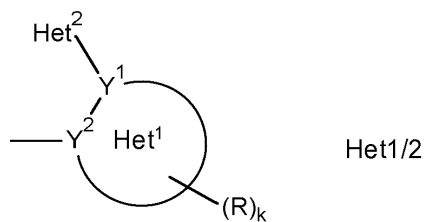
Het^1 se elige en particular del grupo que consiste en 1-(R^a)-1H-pirazol-3,4-diilo, 1-(R^a)-1H-pirazol-4,5-diilo, 1H-pirazol-1,5-diilo, 1-(R^a)-1H-imidazol-4,5-diilo, isoxazol-3,4-diilo, 1H-oxazol-4,5-diilo, 1H-imidazol-1,2-diilo, 1H-imidazol-1,5-diilo y 1H-1,3,4-triazol-1,2-diilo, donde los radicales mencionados previamente llevan k sustituyentes R en los átomos de carbono del radical bivalente Het^1 y donde k es el definido antes y k es en particular 0 o 1, especialmente 0.

El radical R , si está presente, se elige en particular del grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -fluoroalquilo y C_1 - C_4 -fluoroalcoxi, especialmente del grupo que consiste en flúor, C_1 - C_2 -alquilo, C_1 - C_2 -alcoxi, C_1 - C_2 -fluoroalquilo y C_1 - C_2 -fluoroalcoxi.

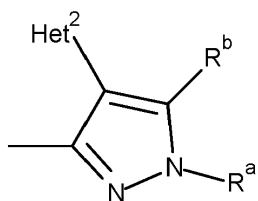
El radical R^a , si está presente, se elige en particular del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -fluoroalquilo y C_1 - C_4 -fluoroalcoxi, especialmente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo y C_1 - C_4 -fluoroalquilo.

Los radicales R y R^a , o dos radicales R , si están presentes y unidos a átomos adyacentes en Het^1 , pueden también en particular formar un C_3 - C_5 -alcanodiilo lineal.

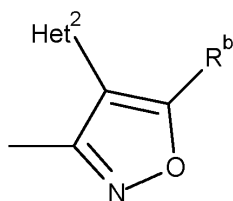
La fracción formada por Het1 y Het2, de aquí en adelante denominada también fracción de la fórmula Het1/2,



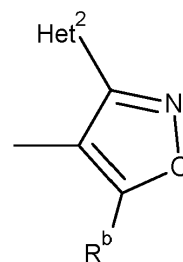
5 se elige entre los radicales Het1/2a a Het1/2q siguientes, en particular entre los radicales Het1/2a, Het1/2d, Het1/2g, Het1/2h, Het1/2p y Het1/2q y especialmente entre los radicales Het1/2a y Het1/2q:



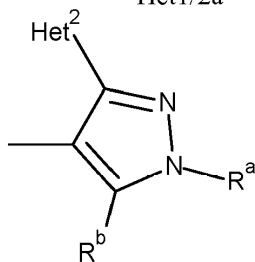
Het1/2a



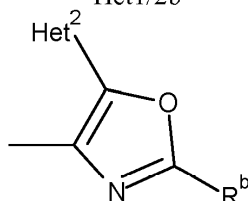
Het1/2b



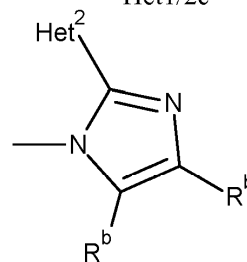
Het1/2c



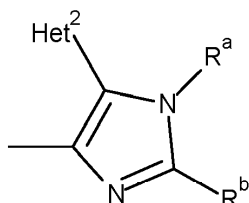
Het1/2d



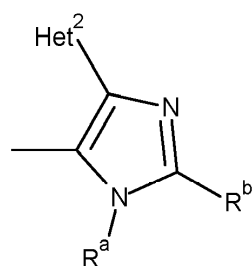
Het1/2e



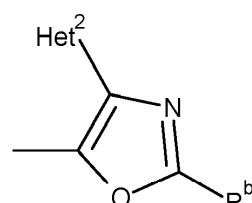
Het1/2f



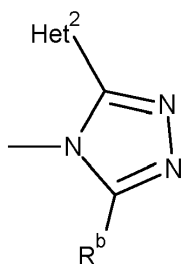
Het1/2g



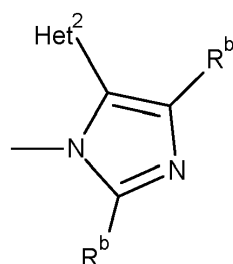
Het1/2h



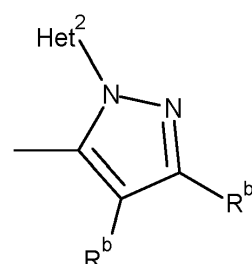
Het1/2i



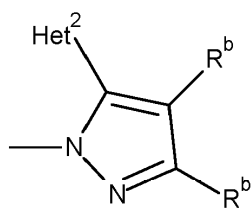
Het1/2k



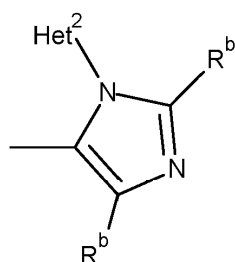
Het1/2l



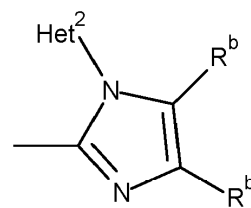
Het1/2m



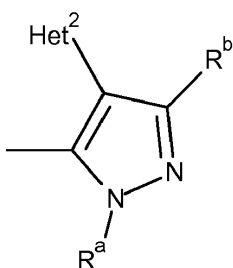
Het1/2n



Het1/2o



Het1/2p



Het1/2q

5 En las fórmulas Het1/2a a Het1/2q el radical R^a , si está presente, es el definido antes y el radical R^b , si está presente, es hidrógeno o tiene uno de los significados indicados antes para R. En los grupos que tienen dos radicales R^b , como Het1/2f, Het1/2l, Het1/2m, Het1/2n, Het1/2o y Het1/2p, los radicales R^b pueden ser idénticos o diferentes. El radical R^b se elige en particular del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₁-C₄-fluoroalcoxi, especialmente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalquilo y C₁-C₂-fluoroalcoxi. Especialmente, R^b es hidrógeno.

10 En las fórmulas Het1/2a a Het1/2q el radical R^a , si está presente, se elige en particular del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₁-C₄-fluoroalcoxi, especialmente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-fluoroalquilo.

15 En las fórmulas Het1/2a, Het1/2d, Het1/2g y Het1/2h, los radicales R^b y R^a pueden también en particular formar un C₃-C₅-alcanodiilo lineal.

20 En las fórmulas Het1/2f, Het1/2m, Het1/2n y Het1/2p, los dos radicales R^b pueden también en particular formar un C₃-C₅-alcanodiilo lineal.

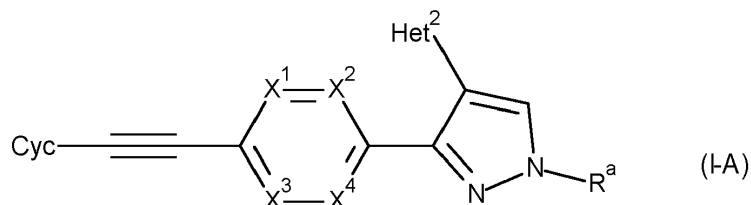
25 Realizaciones muy especiales de la invención se refieren a compuestos de fórmula I, en los que la fracción Het1/2 es una fracción de fórmula Het1/2a, en la que R^a es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₁-C₄-fluoroalcoxi, especialmente del grupo que consiste en C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-fluoroalquilo y R^b es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₁-C₄-fluoroalcoxi, más particularmente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalquilo y C₁-C₂-fluoroalcoxi. Especialmente, R^b en la fórmula Het1/2a es hidrógeno.

30 Otras realizaciones muy especiales de la invención se refieren a compuestos de fórmula I, en los que la fracción Het1/2 es una fracción de fórmula Het1/2q, en la que R^a es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₁-C₄-fluoroalcoxi, especialmente del grupo que consiste en C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-fluoroalquilo y R^b es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₁-C₄-fluoroalcoxi, más particularmente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalquilo y C₁-C₂-fluoroalcoxi. Especialmente, R^b en la fórmula Het1/2q es hidrógeno.

35 R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x4} , independientemente unos de otros, se eligen en particular del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi y especialmente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₂-alcoxi y C₁-C₂-fluoroalcoxi. En particular al menos 2 de los radicales R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x4} son hidrógeno y especialmente al menos 3 o todos los radicales R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x4} son hidrógeno.

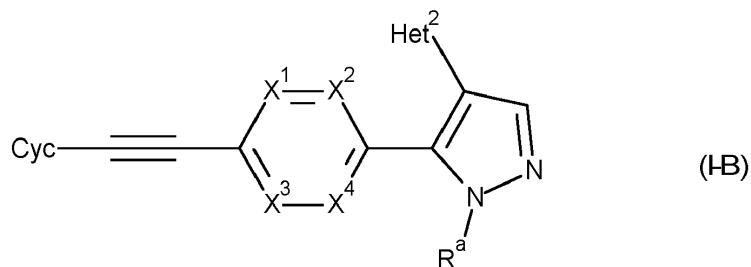
Un grupo más particular de realizaciones se refiere a compuestos de fórmula I, en los que X^1 es $C-R^{x1}$, X^2 es $C-R^{x2}$, X^3 es $C-R^{x3}$ y X^4 es $C-R^{x4}$. Un grupo incluso más particular de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I, en los que X^1 es $C-R^{x1}$, X^2 es $C-R^{x2}$, X^3 es $C-R^{x3}$ y X^4 es $C-R^{x4}$, en los que al menos 3 de R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} son hidrógeno y a lo sumo uno de R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} es un radical R^3 como el definido antes. Un grupo especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I, en los que cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es CH.

Un grupo particular de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I, en los que la fracción Het1/2 es un radical Het1/2a, en el cual R^b es hidrógeno. Estos compuestos se pueden describir mediante la fórmula I-A siguiente



Por consiguiente, un grupo particular de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-A, a los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, sus tautómeros y sus hidratos, en los que Cyc, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Het² y R^a son los definidos antes y en los que Cyc, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Het² y R^a tienen en particular los significados particulares o especiales indicados antes.

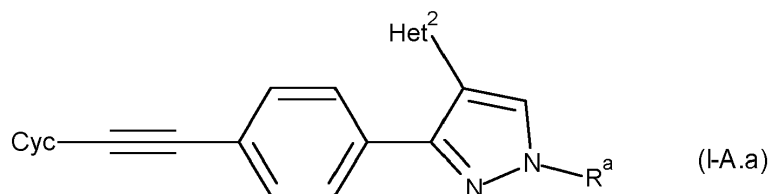
Otro grupo particular de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I, en los que la fracción Het1/2 es un radical Het1/2q, en el cual R^b es hidrógeno. Estos compuestos se pueden describir mediante la fórmula I-B siguiente



Por consiguiente, un grupo particular de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-B, a los N-óxidos, sus tautómeros y sus hidratos, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, sus tautómeros y sus hidratos, en los que Cyc, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Het² y R^a son los definidos antes y en los que Cyc, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Het² y R^a tienen en particular los significados particulares o especiales indicados antes.

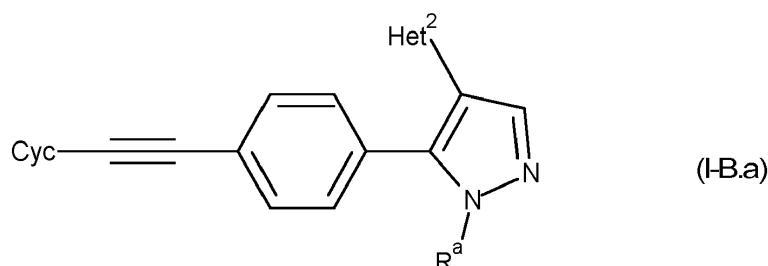
En las fórmulas I-A y I-B la variable X^1 es en particular $C-R^{x1}$, X^2 es en particular $C-R^{x2}$, X^3 es en particular $C-R^{x3}$ y X^4 es en particular $C-R^{x4}$, en los que R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} son los definidos antes, en los que en particular al menos 3 de R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} son hidrógeno y a lo sumo uno de R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} no es hidrógeno.

Un grupo especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-A, en los que cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es CH. Estos compuestos se pueden describir mediante la fórmula I-A.a siguiente



Por consiguiente, un grupo especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-A.a, a los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, sus tautómeros y sus hidratos, en los que Cyc, Het² y R^a son los definidos antes y en los que Cyc, Het² y R^a tienen en particular los significados particulares o especiales indicados antes.

Otro grupo especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-B, en los que cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es CH. Estos compuestos se pueden describir mediante la fórmula I-B.a siguiente



Por consiguiente, otro grupo especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-B.a, a los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, sus tautómeros y sus hidratos, en los que Cyc, Het² y Rᵃ son los definidos antes y en los que Cyc, Het² y Rᵃ tienen en particular los significados particulares o especiales indicados antes.

En las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a y I-B.a Het² es en particular fenilo o un hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, y opcionalmente uno o dos heteroátomos más como integrantes del anillo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 1, 2 o 3 radicales R¹. Het² se elige más particularmente del grupo que consiste en fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo y piridazinilo, donde los radicales mencionados previamente no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R¹ como el definido antes. Aún más particularmente, la variable Het² en las fórmulas I-A y I-A.a se elige del grupo que consiste en 4-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-piridilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo y 4-piridazinilo donde los radicales mencionados previamente no están sustituidos o pueden llevar 1 o 2 radicales R¹ como el definido antes.

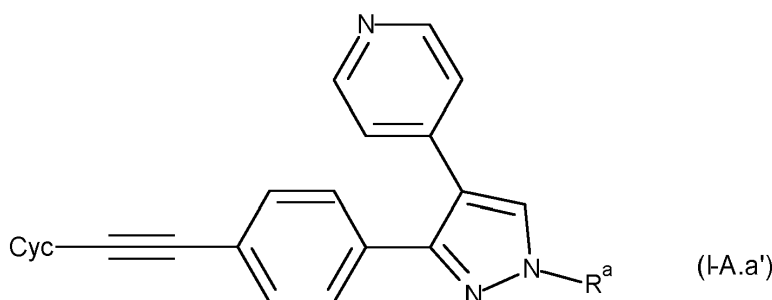
En realizaciones particulares de los compuestos de las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a y I-B.a Het² es un hetarilo de 6 integrantes, como piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, que no está sustituido.

En otras realizaciones particulares de los compuestos de las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a y I-B.a Het² es fenilo que está sustituido con 1 radical R¹, en el que R¹ es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en halógeno, CN, NH₂, NH-C₁-C₂-alquilo, N(C₁-C₂-alquil)₂, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalquilo y C₁-C₂-fluoroalcoxi y especialmente del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y NH₂.

En otras realizaciones particulares de los compuestos de las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a y I-B.a Het² es un hetarilo de 6 integrantes, como piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, que no está sustituido.

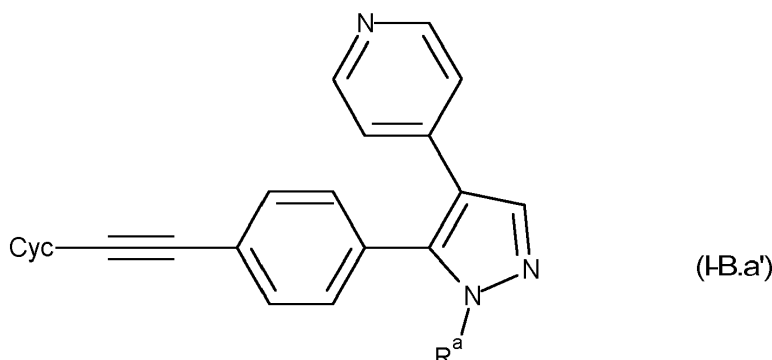
En un grupo especial las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a y I-B.a Het² es 4-piridilo.

Un grupo muy especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-A, en los que cada uno de X¹, X², X³ y X⁴ es CH y en los que Het² es 4-piridilo. Estos compuestos se pueden describir mediante la fórmula I-A.a' siguiente



Por consiguiente, un grupo muy especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-A.a', a los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, sus tautómeros y sus hidratos, en los que Cyc y Rᵃ son los definidos antes y en los que Cyc y Rᵃ tienen en particular los significados particulares o especiales indicados antes y a continuación.

Otro grupo muy especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-B, en los que cada uno de X¹, X², X³ y X⁴ es CH y en los que Het² es 4-piridilo. Estos compuestos se pueden describir mediante la fórmula I-B.a' siguiente



Por consiguiente, un grupo muy especial de realizaciones se refiere a los compuestos de fórmula I-B.a', a los N-óxidos, sus tautómeros y sus hidratos, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, los tautómeros y los hidratos de éstas, en los que Cyc y R^a son los definidos antes y en los que Cyc y R^a tienen en particular los significados particulares o especiales indicados antes y a continuación.

En las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a' el radical Cyc se elige en particular del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, benzofurilo y hetarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 integrantes, unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo más elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo monocíclico, el benzofurilo y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R². Más particularmente, Cyc se elige del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 integrantes, unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, el hetarilo monocíclico y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R². En particular Cyc no está sustituido o lleva 1 o 2 sustituyentes R².

El radical Cyc en las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a' tiene en particular al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido al triple enlace. Más particularmente, Cyc tiene al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido al triple enlace y se elige del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 integrantes, unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, el hetarilo monocíclico y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R². En particular Cyc no está sustituido o lleva 1 o 2 sustituyentes R².

En este contexto, R², si está presente, se elige en particular entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, y C₃-C₆-cicloalquilo fluorado. A este respecto, R² se elige especialmente entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo y ciclopropilo fluorado.

Especialmente, el radical Cyc en las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a' se elige del grupo que consiste en 2-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, donde los radicales mencionados previamente pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R² que son los definidos antes, y en particular se eligen del grupo que consiste en halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquilo fluorado y se eligen especialmente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

Aparte de eso, las variables R¹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ tienen particularmente, independientemente de su aparición y con relación a las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a' y con respecto a cada una de las realizaciones, grupos de realizaciones y realizaciones particularmente preferidas, mencionados antes, uno de los significados siguientes:

R¹¹, R²¹, R³¹, independientemente unos de otros, son en particular hidrógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo.

R¹², R²², R³², independientemente unos de otros, son en particular C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-fluoroalquilo, especialmente metilo, etilo, difluorometilo o trifluorometilo.

R¹³, R²³, R³³, independientemente unos de otros, son en particular hidrógeno o C₁-C₄-alquilo, especialmente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R¹⁴, R²⁴, R³⁴, independientemente unos de otros, son en particular hidrógeno o C₁-C₄-alquilo, especialmente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R¹³ y R¹⁴, R²³ y R²⁴, R³³ y R³⁴, respectivamente, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos también pueden formar un radical heterocíclico saturado, unido por N, que se elige del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y 4-metilpiperazin-1-ilo, donde los 6 radicales heterocíclicos mencionados previamente pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre metilo y flúor.

R²⁵ es en particular hidrógeno o C₁-C₄-alquilo, especialmente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R' es en particular hidrógeno o C₁-C₄-alquilo, especialmente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

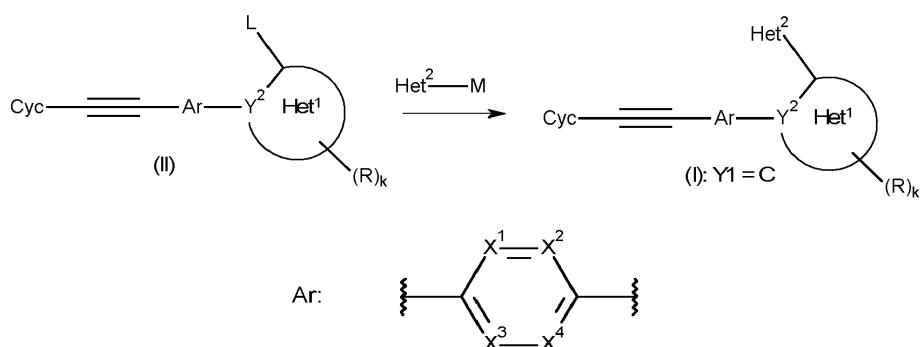
Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de fórmula I, a los N-óxidos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde los compuestos de fórmula I se eligen del grupo que consiste en:

4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etnil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 5-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 4-(1-metil-3-(4-((1-propil-1*H*-pirazol-4-il)etnil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 5-fluoro-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 3-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etnil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 4-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 2-metil-6-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etnil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 4-(3-(4-((1*H*-pirazol-4-il)etnil)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)quinolina,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-1,5-naftiridina,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]imidazo[1,2-*a*]piridina,
 6-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina,
 4-metil-2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]quinolina,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]tiazol,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]quinoxalina,
 3-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]-2-(4-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol,
 2-metoxi-6-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 3-metoxi-2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 4-[1-metil-3-[4-(2-feniletnil)fenil]pirazol-4-il]piridina,
 3-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]fenil]-2-(4-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol,
 5-[1-metil-3-[4-(2-(6-metil-2-piridil)etnil)fenil]pirazol-4-il]pirimidina,
 2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 2-metil-6-[2-[4-[2-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(2-metilpirazol-3-il)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 4-[1-metil-3-[4-(2-(6-metil-2-piridil)etnil)fenil]pirazol-4-il]piridazina,
 2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(3-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 2-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-pirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina,
 2-[2-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-pirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina y
 2-[2-[2-metoxi-4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina.

Los compuestos de la invención de las fórmulas generales I, I-A, I-A.a, I-A.a', I-B, I-B.a y I-B.a' y los materiales de partida utilizados para prepararlos, se pueden preparar en analogía con los procesos conocidos de química orgánica como los descritos en trabajos estándar de química orgánica, por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la bibliografía citada en esos documentos, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999 y la bibliografía citada en ese documento. Los compuestos de la invención de fórmula general I se preparan ventajosamente por los métodos descritos a continuación y/o en la sección experimental.

Un método adecuado para preparar los compuestos de fórmula I, en los que Y¹ es un átomo de carbono, comprende la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto Het²-M como se describe en el esquema 1.

Esquema 1:

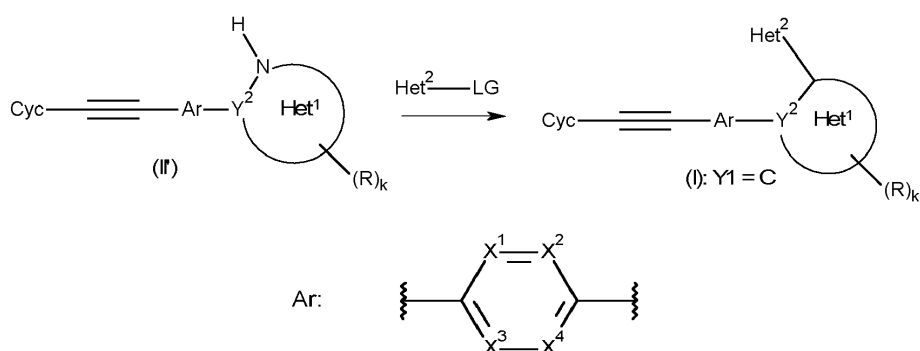


- 5 En el esquema 1, las variables k , R , Y^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Het^1 , Het^2 y Cyc son las definidas antes. L es un grupo saliente adecuado que incluye: halógeno como cloro, bromo o yodo, alquilsulfonato como metilsulfonato, fenilsulfonato, alquilfenilsulfonato como tosilato y perfluoroalquilsulfonato como triflato, pentaflato, heptaflato o nonaflato. M se refiere a un metal o un grupo organometálico unido a metal, como Li , MgHal , ZnHal , donde Hal es Cl , Br o I , un grupo $\text{Sn}(\text{R}^{\text{Sn}})_3$ donde R^{Sn} es $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$ o $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cicloalquilo}$ o fenilo. M también puede ser un radical $\text{B}(\text{OR}^{\text{B}^1})(\text{OR}^{\text{B}^2})$, en el que R^{B^1} y R^{B^2} son, independientemente uno de otro, hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$ o R^{B^1} y R^{B^2} juntos forman una fracción $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alcanodiilo}$, por ej. etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo o 1,1,2,2-tetrametiletan-1,2-diilo.

La reacción del compuesto M-Het^2 con el compuesto de fórmula II se puede llevar a cabo por analogía con las reacciones de acoplamiento conocidas en presencia de catalizadores de metales de transición adecuados, en particular catalizadores de paladio. Las condiciones de reacción típicas son las del acoplamiento de Stille y reacciones relacionadas (véanse, por ej. Stille et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25,508; J. Eluguero et al.; Synthesis 1997, 5, 563-566) o el acoplamiento de Suzuki (véanse, por ej. a. Suzuki et al, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, N. Zhe et al.; J. Med. Chem. 2005, 48 (5), 1569-1609; Young et al.; J. Med. Chem. 2004, 47 (6), 1547-1552; C. Slee et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 3243-3253, T. Zhang et al. Tetrahedron Lett., 52 (2011), 311-313, S. Bourrain et al., Synlett. 5 (2004), 795-798).

Un método adecuado para preparar los compuestos de fórmula I, en los que Y^1 es un átomo de nitrógeno, comprende la reacción de un compuesto de fórmula II' con un compuesto $\text{Het}^2\text{-LG}$ como se describe en el esquema 2.

Esquema 2:

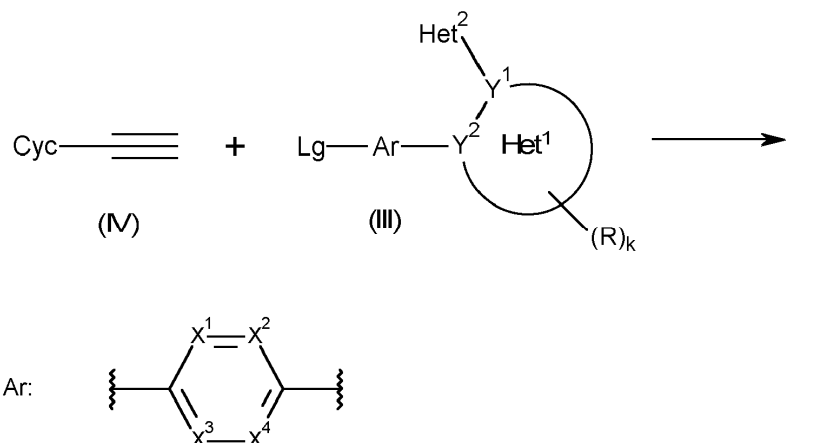


- En el esquema 2, las variables k , R , Y^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Het^1 , Het^2 y Cyc son las definidas antes. LG es un grupo saliente adecuado que incluye: halógeno como cloro, bromo o yodo, alquilsulfonato como metilsulfonato, fenilsulfonato, alquilfenilsulfonato como tosilato y perfluoroalquilsulfonato como triflato, pentaflato, heptaflato o nonaflato. La reacción del compuesto II' y el compuesto $\text{Het}^2\text{-LG}$ se lleva a cabo habitualmente en presencia de un catalizador de un metal de transición como un catalizador de paladio en relación con una reacción de Buchwald-Hartwig. Los catalizadores de paladio adecuados son por ejemplo tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) o acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$). La reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de una tri(sustituída)fosfina, por ejemplo una triarilfosfina como trifenilfosfina, tritolilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP), tri(ciclo)alquilfosfina como tris- n -butilfosfina, tris(terc-butil)fosfina o tris(ciclohexilfosfina), o dicitclohexil-(2',4',6'-tri-isopropil-bifenil-2-il)-fosfano (X-Phos). Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base como un alcóxido alcalino, alcóxido alcalinotérreo, carbonato alcalino o carbonato alcalinotérreo como tert-butóxido de sodio o carbonato de cesio. Los catalizadores de un metal de transición adecuados son también compuestos de cobre (I) por ejemplo yoduro de cobre (I). Ventajosamente la reacción de II' con $\text{Het}^2\text{-LG}$ se realiza después en presencia de un ligando diamina. Los ligandos diamina adecuados son 1,10-fenantrolina, trans- N , N' -dimetilciclohexano-1, 2-diamina o trans-1,2-ciclohexanodiamina. Habitualmente, la

reacción se lleva a cabo en presencia de una base como carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de cesio o carbonato de potasio.

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por acoplamiento de alquino como se describe en el esquema 3:

Esquema 3:

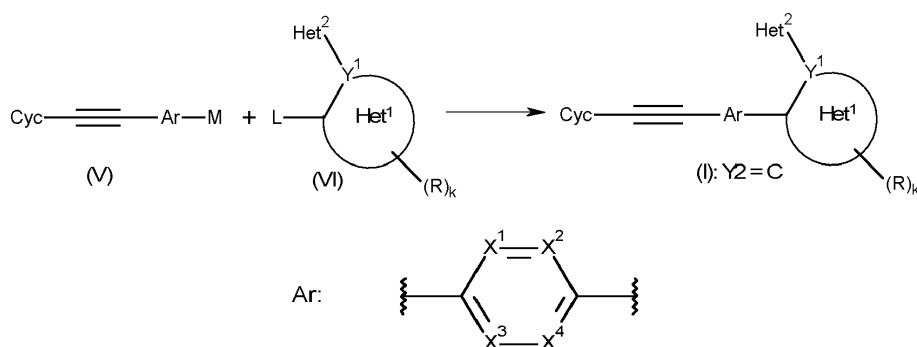


En el esquema 3, las variables k, R, Y², X¹, X², X³, X⁴, Het¹, Het² y Cyc son las definidas antes. Lg es un grupo saliente adecuado que incluye: halógeno como cloro, bromo o yodo, alquilsulfonato como metilsulfonato, fenilsulfonato, alquilfenilsulfonato como tosilato y perfluoroalquilsulfonato como triflato, pentaflato, heptaflato o nonaflato.

La reacción del compuesto III con el compuesto de fórmula IV se puede llevar a cabo por analogía con las reacciones de acoplamiento de alquino conocidas, en presencia de catalizadores de metales de transición adecuados, en particular catalizadores de paladio, por ejemplo en las condiciones de acoplamiento de Sonogashira. Las condiciones de reacción típicas se describen por ej. en Prabakaran, K.; Nawaz Khan F.; Sung Jin J.; Tetrahedron Lett. 52 (2011) 2566-2570 o en los ejemplos.

Un método adecuado para preparar los compuestos de fórmula I, en los que Y² es un átomo de carbono, comprende la reacción un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI como se describe en el esquema 4.

Esquema 4:

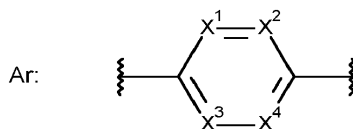
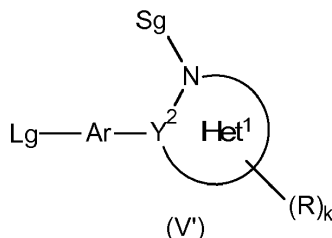


En el esquema 4, las variables k, R, Y², X¹, X², X³, X⁴, Het¹, Het² y Cyc son las definidas antes. L es un grupo saliente adecuado que incluye: halógeno como cloro, bromo o yodo, alquilsulfonato como metilsulfonato, fenilsulfonato, alquilfenilsulfonato como tosilato y perfluoroalquilsulfonato como triflato, pentaflato, heptaflato o nonaflato. M se refiere a un metal o un grupo organometálico unido a metal, como Li, MgHal, ZnHal, donde Hal es Cl, Br o I, un grupo Sn(R^{Sn})₃ donde R^{Sn} es C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo o fenilo. M también puede ser un radical B(OR^{B1})(OR^{B2}), en el que R^{B1} y R^{B2} son, independientemente uno de otro, hidrógeno o C₁-C₄-alquilo o R^{B1} y R^{B2} juntos forman una fracción C₂-C₆-alcanodiilo, por ej. etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo o 1,1,2,2-tetrametiletan-1,2-diilo. Las condiciones de reacción son las descritas para el esquema 1.

Los compuestos de las fórmulas II, II', III, IV, V y VI son conocidos o se pueden preparar por analogía con los métodos descritos en los ejemplos de aquí en adelante.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por analogía con el método descrito en el esquema 3 por reacción de un alquino de fórmula IV con un compuesto de fórmula V seguida de la introducción de un grupo saliente L, por ejemplo por halogenación en Het¹.

Asimismo, los compuestos de fórmula II' se pueden preparar por analogía con el método descrito en el esquema 3 por reacción de un alquino de fórmula IV con un compuesto de fórmula V', en el que Sg es hidrógeno o un grupo protector de N, opcionalmente seguida de desprotección.



Los N-óxidos del compuesto I se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I según los métodos de oxidación convencionales, por ejemplo tratando dichos compuestos con un perácido orgánico; como ácido metacloroperbenzoico o ácido 3-cloroperbenzoico [Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903 (1995), WO 03/64572]; o con oxidantes inorgánicos; como peróxido de hidrógeno [cf. Journal of Heterocyclic Chemistry 18 (7), 1305-1308 (1981)] u ozono [cf. Journal of the American Chemical Society 123(25), 5962-5973 (2001)]. La oxidación puede conducir a mono-N-óxidos puros o a una mezcla de diferentes N-óxidos, que se pueden separar por métodos convencionales; como cromatografía.

Las reacciones se realizan habitualmente en un solvente orgánico, incluidos solventes orgánicos apróticos, por ejemplo amidas, lactamas y ureas sustituidas; como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametil urea, éteres cíclicos; como dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados; como diclorometano, y sus mezclas, así como sus mezclas con C₁-C₆-alcanos y/o agua.

Las reacciones descritas antes se realizarán generalmente a temperaturas que varían entre -10 °C y 100 °C, dependiendo de la reactividad de los compuestos utilizados.

Las mezclas de reacción se procesan de manera convencional, por ejemplo mezclándolas con agua, separando las fases y, cuando corresponda, purificando los productos crudos por cromatografía. Los productos intermedios y los productos finales resultan en algunos casos en forma de aceites viscosos incoloros o de color marrón pálido, que se liberan de los volátiles o se purifican a presión reducida y a una temperatura moderadamente elevada. Si los productos intermedios y los productos finales se obtienen como sólidos, la purificación también puede tener lugar por recristalización o digestión.

Debido a su capacidad para inhibir a PDE10A a bajas concentraciones, los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, son particularmente adecuados para tratar trastornos o afecciones, que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A. Los términos "tratar" y "tratamiento" en el contexto de la presente invención se debe entender que incluyen tanto el tratamiento curativo de la causa de una enfermedad o un trastorno, el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad o el trastorno, es decir controlar la enfermedad o el trastorno o paliar las afecciones o síntomas asociados a una enfermedad o un trastorno, y el tratamiento profiláctico, es decir el tratamiento para reducir el riesgo de padecer una enfermedad o un trastorno.

Los trastornos o afecciones neurológicos y psiquiátricos que se pueden tratar por inhibición de PDE10A, incluidos el tratamiento curativo, el control o la mejora y la profilaxis, incluyen trastornos del SNC, en particular esquizofrenia, depresión, trastornos bipolares, disfunciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, disfunciones cognitivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington (corea de Huntington), trastornos de ansiedad y relacionados a sustancias adictivas, especialmente trastorno por el uso de sustancias adictivas, afecciones de tolerancia a sustancias adictivas asociadas a síndrome de abstinencia. Los trastornos o afecciones que pueden ser tratados por inhibición de PDE10A, que incluyen tratamiento curativo, control o mejora y profilaxis, también incluyen el tratamiento de la obesidad inducida por la dieta.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, para el tratamiento de trastornos o afecciones, que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A, es decir la invención se refiere al uso de dichos compuestos para el tratamiento curativo de una enfermedad o un trastorno de ese tipo, controlar dicha enfermedad o trastorno, paliar los síntomas asociados a dicha enfermedad o trastorno y reducir el riesgo de padecer dicha enfermedad o dicho trastorno.

La presente invención se refiere en particular a compuestos para utilizar en:

- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, esquizofrenia en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, depresión en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, trastornos bipolares en un mamífero;
- un método para tratar o paliar los síntomas asociados a trastornos por uso de sustancias adictivas en un mamífero;
- un método para tratar o paliar los síntomas asociados a trastornos asociados a obesidad inducida por la dieta en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, síntomas conductuales en la enfermedad de Alzheimer;
- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, ansiedad en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar, o reducir el riesgo de padecer, la enfermedad de Huntington en un mamífero;

dichos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, a un mamífero que lo necesita.

El sujeto tratado con los métodos de la presente es generalmente un mamífero, preferentemente un ser humano, masculino o femenino, en el cual se desea la inhibición de PDE10A. Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" significan la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que está siendo buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro clínico. Se reconoce que un experto en el área puede afectar los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente aquejado en ese momento de los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente aquejado de los trastornos, con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Según se usan en este documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos, en los que puede haber enlentecimiento, interrupción, detención, control o parada del avance de los trastornos descritos en este documento, pero que no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno. El término "composición" según se usa en este documento intenta abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el o los principios activos, y el o los ingredientes inertes que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, la complejación o la agregación de cualquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Concordantemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere dar a entender que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor.

Las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto se debe entender que significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo que necesita tratamiento.

Una realización preferida de la presente invención proporciona compuestos para utilizar en un método de tratamiento de la esquizofrenia, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuesto para utilizar en un método de tratamiento de trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Éstos incluyen: trastornos que tienen síntomas psicóticos como característica definitoria. El término psicóticos se refiere a delirios, alucinaciones prominentes, habla desorganizada, comportamiento desorganizado o catatónico. El trastorno incluye: esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular la esquizofrenia, y que estos sistemas evolucionan con el progreso de las ciencias médicas. Por lo tanto, el término "esquizofrenia" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos para utilizar en un método de tratamiento de trastornos relacionados con sustancias, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos para utilizar en un método de tratamiento de la ansiedad, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye ansiedad y trastornos relacionados. Éstos incluyen: trastornos de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y trastorno de ansiedad no especificada. Según se usa en este documento el término "ansiedad" incluye el tratamiento de esos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados descritos en DSM-IV. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular para la ansiedad, y que estos sistemas evolucionan con el progreso de las ciencias médicas. Por lo tanto, el término "ansiedad" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos para utilizar en un método de tratamiento de la depresión, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la depresión y los trastornos relacionados. Los trastornos depresivos son, por ejemplo, de un solo episodio o trastornos depresivos mayores recurrentes y trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica; depresión melancólica que incluye anorexia, pérdida de peso, insomnio y despertar temprano por la mañana, y retraso psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva), que incluye aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, ansiedad y fobias; trastorno afectivo estacional; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Según se usa en este documento el término "depresión" incluye el tratamiento de esos trastornos depresivos y trastornos relacionados descritos en DSM-IV.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos para utilizar en un método de tratamiento de los trastornos relacionados con sustancias, especialmente dependencia de sustancias, abuso de sustancias, tolerancia a sustancias y abstinencia de sustancias, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye los trastornos relacionados al consumo de sustancias adictivas (inclusive alcohol), a los efectos secundarios de una medicación y a la exposición a toxinas. Las sustancias adictivas incluyen alcohol, anfetaminas y simpaticomiméticos que actúan de manera similar, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina (PCP) o arilciclohexilaminas que actúan de manera similar y sedantes, hipnóticos o ansiolíticos. También, se incluyen la dependencia de múltiples sustancias y otros trastornos desconocidos relacionados con sustancias. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular para los trastornos relacionados a sustancias, y que estos sistemas evolucionan con el progreso de las ciencias médicas. Por lo tanto, la expresión "trastorno relacionado a sustancias" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer afecciones que requieren la inhibición de PDE10A un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0.01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar en una sola dosis o en múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango la dosis puede ser de 0.05 a 0.5, de 0.5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1.0 a 1000 miligramos de principio activo, particularmente 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 y 1000.0 miligramos de principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar según un régimen de dosificación de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Al tratar, prevenir, controlar, mejorar o reducir el riesgo de padecer trastornos neurológicos y psiquiátricos u otras enfermedades para los cuales están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos por kilo de peso corporal del animal, preferentemente administrados como una única dosis diaria o en dosis fraccionadas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos más grandes, la dosis total diaria es de aproximadamente 1.0 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos, en el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente en particular, pueden variar y dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género, la dieta, el modo y la hora de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia que esté recibiendo el huésped.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por las vías de administración convencionales, que incluyen inyección o infusión parenteral (por ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), oral, mediante aerosol para inhalar, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o vías de administración tópicas.

Los compuestos según la presente invención son útiles además en un método para la prevención, el tratamiento, el control, la mejora, o la reducción del riesgo de padecer, las enfermedades, los trastornos y las afecciones mencionados previamente, en combinación con otros agentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora, o la reducción del riesgo de padecer, enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de fórmula I o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cada uno de los fármacos solo. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizados para ese fin, simultánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto de fórmula I. No obstante, la terapia de combinación puede también incluir terapias en las cuales el compuesto de fórmula I y uno o más de otros fármacos se administren en diferentes horarios superpuestos. También está contemplado que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos se pueden usar en dosis menores que cuando se usa cada uno individualmente. Concordantemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más principios activos, además de un compuesto de fórmula I. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro principio activo, sino también con dos o más de otros principios activos.

Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos utilizados en la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente utilizadas con ese fin, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso entre el compuesto de la presente invención y el segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio activo. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso entre el

compuesto de la presente invención y el otro agente variará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferentemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado previamente, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada principio activo. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros principios activos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser antes, simultáneamente o a continuación de la administración del otro u otros principios activos.

Los compuestos y las composiciones de la invención, en particular de los compuestos de las fórmulas I, I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a' se pueden usar como herramientas de diagnóstico. Los compuestos de la invención, que llevan un marcador isotópico emisor de positrones, en particular ^{11}C o ^{18}F u otro isótopo emisor de positrones son herramientas de diagnóstico adecuadas para la tomografía por emisión de positrones (PET). Los compuestos de la invención que llevan un marcador isotópico emisor de rayos gamma, en particular ^{123}I , son herramientas de diagnóstico adecuadas para la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

La capacidad de la PET y la SPECT para investigar el grado de ocupación del receptor en humanos y animales mediante ligandos endógenos o fármacos es ampliamente reconocida. Esto constituye el uso de PET y SPECT como un biomarcador para evaluar la eficacia de las intervenciones farmacológicas con fármacos. El tema y el uso de ligandos emisores de positrones, es decir compuestos que tienen un marcador isotópico emisor de positrones, con estos fines, ha sido reseñado en general, por ejemplo por Burns et al. en "PET ligands for assessing receptor occupancy in vivo", Annual Reports in Medicinal Chemistry 36 (2001), pp 267-276; Burns et al. "Positron emission tomography neuroreceptor imaging as a tool in drug discovery, research and development" Current Opinion in Chemical Biology 3(4) (1999) 388-394; J. Hietalla "Ligand-receptor interactions as studied by PET: implications for drug development", Annals of Medicine (Helsinki) 31(6) (1999), pp 438-443.

Las posiciones adecuadas para marcadores isotópicos son en particular el radical R^a y los radicales R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x4} en la fórmula I, en particular los compuestos de las fórmulas I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a'. Los marcadores adecuados para PET incluyen ^{11}C o ^{18}F u otro isótopo emisor de positrones. Los marcadores adecuados para SPECT incluyen ^{123}I . ^{11}C puede estar presente, por ejemplo, en forma de un grupo alquilo marcado con ^{11}C , en particular como un metilo marcado con ^{11}C . Los marcadores ^{18}F pueden estar presentes, por ejemplo, en forma de un fluoro- C_1 - C_4 -alquilo marcado con ^{18}F como CH_2CH_2 - ^{18}F o como ^{18}F que está unido a un carbono aromático, por ejemplo como el radical R^3 unido a Ar. ^{123}I puede estar presente como un marcador unido a un carbono aromático, por ejemplo como el radical R^3 unido a Ar.

Los compuestos de fórmula I, en particular los compuestos de las fórmulas I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a', que llevan un marcador isotópico emisor de positrones, en particular un ^{11}C o ^{18}F u otro isótopo emisor de positrones son herramientas de ligandos adecuadas para PET, en particular herramientas de ligandos de PDE10A para PET del cerebro, especialmente para PET del cerebro de seres humanos. Los compuestos de fórmula I, en particular los compuestos de las fórmulas I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a', que llevan un marcador isotópico emisor de rayos gamma, en particular ^{123}I , son herramientas de ligandos adecuadas para SPECT, en particular herramientas de ligandos de PDE10A para SPECT del cerebro, especialmente para SPECT del cerebro de los seres humanos.

Son compuestos particularmente útiles aquellos en los que el marcador isotópico puede ser incorporado en el compuesto en una etapa muy tardía de la síntesis, por ejemplo por alquilación con un agente alquilante marcado con ^{11}C , en particular con un reactivo que sea capaz de incorporar un grupo $^{11}\text{CH}_3$ como $^{11}\text{CH}_3\text{I}$, o por incorporación de un marcador ^{18}F , por ejemplo por sustitución nucleofílica con aniones fluoruro ^{18}F . En este sentido, los compuestos de las fórmulas I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a' son particularmente útiles dado que un radical R^a marcado con isótopo se puede incorporar simplemente mediante una reacción de alquilación de un precursor de las fórmulas I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' y I-B.a', en el que R^a es hidrógeno. También será posible introducir un marcador flúor ^{18}F haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I que tiene un grupo saliente unido a carbono como bromo, yodo, C_1 - C_4 -alquilsulfonilo o fluoro- C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, con aniones fluoruro ^{18}F , en las condiciones de una reacción de reemplazo nucleofílico. Por ejemplo, un compuesto de las fórmulas I-A, I-B, I-A.a, I-B.a, I-A.a' o I-B.a', en el que R^a es un radical C_1 - C_4 -alquil- OR^{11} , en el que R^{11} es C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, por ejemplo R^a es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-SO}_2\text{CH}_3$, se puede hacer reaccionar con aniones fluoruro ^{18}F en las condiciones de una reacción de reemplazo nucleofílico para obtener un compuesto en el que R^a es fluoro- C_1 - C_4 -alquilo marcado con ^{18}F como CH_2CH_2 - ^{18}F . Asimismo es posible introducir un marcador ^{18}F o ^{11}C como sustituyente en un carbono aromático, por ejemplo en la posición de R^3 .

Otros compuestos útiles son aquellos en los que el marcador isotópico puede ser incorporado en una etapa muy tardía de la síntesis, por ejemplo por monohalogenación en un carbono aromático, por ejemplo por reemplazo con ^{123}I de un grupo tri(alquilo inferior)estaño, que esté unido a un carbono aromático, por ej. en la posición de R^3 , en presencia de ácido y peróxido de hidrógeno, o por reemplazo con ^{18}F de un grupo nitro o trimetilamonio unido a un átomo de carbono aromático como el grupo R^3 en presencia de $[\text{F}^{18}]\text{KF}$ y kryptofix-2,2,2.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (es decir medicamentos) que contienen al menos un compuesto de la presente invención y, cuando sea apropiado, uno o más excipientes adecuados.

Estos excipientes/portadores de fármacos se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseados.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para fabricar composiciones farmacéuticas para administración parenteral (por ej., inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), oral, sublingual, intratraqueal, intranasal, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, y se pueden administrar a animales o humanos en formas farmacéuticas unitarias, mezcladas con portadores farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de las disfunciones o enfermedades mencionadas antes.

En las composiciones farmacéuticas, el al menos un compuesto de la presente invención se puede formular solo o junto con otros principios activos, en formulaciones para unidades de dosificación adecuadas que contengan excipientes convencionales, los cuales serán generalmente atóxicos y/o farmacéuticamente aceptables. Los portadores o excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, portadores o medio para el principio activo. Los excipientes adecuados se listan en las monografías medicinales de los especialistas. Además, las formulaciones pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares usuales, como deslizantes; humectantes; emulsionantes y suspendentes; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizantes de emulsiones; formadores de película; formadores de gel; enmascarantes de olores; correctores del sabor; resina; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; neutralizantes; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; reengrasantes y sobreengrasantes; materias primas para pomadas, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizantes; esterilizantes; bases de supositorios; auxiliares de comprimidos, como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; desecantes; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación, en este sentido, se basa en el conocimiento de especialistas como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas incluyen formas para administración oral, como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para ingestión oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención se pueden usar en cremas, pomadas o lociones para administración tópica.

Si se prepara una composición sólida en forma de comprimidos el ingrediente principal se mezcla con un portador farmacéutico como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco o dióxido de silicio.

Los comprimidos se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de la celulosa u otra sustancia adecuada o se pueden tratar de otra manera para que exhiban una actividad prolongada o retardada y para que liberen una cantidad predeterminada del principio activo básico de manera continua.

Una preparación en forma de cápsulas de gelatina se obtiene mezclando el principio activo con un diluyente y tomando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en forma de un jarabe o elixir o para administración en forma de gotas puede contener principios activos junto con un edulcorante, que sea preferentemente exento de calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante adecuado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener los principios activos mezclados con dispersantes, humectantes o suspendentes como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores del sabor.

La administración rectal se logra mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se efectúa utilizando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles inyectables que contienen dispersantes y/o humectantes farmacológicamente adecuados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

El principio activo básico también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, si fuera adecuado con uno o más portadores o aditivos.

Además de los compuestos de fórmula general I, sus N-óxidos, sus tautómeros, sus hidratos o sus sales farmacéuticamente adecuadas, las composiciones de la invención pueden contener otros principios activos básicos que pueden ser beneficiosos para el tratamiento de las insuficiencias o enfermedades indicadas antes.

La presente invención se refiere por lo tanto además a composiciones farmacéuticas en las cuales están presentes varios principios activos básicos juntos, donde al menos uno de ellos es un compuesto de la invención.

Al producir las composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención se mezclan o se diluyen opcionalmente con uno o más portadores.

5 Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar aún más la presente invención.

Ejemplos

Abreviaturas:

10	MeOH	metanol
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
15	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
	EtAc	acetato de etilo
	NBS	1-bromopirrolidina-2,5-diona
	h	hora
20	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	MS (ESI)	espectrometría de masas (ionización por electronebulización)
	LC/MS	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
	prep-HPLC	HPLC preparativa
25	RT	tiempo de retención

Las propiedades espectrales de la resonancia magnética nuclear (NMR) se refieren a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de ^1H -NMR corresponde al número de átomos de hidrógeno en la molécula para un tipo funcional particular. La naturaleza del desplazamiento, en relación con la multiplicidad, se indica cómo singulete (s), singulete ancho (s. br.), doblete (d), doblete ancho (d br.), triplete (t), triplete ancho (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m). Las constantes de acoplamiento se indican en unidades de hercios (Hz).

Los espectros de masas se registraron usando ionización por electronebulización.

35 En general, la LC-MS se registró en un sistema Agilent 1200 HPLC/6110 SQ. Todos los espectros de masas se tomaron con métodos de ionización por electronebulización (ESI).

HPLC en fase reversa (método TFA)

40 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en un equipo Phenomenex Luna C8(2) columna de 5 μm AXIA 100 Å (30 mm $\times$ 150 mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 5% de A, 0.5-8.5 min gradiente lineal de 5-100% de A, 8.7-10.7 min 100% de A, 10.7 -11.0 min gradiente lineal de 100-5% de A). Las muestras se inyectaron en 1.5 mL de DMSO:MeOH (1:1). Se utilizó un sistema de purificación Agilent serie 1100 que constaba de los módulos siguientes:

45 espectrómetro de masas Agilent serie 1100 LC/MSD SL con fuente de electronebulización API; dos bombas preparativas Agilent serie 1100; bomba isocrática Agilent serie 1100; detector de arreglo de diodos Agilent serie 1100 con celda de flujo preparativa (0.3 mm); divisor activo Agilent, recolector de fracción/muestrador automático IFC-PAL. La bomba de reposición para el espectrómetro de masas utilizó metanol:agua con 0.1% de ácido fórmico 3:1 a una velocidad de flujo de 1 mL/min. La recolección de las fracciones se desencadenó automáticamente cuando el cromatograma de iones extraídos (EIC) para la masa buscada excedió el umbral especificado en el método. El sistema se controló utilizando un equipo Agilent Chemstation (Rev B.10.03), Agilent A2Prep, y el software Leap FractPal, con macros Chemstation personalizadas para la exportación de datos.

La LC-MS (método A) se realizó aplicando las condiciones siguientes:

55 Información del método: Fase móvil: A: Agua (0.05% de TFA) B: ACN (0.05% de TFA)
 Gradiente: 5% de B durante 0.1 min, aumento hasta 95% de B en 0.7 min, 95% de B durante 0.9 min, nuevamente a 5% de B en 0.01 min.
 Velocidad de flujo: 3.0 mL/min
 60 Columna: Zorbax SB-C18 Rapid Resolution HT, 4.6 mm*30 mm, 1.8 μm
 Temperatura de la columna: 45 °C

La LC-MS (método B) se realizó aplicando las condiciones siguientes:

65 Fase móvil: A: Agua (NH_4HCO_3 10 mM) B: Acetonitrilo
 Gradiente: 5% de B durante 0.2 min, aumento hasta 95% de B en 1.2 min,

95% de B durante 1.35 min, nuevamente a 5% de B en 0.01 min.
 Velocidad de flujo: 2 mL/min
 Columna: XBridge C18, 4.6 mm * 50 mm, 3.5 µm
 Temperatura de la columna: 50 °C

I. Ejemplos de preparación

PRECURSOR 1: 4-(3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina

1) (1-(4-bromofenil)-2-(piridin-4-il)etanona

Se disolvió 4-metilpiridina (10.9 g, 117 mmol) en THF (150 ml) y se enfrió hasta -78 °C con agitación. Se agregó lentamente butililitio (40 ml, 100 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se le agregó lentamente una solución de 4-bromobenzonitrilo (21.84 g, 120 mmol) en THF (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C. Se permitió que la solución resultante se calentara y se agitó a 22 °C durante 18 h. Se le agregó agua, y después se acidificó con ácido bromhídrico al 48%. El solvente se eliminó en un evaporador rotatorio y la solución acuosa ácida resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La solución acuosa enfriada se extrajo varias veces con éter dietílico y luego se neutralizó la capa acuosa ácida. La 4-fenacilpiridina precipitó como un sólido amarillo (1-(4-bromofenil)-2-(piridin-4-il)etanona (20 g, 72.4 mmol, 72.4% de rendimiento)).

LC-MS (Método B): m/z 278 (M+H), RT: 1.86 min.

2) (E)-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona

Se calentó una mezcla de 1-(4-bromofenil)-2-(piridin-4-il)etanona (500 mg, 1.811 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1g, 8.39 mmol) en DMF (9 ml) hasta 100 °C durante alrededor de 6 h. La eliminación del solvente a presión reducida dio (E)-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (640 mg, 1.546 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite rojo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

LC-MS (Método B): m/z 331 (M+H), RT: 1.37 min.

3) 4-(3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina

Una mezcla de metilhidrazina (16.59 g, 144 mmol) y (E)-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (23.85 g, 72 mmol) en MeOH (260 ml) se agitó a aproximadamente 90 °C durante alrededor de 5 h. La solución se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con 2% de MeOH/DCM para dar 4-(3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (9.6 g, 30.6 mmol, 42.4 % de rendimiento).

LC-MS (Método B): m/z 314 (M+H), RT: 1.46 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51-8.50 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.49-7.47(m, 2H), 7.36-7.33(m, 2H), 7.16-7.15(m, 2H), 3.99 (s, 3H).

PRECURSOR 2: 2-[2-[4-(4-bromo-1-metilpirazol-3-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina

(1) 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol

Se agregaron 5 g (25.0 mmol) de 4-bromoacetofenona y 3.59 g (30.1 mmol) de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina a 40 ml de DMF. La mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (150 mL) y se extrajo con EA (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se concentró para dar un líquido rojo (6 g). El producto así obtenido se volvió a disolver en 50 ml de etanol y se trató con hidrazina monohidratada (3.5 ml, 75 mmol). Después de que la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió hasta 23 °C y se vertió en agua helada. El sólido precipitó de la solución y se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 3.6 g del compuesto 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol como un sólido amarillo (rendimiento: 80%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58-7.62 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H), 6.58 (d, J= 2.4, 1H).

(2) 3-(4-bromofenil)-1-metilpirazol y 5-(4-bromofenil)-1-metilpirazol

Se agregó lentamente hidruro de sodio (0.43 g, 17.9 mmol) a una solución de 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol (1.0 g, 4.48 mmol) en 50 ml de THF bajo N₂. La mezcla se agitó durante 1 h, y después se agregó yodometano (1.27 g, 8.97 mmol) a la suspensión. La mezcla se agitó a 23 durante 2 h. Se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con EtAc (50 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 1.0 g de un líquido incoloro (mezcla) (rendimiento: 90%).

LC-MS (Método B): m/z 237 (M+H) RT=1.62 min/2.5 min

(3) trimetil-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]silano

A una solución de 2-bromo-6-metilpiridina (3 g, 17.44 mmol) en 50 mL de Et₃N desgasificada se le agregó etniltrimetilsilano (1.88 g, 19.2 mmol), yoduro de cobre (I) (0.33 g, 1.74 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1.22 g, 1.74 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche bajo N₂. Después a la solución negra se le agregaron 30 mL de H₂O y se extrajo con EtAc (50 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice para dar 2.5 g de trimetil-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]silano como un líquido marrón (rendimiento: 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

(4) 2-[2-[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina y 2-[2-[4-(1-metilpirazol-5-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina

La mezcla de 3-(4-bromofenil)-1-metilpirazol y 5-(4-bromofenil)-1-metilpirazol (3.0 g, 15.9 mmol) obtenida en el paso 2, trimetil-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]silano (3.76 g, 15.8 mmol) y trietilamina (6.41 g, 63.4 mmol), yoduro de cobre (I) (0.30 g, 1.6 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1.11 g, 1.60 mmol) se agregaron cada uno secuencialmente a 30 mL de DMF. La reacción se calentó hasta 60 °C, después se agregó lentamente la solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (4.6 g, 17.4 mmol) en THF a la suspensión. Se agregó agua a la mezcla, se filtró y se extrajo con EtAc (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice para dar 1.4 g de una mezcla de 2-[2-[4-(1-metilpirazol-3-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina y 2-[2-[4-(1-metilpirazol-5-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina (rendimiento: 32%).

LC-MS (Método B): *m/z* 274 (M+H) RT=1.71 min/2.5 min

(5) 2-[2-[4-(4-bromo-1-metilpirazol-3-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina y 2-[2-[4-(4-bromo-1-metilpirazol-5-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina

Se agregó NBS (3.94 g, 22.1 mmol) a una solución de la mezcla obtenida en el paso 4 (5.5 g, 20.1 mmol) en 50 mL de DMF seca. La mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min y después se vertió en 100 mL de H₂O. Se formó un precipitado blanco que se extrajo con EtAc (150 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 2.0 g de 2-[2-[4-(4-bromo-1-metilpirazol-3-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina y 2.5 g de 2-[2-[4-(4-bromo-1-metilpirazol-5-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina (rendimiento: 63.5 %).

2-[2-[4-(4-bromo-1-metilpirazol-3-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

Método de HPLC preparativa:

Solvente principal	MeOH (con 0.1% de DEA)
Columna	OJ-H 4.6 mm * 250 mm 5 µm (Daicel Chemical Industries Co. Ltd)
Pocillo de muestra	P1: 2C
Temperatura de la columna	40 °C
Velocidad de flujo de CO ₂	2.25
Velocidad de flujo del cosolvente	0.75
% de cosolvente	25
Flujo total	3
Presión frontal	196
Presión posterior	150
Caída de la presión	46
Longitud de onda de inicio de PDA	214 nm
Longitud de onda de detención de PDA	359 nm

PRECURSOR 3: 2-[2-[4-(4-bromo-1-metilpirazol-5-il)fenil]etnil]-6-metilpiridina

El compuesto se preparó como se describió para el precursor 2 y se aisló del producto de reacción crudo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H).

Precursor 4: 3-bromo-2-(4-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol

1) clorhidrato de pirrolidin-2-imina

En un balón de 250 mL, se hizo burbujear amoníaco en etanol (80 mL) que se enfrió hasta -78 °C durante 45 min. La solución saturada así obtenida se transfirió a un autoclave Parr que contenía 4-clorobutanonitrilo (60 g, 580 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó hasta 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a un balón y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un sólido amarillo, que se lavó con éter dietílico y se secó en alto vacío para obtener un sólido blancuzco, 19.5 g, 232 mmol, 40% de rendimiento.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.22 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 3.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H).

2) 2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol

Una mezcla de 2-bromo-1-(piridin-4-il)etanona (12.8 g, 64 mmol), clorhidrato de pirrolidin-2-imina (10.8 g, 89.4 mmol) y Na₂CO₃ (33.8 g, 319 mmol) en DMF (65 mL) se agitó y se calentó hasta 80 °C en un matraz de tres cuellos de 250 mL durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 22 °C y se vertió en agua (500 mL). El producto se particionó entre acetato de etilo (300 mL) y la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (300 mL cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener un sólido gris, 2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (7.03 g, 38 mmol), 60% de rendimiento.

3) 3-bromo-2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol

Se agregó NBS (890 mg, 5 mmol) en fracciones a una solución en agitación de 2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (740 mg, 4 mmol) en DMF (10 mL) enfriada mediante un baño de agua helada para mantener la temperatura interna entre 15 y 20 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó a 22 °C durante 15 min y después se le agregó una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃. La solución resultante se agitó durante 1 h y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, seguida de solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación a presión reducida se obtuvo un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM = 1/10) para obtener un sólido amarillo pálido, 3-bromo-2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (924 mg, 3.5 mmol), 87% de rendimiento.

LCMS (ESI⁺): *m/z* 266 (M+H)⁺, RT: 1.64 min. (Método A)

EJEMPLO 1:

4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etnil)fenil)-1H-pirazol-4-il)piridina

En un vial de 4 mL, se agregó 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (28 mg, 0.06 mmol), seguido de acetato de paladio (II) (5.5 mg, 0.02 mmol) y trietilamina pura (51 µL, 0.37 mmol). A esto, se le agregó 4-(3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (38 mg, 0.12 mmol) disuelta en una solución 10% de agua/THF (1.0 mL), seguida de 5-etnil-1-metil-1H-imidazol (358 mg, 0.36) disuelto en una solución 10% de agua/THF (0.9 mL). Esto se tapó con una tapa septa, se evacuó y se purgó con nitrógeno 3-4 veces. Esto se colocó para agitar a 80 °C durante 5 horas. Luego de 5 horas se trató nuevamente con las mismas cantidades de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo, acetato de paladio (II), trietilamina y 5-etnil-1-metil-1H-imidazol, se volvió a purgar con nitrógeno y se colocó para agitar a 80 °C durante 16 h. Una vez completado, el producto se pasó a través de un cartucho de Celite. La reacción se controló por LC/MS y se secó. Los residuos se disolvieron en DMSO/MeOH 1:1. La purificación por HPLC en fase reversa (método TFA), proporcionó el compuesto del título (8.9 mg, 13%). Los productos se caracterizaron por ¹H NMR, MS y LC/MS.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, 27 °C) δ ppm 8.97 (s, 1 H) 8.67 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.75 (dd, *J*=14.19, 7.78 Hz, 4 H) 7.57 (d, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 340 (M+H)⁺.

Los compuestos de los ejemplos 2 a 11 y 13 a 23 se prepararon por analogía con el método representado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2:

2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etinil)piridina

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O 27 °C) δ ppm 8.69 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 8.64 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 7.81 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 7.71 (d, *J*=8.24 Hz, 3 H) 7.56 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 4.00 (s, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 337 (M+H)⁺.

EJEMPLO 3:**5-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etinil)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O 27 °C) δ ppm 8.69 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 7.75 - 7.84 (m, 3 H) 7.70 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H) 7.63 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 351 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4:**4-(1-metil-3-(4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)etinil)fenil)-1H-pirazol-4-il)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, 27 °C) δ ppm 8.66 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.71 - 7.78 (m, 3 H) 7.45 - 7.60 (m, 4 H) 4.09 (t, *J*=7.02 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 1.74 - 1.85 (m, 2 H) 0.79 - 0.85 (m, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 368 (M+H)⁺.

EJEMPLO 5:**5-fluoro-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etinil)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, 27 °C) δ ppm 8.66 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 8.63 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 7.76 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 7.69 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.53 - 7.57 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 355 (M+H)⁺.

EJEMPLO 6:**3-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etinil)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O 27 °C) δ ppm 8.69 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 8.64 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 7.81 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 7.71 (d, *J*=8.24 Hz, 3 H) 7.56 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 4.00 (s, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 351 (M+H)⁺.

EJEMPLO 7:**4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)etinil)fenil)-1H-pirazol-4-il)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, Temp=27 °C) δ ppm 8.68 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 7.78 (dd, *J*=12.66, 7.48 Hz, 4 H) 7.68 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H) 7.56 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 340 (M+H)⁺.

EJEMPLO 8:**4-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etinil)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, 27 °C) δ ppm 8.68 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 8.49 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 7.70 (d, 2 H) 7.53 - 7.61 (m, 3 H) 7.35 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 351 (M+H)⁺.

EJEMPLO 9:**2-metil-6-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etinil)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, Temp=27 °C) δ ppm 8.70 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 7.97 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.82 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 7.72 - 7.75 (m, 2 H) 7.64 - 7.68 (m, 1 H) 7.56 - 7.60 (m, 2 H) 7.49 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H);
MS (ESI) *m/z* 351 (M+H)⁺.

EJEMPLO 10:

4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil)fenil)-1H-pirazol-4-il)piridina

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, 27 °C) δ ppm 8.44 - 8.48 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 7.40 - 7.44 (m, 2 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H);
MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺.

EJEMPLO 11:**4-(3-(4-((1H-pirazol-4-il)etnil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina**

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₂O, Temp=27 °C) δ ppm 8.44 - 8.48 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 7.93 (s, 2 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.22 - 7.28 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H);
MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺.

EJEMPLO 12:**2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etnil)quinolina**

Se agregó 4-(3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (200 mg, 0.637 mmol) a una suspensión de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (36.8 mg, 0.032 mmol) y yoduro de cobre (I) (6.06 mg, 0.032 mmol) en DMF (1 mL). Se le agregó 2-etnilquinolina (134 mg, 0.700 mmol) en DMF (3 mL) seguida de la adición de trietilamina (0.106 ml, 0.764 mmol). El recipiente se enjuagó con argón y después la mezcla se agitó y se calentó en el microondas (110 °C, 300 W, 2 h). Se le agregaron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron en MgSO₄. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/AcCN) proporcionó 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etnil)quinolina (70 mg, 29%).

ESI-MS [M+H]⁺ = 387.1;

¹H-NMR (DMSO) δ ppm: 3.93 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.50 (d, 2H).

EJEMPLO 13:**2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-1,5-naftiridina**

MS (ESI) [M+Na]⁺ = 410.20, [M+H]⁺ = 388.20

EJEMPLO 14:**2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridina**

MS (ESI) [M+H]⁺ = 376.10

EJEMPLO 15:**6-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

MS (ESI) [M+H]⁺ = 376.10

EJEMPLO 16:**4-metil-2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]quinolina**

MS (ESI) [M+H]⁺ = 401.10

EJEMPLO 17:**2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]tiazol; ácido 2,2,2 trifluoroacético**

MS (ESI) [M+H]⁺ = 343.10

EJEMPLO 18:**2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]quinoxalina; ácido 2,2,2 trifluoroacético**

MS (ESI) [M+H+] = 388.20

EJEMPLO 19:

5 **3-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]-2-(4-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol; ácido 2,2,2-trifluoroacético**

MS (ESI) [M+H+] = 301.10

EJEMPLO 20:

10 **2-metoxi-6-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina; ácido 2,2,2-trifluoroacético**

MS (ESI) [M+Na+] = 389.10, [M+H+] = 367.10

15 **EJEMPLO 21:**

3-metoxi-2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina

MS (ESI) [M+H+] = 367.10

20 **EJEMPLO 22:**

4-[1-metil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]pirazol-4-il]piridina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

25 MS (ESI) MS (ESI) [M+H+] = 336.90

EJEMPLO 23:

30 **3-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]fenil]-2-(4-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol**

MS (ESI) [M+H+] = 377.90

EJEMPLO 24:

35 **2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(1H-pirazol-4-il)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina**

A 2-((4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)etnil)-6-metilpiridina (25 mg, 0.07 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14 mg, 0.07 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (8.2 mg, 7 μmol) en dioxano (2 ml) se le agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1.5 ml). La mezcla se agitó después durante 10 min en microondas (dispositivo CEM) a 150 °C y 300 W. La mezcla se vertió en K₂CO₃ ac. (5%, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces, 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces, 30 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite residual se purificó en gel de sílice (TLC preparativa, CH₂Cl₂:MeOH 19:1) para dar el compuesto del título (4.4 mg, 18%).

45 ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ ppm = 7.61 - 7.50 (m, 8H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

Los compuestos de los ejemplos 25 a 32 se prepararon por analogía con el ejemplo 24 usando los precursores 2 o 3.

50 **EJEMPLO 25:**

5-[1-metil-3-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]fenil]pirazol-4-il]pirimidina

55 MS (ESI) [M+Na+]= 374.10, [M+H+] = 352.10

EJEMPLO 26:

60 **2-metil-6-[2-[4-[2-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina**

MS (ESI) [M+H+] = 351.10

EJEMPLO 27:

65 **clorhidrato de 2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(2-metilpirazol-3-il)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina**

MS (ESI) [M+H]⁺ = 354.10

EJEMPLO 28:

5 **4-[1-metil-3-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]fenil]pirazol-4-il]piridazina**

MS (ESI) [M+H]⁺ = 352.10

EJEMPLO 29:

10 **2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(3-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina; ácido 2,2,2-trifluoroacético**

MS (ESI) [M+Na]⁺ = 373.10, [M+H]⁺ = 351.10

15 **EJEMPLO 30:**

2-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-pirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

MS (ESI) [M+H]⁺ = 368.10

20 **EJEMPLO 31:**

2-[2-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-metilpirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

25 MS (ESI) [M+H]⁺ = 380.10

EJEMPLO 32:

30 **2-[2-[2-metoxi-4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina; ácido 2,2,2-trifluoroacético**

MS (ESI) [M+H]⁺ = 381.10

II. Pruebas biológicas

35 **a) Medición de la actividad de PDE**

Las proteínas PDE recombinantes se usan en reacciones enzimáticas in vitro para la medición de la actividad de PDE. Estas proteínas recombinantes, incluyen PDE10A (PDE10 humana, de rata y de ratón) y las isoformas de las PDE 1, 3, 4 y 5, se obtuvieron del vendedor comercial BPS Bioscience. La actividad enzimática de las PDE se determinó mediante el kit de medición de AMPc de CisBio (IBA) empleando tecnología HTRF.

La reacción enzimática de PDE se llevó a cabo en un tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM de pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 0.1% de seroalbúmina bovina) que contenía enzima y sustrato. La concentración de las enzimas PDE varió entre 10 pM y 250 pM, dependiendo de la actividad enzimática específica de cada una. La concentración del sustrato nucleótido cíclico (AMPc o GMPc) utilizada en el ensayo fue de 20 nM para PDE10 y de 100 nM para las otras PDE. El efecto inhibitorio del compuesto se determinó incubando varias concentraciones del inhibidor en el ensayo enzimático. En general, el compuesto se diluyó en serie en DMSO y después se diluyó adicionalmente en el tampón del ensayo. Luego, el compuesto a diversas concentraciones se mezcló con la enzima PDE. La reacción se inició por adición de sustrato nucleótido cíclico y se incubó durante 60 minutos a 29 °C. La reacción se detuvo por adición de tampón de lisis del kit del ensayo. El cAMP-d2 y el criptato de anti-cAMP en el tampón de lisis detectaron el nivel de AMPc que quedó de la reacción de hidrólisis de PDE. La actividad de PDE se correlaciona inversamente con la cantidad de AMPc que queda en la reacción y puede ser convertida a la actividad porcentual de un control sin inhibir (100%). Por lo tanto, el valor de IC₅₀ del inhibidor se puede obtener graficando la concentración del inhibidor frente la actividad de PDE a esa concentración. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

EJEMPLO	IC ₅₀
2	+++
3	+++
5	+++
6	+++

EJEMPLO	IC ₅₀
7	+++
(	+++
9	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	++
18	+++
20	+++
21	+++
23	++
24	+
25	++
26	+++
27	++
28	+++
29	+
31	++
32	+++
1) +++: IC ₅₀ < 100 nM ++: 100 nM ≤ IC ₅₀ ≤ 200 nM +: 200 nM < IC ₅₀ < 500 nM	

b) Determinación de la semivida microsómica:

La estabilidad metabólica de los compuestos de la invención se determinó en el ensayo siguiente.

Las sustancias de prueba se incubaron en una concentración de 0.5 µM de la manera siguiente:

Se preincuban en placas de microtitulación sustancia de prueba 0.5 µM junto con microsomas hepáticos de diferentes especies (de rata, humanos u otras especies) (0.25 mg de proteína microsómica/ml) en tampón de fosfato de potasio 0.05 M de pH 7.4, a 37 °C durante 5 min. La reacción se inicia agregando NADPH (1 mg/mL). Después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 min, se extraen alícuotas de 50 µl, y la reacción se detiene y se enfria inmediatamente con el mismo volumen de acetonitrilo. Las muestras se congelan hasta su análisis. La concentración restante de sustancia de prueba sin degradar se determina por MSMS. La semivida (T_{1/2}) se determina a partir de la gráfica de gradiente de la señal de la sustancia de prueba/unidad de tiempo, siendo posible calcular la semivida de la sustancia de prueba, suponiendo una cinética de primer orden, a partir de la disminución de la concentración del compuesto con el tiempo. La depuración microsómica (mCl) se calcula a partir de $mCl = \ln 2 / T_{1/2} \times (\text{contenido de proteína microsómica en mg/ml}) \times 1000 \text{ [ml/min/mg]}$ (modificada a partir de las referencias: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359). Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

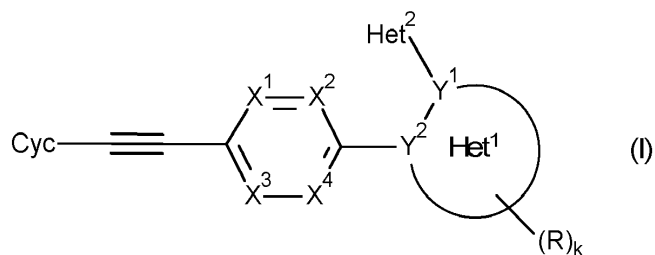
Ej.	mCl ⁽²⁾ de rata [µl min ⁻¹ mg ⁻¹]	mCl ⁽²⁾ de humano [µl min ⁻¹ mg ⁻¹]
2	++	++
3	++	++
4	n.a.	++

Ej.	mCl ⁽²⁾ de rata [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	mCl ⁽²⁾ de humano [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]
5	++	++
6	++	++
7	++	++
8	++	++
9	++	++
12	++	++
13	++	++
14	++	++
15	++	++
16	++	++
17	++	++
18	++	++
19	+	+
20	++	++
21	++	++
23	++	++
24	++	++
26	++	++
27	+	++
29	++	++
32	+	++

Ej. EJEMPLO
mCl depuración microsómica
2) ++: < 100 μl min⁻¹ mg⁻¹
+: 100 - 220 μl min⁻¹ mg⁻¹
o: > 220 μl min⁻¹ mg⁻¹
n.a. no se dispone

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I

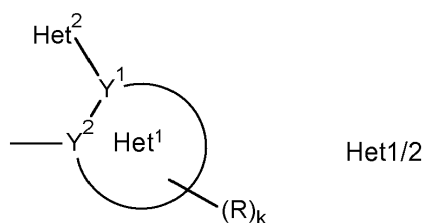


5 en el que

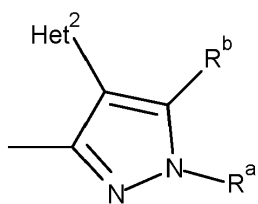
Y^1 e Y^2 son átomos adyacentes en Het^1 , que se eligen independientemente del grupo que consiste en carbono y nitrógeno;
 k es 0, 1, 2 o 3;

10

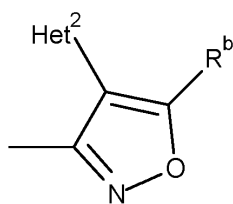
donde la fracción de fórmula $Het^{1/2}$:



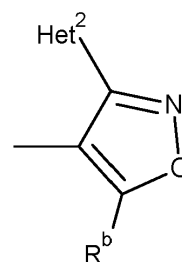
15 se elige entre los radicales $Het^{1/2a}$ a $Het^{1/2q}$ siguientes:



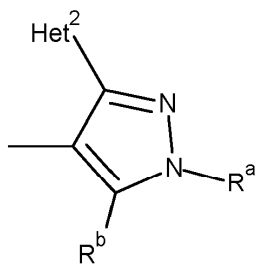
$Het^{1/2a}$



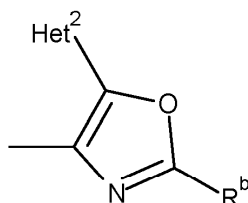
$Het^{1/2b}$



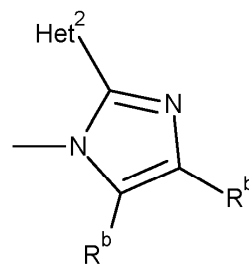
$Het^{1/2c}$



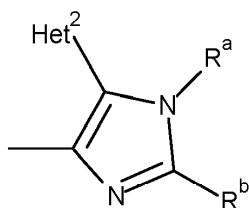
$Het^{1/2d}$



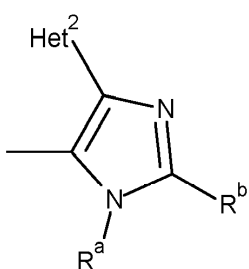
$Het^{1/2e}$



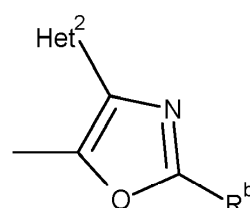
$Het^{1/2f}$



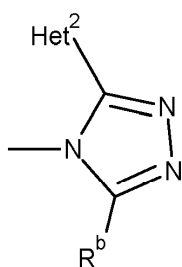
Het1/2g



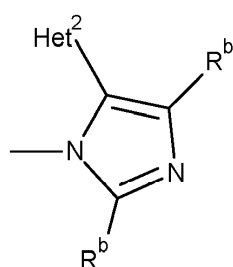
Het1/2h



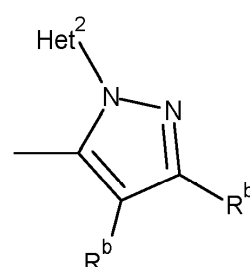
Het1/2i



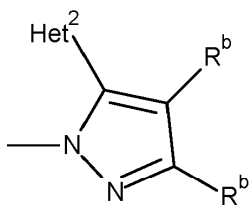
Het1/2k



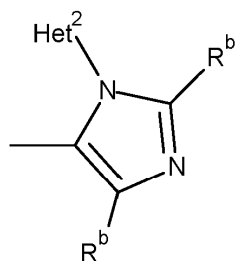
Het1/2l



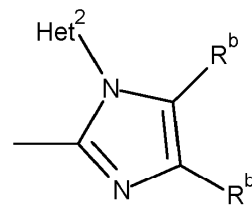
Het1/2m



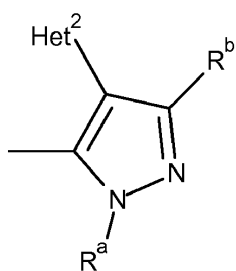
Het1/2n



Het1/2o



Het1/2p



Het1/2q

X^1 es N o C- R^{x1} ,
 X^2 es N o C- R^{x2} ,
 X^3 es N o C- R^{x3} ,
 X^4 es N o C- R^{x4} ,

siempre que 0, 1 o 2 de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

Het² es fenilo o un hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos más o fracciones de heteroátomos elegidos entre O, S, N y N- R^{1a} como integrantes del anillo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 1, 2 o 3 radicales R^1 ;
 Cyc se elige entre

- i. hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, que no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^2 idénticos o diferentes,
- ii. hetarilo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 integrantes que tiene un heteroátomo elegido entre O, S y N y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, donde el hetarilo bicíclico fusionado no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^2 idénticos o diferentes,
- iii. fenilo, que lleva un radical hetarilo monocíclico que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, el cual además del hetarilo monocíclico, puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2a} idénticos o diferentes, y
- iv. C_5 - C_8 -cicloalquilo o un radical heteromonocíclico o heterobicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 10 integrantes, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos o fracciones de heteroátomos elegidos entre O, S, S=O, S(=O)₂, N y N- R^{1a} como integrantes del anillo, y el cual puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2b} idénticos o diferentes;

R está unido a un átomo de carbono de Het¹ y se elige del grupo que consiste en halógeno, CN, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, trimetilsililo, C_1 - C_6 -alquilsulfanilo, C_1 - C_6 -alquilsulfonilo, C_1 - C_6 -alquilsulfanilo fluorado, C_1 - C_6 -alquilsulfonilo fluorado, C_1 - C_4 -alquil-OR¹¹, C_1 - C_4 -alquil-SR¹², C_1 - C_4 -alquil- $NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -alcoxi, OC₁- C_4 -alquil-OR¹¹, OC₁- C_4 -alquil-SR¹², OC₁- C_4 -alquil- $NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 -alquenilo, C_1 - C_6 -fluoroalquilo, C_1 - C_6 -fluoroalcoxi, C_3 - C_6 -cicloalquilo y C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;

R^a se elige del grupo que consiste en hidrógeno, $C(O)NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, trimetilsililo, C_1 - C_4 -alquil-OR¹¹, C_1 - C_4 -alquil-SR¹², C_1 - C_4 -alquil- $NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -fluoroalquilo, C_1 - C_6 -fluoroalcoxi, C_3 - C_6 -cicloalquilo y C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;

dos radicales R o el radical R junto con el radical R^a , si están unidos a átomos del anillo adyacentes, también pueden formar un C_3 - C_5 -alcanodiilo lineal, donde 1 o 2 fracciones CH₂ pueden ser reemplazadas por C=O, O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR', y donde el alcanodiilo no está sustituido o puede llevar 1 o 2 radicales elegidos entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -fluoroalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi y C_1 - C_4 -fluoroalcoxi;

R^b es hidrógeno o tiene alguno de los significados indicados para R,

R^1 está unido a un átomo de carbono de Het² y se elige del grupo que consiste en halógeno, CN, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, trimetilsililo, C_1 - C_6 -alquilsulfanilo, C_1 - C_6 -alquilsulfonilo, C_1 - C_6 -alquilsulfanilo fluorado, C_1 - C_6 -alquilsulfonilo fluorado, C_1 - C_4 -alquil-OR¹¹, C_1 - C_4 -alquil-SR¹², C_1 - C_4 -alquil- $NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -alcoxi, OC₁- C_4 -alquil-OR¹¹, OC₁- C_4 -alquil-SR¹², OC₁- C_4 -alquil- $NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 -alquenilo, C_1 - C_6 -fluoroalquilo, C_1 - C_6 -fluoroalcoxi, C_3 - C_6 -cicloalquilo y C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;

R^{1a} se elige del grupo que consiste en hidrógeno, $C(O)NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, trimetilsililo, C_1 - C_4 -alquil-OR¹¹, C_1 - C_4 -alquil-SR¹², C_1 - C_4 -alquil- $NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 -fluoroalquilo, C_1 - C_6 -fluoroalcoxi, C_3 - C_6 -cicloalquilo y C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;

R^2 se elige del grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -fluoroalquilo, C_1 - C_4 -fluoroalcoxi, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, OH, hidroxil- C_1 - C_4 -alquilo, O- C_3 - C_6 -cicloalquilo, benciloxi, $C(O)O$ -(C_1 - C_4 -alquilo), O-(C_1 - C_4 -alquil)-CO₂H, $NR^{23}R^{24}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, C_1 - C_4 -alquil- $NR^{23}R^{24}$, -NR²⁵-C(O)-NR²³R²⁴, NR²⁵-C(O)O-(C_1 - C_4 -alquil), -NR²⁵-SO₂-R²², fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂R²², -SR²², trimetilsililo y C_3 - C_6 -cicloalquilo, donde la fracción cicloalquilo en el último radical no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo, o

dos radicales R^2 , que están unidos a átomos del anillo adyacentes, también pueden formar un C_3 - C_5 -alcanodiilo lineal, donde 1 o 2 fracciones CH₂ pueden ser reemplazadas por C=O, O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR', y donde el alcanodiilo no está sustituido o puede llevar 1 o 2 radicales elegidos entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -fluoroalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi y C_1 - C_4 -fluoroalcoxi;

R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^2 o un radical R^{2a} también puede ser un hetarilo de 5 o 6 integrantes que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, donde el hetarilo no está sustituido o puede llevar 1, 2 o 3 radicales elegidos entre halógeno, OH, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi y C_1 - C_4 -haloalcoxi;

R^{2b} se elige del grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -fluoroalquilo, C_1 - C_4 -fluoroalcoxi, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, OH, hidroxil- C_1 - C_4 -alquilo, O- C_3 - C_6 -cicloalquilo, benciloxi, $C(O)O$ -(C_1 - C_4 -alquil), O- C_1 - C_4 -alquil)-CO₂H, $NR^{23}R^{24}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, C_1 - C_4 -alquil- $NR^{23}R^{24}$, -NR²⁵-C(O)-NR²³R²⁴, NR²⁵-C(O)O-(C_1 - C_4 -alquil), -NR²⁵-SO₂-R²², fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂R²², -SR²² y trimetilsililo, o

dos radicales R^{2b} , que están unidos a átomos del anillo adyacentes también pueden formar un anillo de benceno fusionado o un anillo heteroaromático fusionado de 5 o 6 integrantes, que tiene 1 integrante del

anillo elegido del grupo que consiste en O, S, N o NR' y opcionalmente 1 o 2 átomos de N más como integrantes del anillo, donde el anillo de benceno o heteroaromático fusionado no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 radicales elegidos entre halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi;

R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, R^{x4} se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, NR³³R³⁴, C(O)NR³³R³⁴, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo,

C₂-C₆-alquinilo, trimetilsililo, C₁-C₆-alquilsulfanilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo fluorado, C₁-C₆-alquilsulfonilo fluorado, C₁-C₄-alquil-OR³¹, C₁-C₄-alquil-SR³², C₁-C₄-alquil-NR³³R³⁴, C₁-C₆-alcoxi, OC₁-C₄-alquil-OR³¹, OC₁-C₄-alquil-SR³², OC₁-C₄-alquil-NR³³R³⁴, C₂-C₆-alqueniloxi, C₁-C₆-fluoroalquilo, C₁-C₆-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, donde la fracción cicloalquilo en los dos últimos radicales no está sustituida, está parcial o completamente fluorada, o está sustituida con 1, 2 o 3 grupos metilo;

R¹¹, R¹² se eligen, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, donde R¹¹ también puede ser C₁-C₄-alquilsulfonilo y C₁-C₄-fluoroalquilsulfonilo;

R¹³, R¹⁴, independientemente uno de otro, se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, o R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclilo de nitrógeno de 3 a 7 integrantes, que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos adicionales, idénticos o diferentes, elegidos del grupo que consiste en O, N, S, SO y SO₂ como integrantes del anillo, y los cuales llevan 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes elegidos entre C₁-C₄-alquilo y flúor;

R²¹, R²², R³¹ y R³² tienen uno de los significados indicados para R¹¹, R¹².

R²³, R²⁴, R³³ y R³⁴ tienen uno de los significados indicados para R¹³, R¹⁴;

R²⁵ se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo; y

R' es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo;

y los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde tanto Y¹ como Y² en Het¹ son átomos de carbono.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Het¹ se elige del grupo que consiste en 1-(R^a)-1H-pirazol-3,4-diilo, 1-(R^a)-1H-pirazol-4,5-diilo, 1H-pirazol-1,5-diilo, 1-(R^a)-1H-imidazol-4,5-diilo, isoxazol-3,4-diilo, 1H-oxazol-4,5-diilo, 1H-imidazol-1,2-diilo, 1H-imidazol-1,5-diilo y 1H-1,3,4-triazol-1,2-diilo, y donde k es 0 o 1.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que k en la fórmula I es 0.

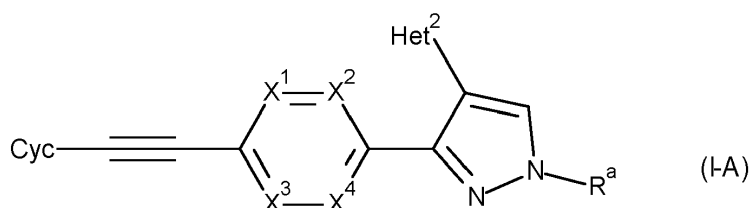
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Het^{1/2} es un radical Het^{1/2a}.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^b en los radicales Het^{1/2a} a Het^{1/2q} es hidrógeno.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X¹ es C-R^{x1}, X² es C-R^{x2}, X³ es C-R^{x3} y X⁴ es C-R^{x4}, donde al menos 3 de R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4} son hidrógeno y a lo sumo uno de R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4} no es hidrógeno.

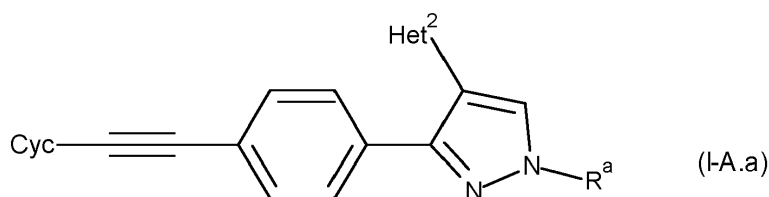
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada X¹, X², X³ y X⁴ es CH.

9. El compuesto cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene la fórmula I-A:



y los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éste, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Cyc, X¹, X², X³, X⁴, Het² y R^a son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula I-A.a:



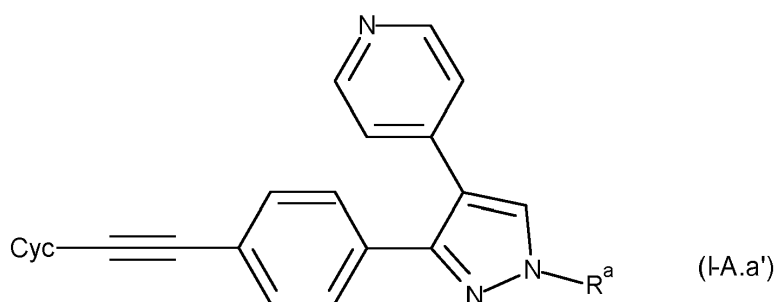
y los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éste, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Cyc, Het² y R^a son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^a, si está presente, se elige del grupo que consiste en C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-fluoroalquilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Het² se elige del grupo que consiste en fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo y piridazinilo, donde los radicales mencionados previamente no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R¹ y donde R¹ se elige en particular del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y NH₂.

13. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Het² es 4-piridilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula I-A.a':



y los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éste, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Cyc y R^a son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Cyc se elige del grupo que consiste en hetarilo monocíclico unido por C, de 5 o 6 integrantes, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, benzofurilo y hetarilo bicíclico fusionado, unido por C, de 9 a 10 integrantes, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo;

donde el hetarilo monocíclico, benzofurilo y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R².

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que Cyc tiene al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido al triple enlace.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que Cyc se elige del grupo que consiste en 2-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, donde los radicales mencionados previamente pueden llevar 1, 2 o 3 radicales elegidos entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

18. El compuesto de la reivindicación 1, que se elige del grupo que consiste en:

4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)fenil)-1H-pirazol-4-il)piridina,
 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etil)piridina,
 5-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etil)piridina,
 4-(1-metil-3-(4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)etil)fenil)-1H-pirazol-4-il)piridina,
 5-fluoro-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)etil)piridina

- 3-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etnil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 4-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 2-metil-6-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina,
 4-(1-metil-3-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etnil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 4-(3-(4-((1*H*-pirazol-4-il)etnil)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina,
 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)quinolina,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-1,5-naftiridina,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]imidazo[1,2-*a*]piridina,
 6-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina,
 4-metil-2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]quinolina,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]tiazol,
 2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil],
 3-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]-2-(4-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol,
 2-metoxi-6-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 3-metoxi-2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 4-[1-metil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]pirazol-4-il]piridina,
 3-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]fenil]-2-(4-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol,
 5-[1-metil-3-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]fenil]pirazol-4-il]pirimidina,
 2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 2-metil-6-[2-[4-[2-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(2-metilpirazol-3-il)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 4-[1-metil-3-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etnil]fenil]pirazol-4-il]piridazina,
 2-metil-6-[2-[4-[1-metil-4-(3-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina,
 2-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina,
 2-[2-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-metilpirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina,
 2-[2-[2-metoxi-4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]-6-metilpiridina,
 y los N-óxidos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
19. El compuesto de la reivindicación 1 que es 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina, un N-óxido, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
20. El compuesto de la reivindicación 1 que es 5-metil-2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina, un N-óxido, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
21. El compuesto de la reivindicación 1 que es 2-metil-6-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)piridina, un N-óxido, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
22. El compuesto de la reivindicación 1 que es 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenil)etnil)quinolina, un N-óxido, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
23. El compuesto de la reivindicación 1 que es 3-metoxi-2-[2-[4-[1-metil-4-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]etnil]piridina, un N-óxido, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para usar en terapia.
25. Una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y al menos un excipiente.
26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 destinado al tratamiento de un trastorno médico elegido entre trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos, que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A.
27. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 destinados a tratar trastornos del sistema nervioso central en un mamífero.
28. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 destinados a tratar uno de los trastornos siguientes en un mamífero:
- esquizofrenia;
 - disfunción cognitiva asociada a la esquizofrenia,
 - trastornos bipolares;
 - depresión;
 - disfunción cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer;
 - obesidad inducida por la dieta;
 - enfermedad de Huntington;
 - ansiedad.