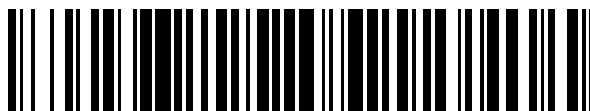


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 876**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 25/32	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) A61P 25/36	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 25/08	(2006.01) C07D 401/04	(2006.01)
A61P 25/14	(2006.01) C07D 417/04	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01) C07D 403/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014 PCT/JP2014/054773**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14133046**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14756804 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2963037**

54 Título: **Nuevos derivados de pirazol**

30 Prioridad:

27.02.2013 JP 2013038030

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

03.09.2019

73 Titular/es:

**MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
7 Yotsuya 1-chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-8515, JP**

72 Inventor/es:

**OKANO, AKIHIRO;
SAITOH, FUMIHIKO;
MAKABE, MUNEYOSHI y
OGAWA, KOUKI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 723 876 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de pirazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene efecto inhibidor de la fosfodiesterasa 10 (a continuación en el presente documento denominado como "PDE10"), en particular, a un compuesto que tiene una estructura de amida del ácido 4-heteroarilpirazol-5-carboxílico tal como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; y a una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; o un agente para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la PDE10 (por ejemplo trastornos mentales y trastornos neurodegenerativos).

15 **Antecedentes de la técnica**

La fosfodiesterasa (PDE, nucleótido cíclico fosfodiesterasa) es una superfamilia de enzimas codificadas por 21 genes diferentes. Hasta el momento, se han identificado once fosfodiesterasas en mamíferos, basándose en características estructurales/funcionales tales como homología de secuencias de aminoácidos, propiedades bioquímicas y caracterización usando inhibidores (bibliografías no de patente 1 y 2).

El papel de la PDE en la cascada de señalización celular es hidrolizar el enlace fosfodiéster de nucleótidos cíclicos, 3',5'-adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y/o guanosín-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP), es decir, para catalizar de manera selectiva la hidrólisis de un enlace 3'-éster para formar ácido 5'-monofosfórico inactivo para inactivar metabólicamente los nucleótidos cíclicos.

Las once familias de PDE se clasifican en tres grupos, concretamente, PDE específicos de cAMP (PDE 4, 7 y 8), PDE específicos de cGMP (PDE 5, 6 y 9) y PDE de doble sustrato (PDE 1, 2, 3, 10 y 11) (bibliografías no de patente 3 y 4) basándose en la especificidad de sustrato.

Ya que los cAMP y cGMP son importantes mensajeros secundarios en la señalización intracelular a través de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), las PDE están implicadas en un amplio intervalo de mecanismos fisiológicos y desempeñan un papel importante en la homeostasis de organismos. Específicamente, las PDE se relacionan con diversos procesos fisiológicos tales como generación de mediadores proinflamatorios y la acción de los mismos, función de canales iónicos, relajación de los músculos, formación de la memoria y el aprendizaje, diferenciación, apoptosis, lipogénesis, glucogénesis y gluconeogénesis. Particularmente, en células nerviosas, las PDE desempeñan un papel importante en la diferenciación y supervivencia de células nerviosas y la regulación de la neurotransmisión (bibliografía no de patente 5).

La regulación de estos procesos por cAMP y cGMP se relaciona con la activación de la proteína cinasa A (PKA) y la proteína cinasa G (PKG), y por tanto, se fosforilan diversos sustratos que regulan diversos procesos fisiológicos, tales como factores transcripcionales, canales iónicos y receptores. Los niveles intracelulares de cAMP y cGMP están fluctuando en respuesta a señales extracelulares, y se regulan basándose en el equilibrio entre enzimas implicadas en la síntesis de cAMP y cGMP (adenilciclase (AC) y guanilciclase (GC)), y las PDE implicadas en la hidrólisis de estas enzimas (bibliografía no de patente 6).

La presencia de PDE10 en humanos, ratones y ratas se notificó en 1999 (bibliografías no de patente 7 y 8). Se expresa PDE10 principalmente en el cerebro, testículos, glándula tiroidea, y similares en humanos. En particular, se expresa PDE10 altamente en neuronas espinosas medianas (MSN) en el cuerpo estriado del cerebro, y se expresa de manera moderada en el tálamo, hipocampo, corteza frontal y tubérculo olfativo (bibliografías no de patente 9 y 10). Además, PDE 10 se expresa altamente en el cerebro y testículos también en ratones y ratas (bibliografía no de patente 11). Ya que los sitios del cerebro en los que se expresa PDE10 desempeñan un papel importante en los mecanismos patológicos de las enfermedades mentales, se ha sugerido que la PDE10 se implica en los mecanismos patológicos de trastornos mentales, trastornos neurodegenerativos y similares (bibliografía no de patente 12).

Existen dos tipos de MSN, concretamente, MSN que expresa principalmente receptores de dopamina D1 y forma una ruta nigroestriatal (ruta directa) y MSN que expresa principalmente receptores de dopamina D2 y forma una ruta del cuerpo estriado-globo pálido (ruta indirecta). La ruta directa está implicada en las funciones de ejecución motora y aprendizaje basado en la recompensa, y la ruta indirecta está implicada en la supresión de movimiento. Por ejemplo, el deterioro de movimientos en la enfermedad de Parkinson se produce por la acción excesiva de la ruta indirecta, y los movimientos excesivos observados en trastornos tales como la enfermedad de Huntington se producen por la acción excesiva de la ruta directa. La actividad del núcleo de salida de los núcleos basales se regula mediante el equilibrio entre entradas antagonísticas de estos dos tipos de rutas. Ya que se expresa PDE10 en las MSN en ambas rutas, ambas rutas se consideran que están activadas por la inhibición de PDE10 (bibliografía no de patente 13).

Los agentes antipsicóticos existentes son principalmente agentes bloqueantes de los receptores D₂, y están mediados principalmente por la activación de la ruta indirecta. Por otro lado, se expresa PDE10 en las MSN tanto en la ruta directa como en la ruta indirecta y, por tanto, un inhibidor de PDE10 se espera que tenga la misma acción antipsicótica como la de los agentes existentes. Ya que la ruta directa está implicada en la ejecución motora, la ruta directa se considera que actúa de manera antagónica frente al trastorno extrapiramidal producido por la excesiva activación de la ruta indirecta. Además, también puede esperarse que la ruta directa tenga una acción para reforzar la salida desde el circuito del cuerpo estriado-tálamo y para promover una función cognitiva tal como aprendizaje basado en la recompensa o resolución de problemas.

Como resultado de un aumento en el nivel de cAMP intracelular mediante la activación del receptor D₁, suelen regularse una serie de axones implicados en la memoria de trabajo en la corteza prefrontal (bibliografía no de patente 14). Además, se ha notificado que los déficits de memoria de trabajo de pacientes con esquizofrenia pueden mejorarse mediante la activación del receptor D₁ (bibliografía no de patente 15). Por consiguiente, puede anticiparse que los síntomas cognitivos de la esquizofrenia se mejorarán mediante la activación del receptor D₁.

Se ha confirmado una posible acción antipsicótica de un inhibidor de PDE10 en el estudio de Kostowski *et al.* (bibliografía no de patente 16). Según la solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0032579, la papaverina, un inhibidor de PDE10 que tiene una selectividad moderada, disminuye la estereotipia inducida por apomorfina en ratas que es un modelo animal de psicosis, y aumenta la catalepsia inducida por haloperidol en rata y, al mismo tiempo, la papaverina también disminuye el nivel de dopamina en el cerebro de ratas y tiene una acción convencional como agente antipsicótico. Además, la acción antipsicótica de la papaverina también se ha probado mediante la aplicación de la misma en pacientes, y se ha establecido la papaverina como un inhibidor de PDE10 para el tratamiento de la psicosis (bibliografía de patente 1).

Con respecto a los compuestos que tienen efecto inhibidor de PDE10 (inhibidores de PDE10), existen los siguientes informes. Por ejemplo, la publicación internacional n.º WO2005/082883 (bibliografía de patente 2) y la solicitud de patente europea n.º 1250923 (bibliografía de patente 3) divulgan, como inhibidores de PDE10, papaverina (alcaloide de isoquinoleína contenido en plantas de *Papaver*) y diversos tipos de compuestos heterocíclicos aromáticos (compuestos de quinazolina e isoquinazolina, etc.). Además, se ha divulgado que el inhibidor de PDE10 es útil para el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas, tales como trastorno mental (por ejemplo esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno paranoide, psicosis inducida por sustancias, trastorno de personalidad paranoica y trastorno esquizofrénico de la personalidad), trastorno de ansiedad (por ejemplo trastorno de angustia, agorafobia, fobias específicas, antropofobia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizado), trastorno motor (por ejemplo enfermedad de Huntington, discinesia asociada con terapia con agonistas de la dopamina, enfermedad de Parkinson y síndrome de las piernas inquietas), drogodependencia (por ejemplo adicción a opiáceos, cocaína, anfetaminas, alcohol), enfermedades acompañadas de los síntomas de trastorno cognitivo (por ejemplo demencia (enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, etc.), delirio, defecto amnésico, trastorno por estrés postraumático, retraso mental, trastorno del aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y reducción de la función cognitiva relacionada con la edad) y trastorno del estado de ánimo (por ejemplo trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor y trastorno bipolar (trastorno bipolar tipo I y trastorno bipolar tipo II) y trastorno ciclotímico) o síntomas del estado de ánimo (por ejemplo episodio depresivo mayor, episodio afectivo mixto o maniaco y episodio hipomaniaco). Además, también se ha divulgado que el inhibidor de PDE10 es útil para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington).

La publicación de Menniti *et al.* informa de que el inhibidor de PDE10 tiene potencial como agente antipsicótico y también tiene potencial para mejorar el trastorno de la función cognitiva en la esquizofrenia (bibliografía no de patente 17).

La publicación internacional n.º WO2003/000693 divulga un compuesto de imidazotriazina como inhibidor de PDE10, y que el inhibidor de PDE10 es útil para tratar o prevenir las enfermedades neurodegenerativas (en particular, enfermedad de Parkinson) (bibliografía de patente 4).

Tal como se describió anteriormente, se anticipa que el inhibidor de PDE10 puede ser un agente terapéutico con reducidas reacciones adversas al fármaco, que es útil para tratar y/o prevenir trastornos mentales relacionados con la PDE10 (por ejemplo (1) esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual, (2) trastorno esquizofreniforme, (3) trastorno esquizoafectivo paranoide o depresivo, (4) trastorno paranoide, (5) trastorno mental inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, droga alucinógena, inhalantes, opioide o fenciclidina, (6) trastorno de personalidad paranoica y (7) trastorno de personalidad esquizotípico); trastornos neurodegenerativos relacionados con la PDE10 (por ejemplo (1) enfermedad de Parkinson, (2) enfermedad de Huntington, (3) demencia, tal como enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia relacionada con el SIDA y demencia frontotemporal, (4) neurodegeneración asociada con lesión cerebral, (5) neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular y neurodegeneración asociada con infarto cerebral, (6) neurodegeneración inducida por hipoglucemia, (7) neurodegeneración asociada con convulsión epiléptica, (8) neurodegeneración asociada con adicción neurotóxica, (9) atrofia sistémica múltiple y (10)

neurodegeneración de neuronas espinosas medianas estriatales); y similares.

La publicación internacional n.º WO2006/0072828 (bibliografía de patente 5) divulga, como inhibidores de PDE10, compuestos que tienen una estructura de 1-metil-4-heteroarilpirazol como una estructura parcial del mismo. Sin embargo, esta estructura es diferente de la estructura del compuesto en la presente invención.

La publicación internacional n.º WO2011/036127 (bibliografía de patente 6), publicación internacional n.º WO2011/154327 (bibliografía de patente 7) y publicación internacional n.º WO2012/076430 (bibliografía de patente 8) divulgan compuestos que tienen una estructura de amida del ácido pirazol-5-carboxílico como inhibidores de PDE10. Sin embargo, las estructuras de los compuestos de las bibliografías de patente 6, 7 y 8 son todas diferentes de la estructura del compuesto en la presente invención en que los compuestos de las bibliografías de patente 6 y 8 tienen una estructura de amida del ácido dicarboxílico y en que el compuesto de la bibliografía de patente 7 es una amida del ácido carboxílico 7-aminoimidazo[1,2-a]pirimidina.

15 **Documentos de la técnica anterior**

[Documentos de patente]

20 Bibliografía de patente 1: solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0032579

Bibliografía de patente 2: publicación internacional n.º WO2005/082883

Bibliografía de patente 3: solicitud de patente europea n.º 1250923

25 Bibliografía de patente 4: publicación internacional n.º WO2003/000693

Bibliografía de patente 5: publicación internacional n.º WO2006/072828

30 Bibliografía de patente 6: publicación internacional n.º WO2011/036127

Bibliografía de patente 7: publicación internacional n.º WO2011/154327

Bibliografía de patente 8: publicación internacional n.º WO2012/076430

35 [Documentos no de patente]

Bibliografía no de patente 1: Essayan D M., J Allergy Clin Immunol, 108, págs. 671-680, 2001.

40 Bibliografía no de patente 2: Francis S H., Prog Nucleic Acid Res Mol Biol., 65, págs. 1-52, 2001.

Bibliografía no de patente 3: Soderling S H., Proc Natl Acad USA, 96(12), págs. 7071-7076, 1999.

Bibliografía no de patente 4: Chappie TA., Journal of Medicinal Chemistry, 55, págs. 7299-7331, 2012.

45 Bibliografía no de patente 5: Menniti F S., Nat Rev Drug Discov, 5(8), págs. 660-670, 2006.

Bibliografía no de patente 6: Houslay M D., Cir Res, 100(7), págs. 950-966, 2007.

50 Bibliografía no de patente 7: Omori K., J Biol Chem, 274(26), págs. 18438-18445, 1999.

Bibliografía no de patente 8: Loughney K., Gene, 234(1), págs. 109-117, 1999.

Bibliografía no de patente 9: Omori K., Eur J Biochem, 266(3), págs. 1118-1127, 1999.

55 Bibliografía no de patente 10: Menniti F S., Brain Res, 985(2), págs. 113-126, 2003.

Bibliografía no de patente 11: Xie Z., Neuroscience., 139(2), págs. 597-607, 2006.

60 Bibliografía no de patente 12: Lapid *et al.*, Neurosci Behav Physiol, 33(1), págs. 13-29, 2003.

Bibliografía no de patente 13: Mutschler., Arzneimittelwirkungen. 8ª ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001.

65 Bibliografía no de patente 14: Sawaguchi., Parkinsonism Relat Disord., 7(1), págs. 9-19, 2000.

Bibliografía no de patente 15: Castner SA., Science., 287(5460), págs. 2020-2022, 2000.

Bibliografía no de patente 16: Kostowski W., Pharmacol Biochem Behav., 5(1), págs. 15-17, 1976.

Bibliografía no de patente 17: Menniti F S., Curr Opin Investig Drugs., 8(1), págs. 54-59, 2007.

5

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

10 En la actualidad, pueden usarse diversos agentes antipsicóticos en el tratamiento farmacológico para la esquizofrenia. Sin embargo, tales agentes antipsicóticos tienen un nivel bajo de satisfacción en el tratamiento. Los agentes antipsicóticos convencionales que tienen alta afinidad para los receptores D₂ de dopamina, tales como haloperidol, presentan fuertes efectos adversos que incluyen el síntoma extrapiramidal (EPS) y no mejoran los síntomas negativos de la esquizofrenia, por tanto los agentes no pueden devolver a los pacientes a su vida normal.

15 La clozapina, que se había desarrollado como tratamiento habitual para mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia y que no presenta EPS, se ha comercializado como una referencia para tratar y recuperar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia. Sin embargo, esta clozapina produce granulocitopenia como una reacción adversa grave al fármaco, potencialmente letal (Capuano B., Curr Med Chem, 9 (5), págs. 521-548, 2002). Además, muchos casos resistentes al tratamiento aún están presentes (Lindenmayer JP., J Clin Psychiatry, 63 (10), págs. 931-935, 2002). En conclusión, se ha deseado desarrollar un nuevo agente antipsicótico para mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la psicosis y que tiene un mejor perfil de efectos adversos.

25 Además, en el desarrollo de productos farmacéuticos, se requiere satisfacer criterios estrictos, no solo en términos de actividades farmacológicas de interés, sino también en términos de diversos aspectos tales como absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por ejemplo, se requieren productos farmacéuticos para superar diversos problemas respecto a la interacción del fármaco, desensibilización o tolerancia, absorción gastrointestinal tras la administración oral, velocidad de transferencia en el intestino delgado, velocidad de absorción y efecto de primer paso, barreras de órganos, unión a proteína, inducción o inhibición de enzimas que metabolizan el fármaco, ruta de excreción y aclaramiento interno, métodos de aplicación (sitio de aplicación, método y fin) y similares. Es difícil descubrir un producto farmacéutico que satisfaga estos requisitos.

35 Se han notificado varios informes respecto a un compuesto que tiene efecto inhibitorio sobre el receptor de PDE10. Sin embargo, los problemas generales anteriormente mencionados permanecen siempre sin resolver durante el desarrollo de productos farmacéuticos y, por tanto, todavía no se ha comercializado un compuesto de este tipo. Más específicamente, respecto a la utilidad y la seguridad, existen problemas tales como la escasa solubilidad, baja estabilidad metabólica y exposición sistémica difícil mediante administración oral, escasa farmacocinética del fármaco tales como absorbibilidad y persistencia, que un compuesto presenta actividad inhibitoria sobre el canal del gen relacionado éter-a-go-go humano (hERG), que puede tener un riesgo de producir arritmia, que un compuesto presenta una actividad de inducción o inhibición de enzima que metaboliza el fármaco (por ejemplo citocromo P450) y que un compuesto presenta una alta tasa de unión a proteína. Se ha deseado descubrir un compuesto que resuelva tanto de estos problemas como sea posible y que tenga alta eficacia.

Medios para resolver los problemas

45 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos dirigidos hacia la resolución de los problemas anteriormente mencionados y a la obtención de un inhibidor de PDE10 que sea altamente seguro y/o sea excelente en eficacia. Como resultado, los inventores han descubierto que un compuesto que tiene una estructura de amida del ácido 4-heteroarilpirazol-5-carboxílico representado por las fórmulas en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, tiene un efecto inhibitorio de PDE10. Los compuestos en la presente invención tienen efecto inhibitorio de PDE10 y también tienen efecto para mejorar diversas enfermedades relacionadas con la PDE10 (por ejemplo, trastorno mental y trastorno neurodegenerativo).

Efectos de la invención

55 La presente invención es un compuesto que tiene una estructura de amida del ácido 4-heteroarilpirazol-5-carboxílico representado por las fórmulas en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; y una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

60 El compuesto en la presente invención es un compuesto que tiene efecto inhibitorio de PDE10. Este compuesto tiene acción para inhibir la hidrólisis de un enlace fosfodiéster de cAMP en neuronas GABA del cuerpo estriado y aumentan la ignición nerviosa inhibiendo la PDE10, y para mejorar diversas enfermedades relacionadas con la PDE10 (por ejemplo trastornos mentales y trastornos neurodegenerativos) promoviendo la activación del cuerpo estriado.

65

Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto en la presente invención puede administrarse preferiblemente mediante administración oral, y se espera que sea un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionados con la PDE10.

- 5 Además, un grupo de los compuestos de la presente invención es altamente útil porque estos compuestos tienen al menos una característica de buena solubilidad, alta estabilidad metabólica, excelente absorbibilidad oral, y que tiene solamente una pequeña acción para inhibir el canal hERG.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

10 La presente invención es un compuesto que tiene una estructura de amida del ácido 4-heteroarilpirazol-5-carboxílico representado por la fórmulas definidas en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; y un inhibidor de PDE10 como uso farmacéutico de los compuestos, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, que se describen en las siguientes realizaciones.

La presente invención incluye las realizaciones comentadas a continuación.

20 [1] Una primera realización de la presente invención se refiere a los compuestos indicados a continuación o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o sus solvatos o sus isómeros ópticos.

4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 1.3);

25 *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.1);

N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.2);

30 *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.3);

35 *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.5);

N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.6);

40 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.15);

4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.22);

45 *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.25);

50 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.27);

N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.32);

55 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.36);

4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.44);

60 *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 3.51);

65 (S)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.1);

(S)-4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-N-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.9);

5 [(R)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.12);

(R)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(4(trifluorometil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.13);

10 (S)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.15);

15 [(S)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(4(trifluorometil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.22);

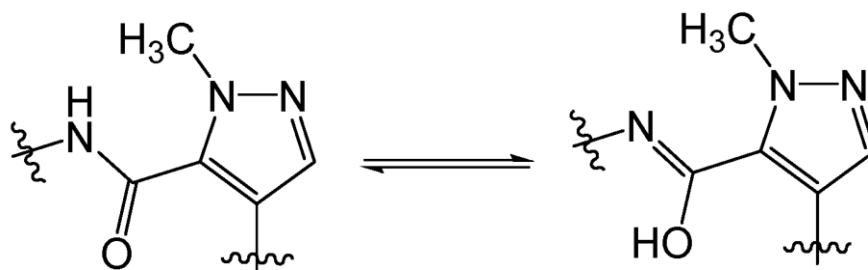
4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.25) y

20 4-(5-cloro-4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 4.26).

Se señala que los nombres de compuestos anteriores están basados en los nombres en inglés obtenidos según el programa de nomenclatura química de Cambridge Soft, Chem BioDraw Ultra 12.0.2.1076.

25 En los compuestos de la invención, el enlace amida es un enlace que puede convertirse en un enlace ácido de imida mediante isomerismo tautomérico de protones, y se incluye el isómero tautomérico generado en las anteriores fórmulas. La razón de abundancia de estas estructuras puede cambiar, dependiendo del estado del compuesto representado por las fórmulas, concretamente, un estado sólido, o un estado en el que el compuesto se disuelve en un líquido.

30 [Fórmula 1]



35 La descripción respecto a cualquier isómero tautomérico específico dado en cualquier fórmula estructural dada en la presente memoria descriptiva no pretende limitar un isómero tautomérico a cualquier isómero tautomérico específico dado, pero se pretende que signifique que cualquier isómero tautomérico específico dado es representativo del conjunto completo de isómeros tautoméricos.

40 Específicamente, si el compuesto del ejemplo 1.1 (que no es uno de los compuestos de la invención), por ejemplo, tiene un nombre de compuesto "1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida", su isómero tautomérico, ácido 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carbimídico (que no se distingue en términos de forma E y forma Z) también se incluye en el compuesto del ejemplo 1.1.

45 [2] Una segunda realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo.

50 [3] Una tercera realización de la presente invención es una composición farmacéutica para tratar al menos una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en ciertos tipos de trastornos y estados mentales, tales como trastorno mental, trastorno paranoide y psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad tales como trastorno de angustia y trastorno obsesivo compulsivo, trastornos motores incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en la que la composición farmacéutica comprende, como principio activo, al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o el estado.

Los ejemplos de los “trastornos y estados mentales” que pueden tratarse según la presente invención incluyen (1) esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual, (2) trastorno esquizofreniforme, (3) trastorno esquizoafectivo paranoide o depresivo, (4) trastorno paranoide, (5) trastorno mental inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, droga alucinógena, inhalantes, opioide o fenciclidina, (6) trastorno de personalidad paranoica y (7) trastorno de personalidad esquizotípico. Sin embargo, los trastornos y estados mentales no se limitan a los mismos.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, ejemplos de los síntomas de “esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme” incluyen (1) síntoma positivo, síntoma negativo y síntoma alucinógeno y/o delirante asociados con los mismos, (2) habla desorganizada (habla incoherente o sin sentido frecuente), (3) aplanamiento de las emociones (una reducción significativa en la amplitud y profundidad de la expresión emocional), (4) alopecia (una reducción en el contenido y cantidad del habla), (5) anhedonia (la desaparición/disminución de la capacidad de experimentar placer), (6) afecto inapropiado, (7) disforia (por ejemplo depresión, ansiedad e irritabilidad), (8) pérdida de la motivación, (9) personalidad asocial (pérdida de la capacidad de obtención de placer a partir de la interacción social) y (10) una parte del trastorno de la función cognitiva. Sin embargo, la esquizofrenia y el trastorno esquizofreniforme no se limitan a los mismos.

Los ejemplos de los “trastornos motores” que pueden tratarse según la presente invención incluyen (1) enfermedad de Huntington y discinesia asociada con terapia con agonistas de la dopamina, (2) enfermedad de Parkinson, (3) síndrome de las piernas inquietas (RLS) y (4) temblor esencial. Sin embargo, los trastornos motores no se limitan a los mismos.

Los ejemplos de los “otros trastornos” que pueden tratarse según la presente invención incluyen (1) trastorno obsesivo compulsivo, (2) síndrome de Tourette y (3) trastorno de tic. Sin embargo, los otros trastornos no se limitan a los mismos.

Los ejemplos de los “trastornos de ansiedad” que pueden tratarse según la presente invención incluyen (1) trastorno de angustia, (2) agorafobia, (3) fobias específicas, (4) fobias sociales, (5) trastorno obsesivo compulsivo, (6) trastorno por estrés postraumático, (7) trastorno por estrés agudo y (8) trastorno de ansiedad generalizado. Sin embargo, los trastornos de ansiedad no se limitan a los mismos.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, el término “drogadicción” significa un deseo anormal por las drogas. En general, la drogadicción tiene características que incluyen trastorno motivacional tal como compulsión por tomar una droga deseada y un episodio de fuerte deseo por las drogas. Los ejemplos de la drogadicción incluyen adicción al alcohol, la anfetamina, la cocaína y el opio.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, el término “déficits de atención y/o cognición” en el contexto de “trastorno que implica déficits de atención y/o cognición” significa que una o más funciones cognitivas en un individuo específico, tal como capacidad lógica, de aprendizaje, intelectual y de memoria, están por debajo del nivel normal en comparación con otros individuos de la misma edad. Además, el término “déficits de atención y/o cognición” significa una reducción en las funciones de cualquier individuo específico dado, en términos de uno o más aspectos cognitivos, por ejemplo, producidos por el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Los ejemplos del “trastorno que implica déficits de atención y/o cognición” que puede tratarse según la presente invención incluyen (1) demencia, tal como demencia relacionada con enfermedad de Alzheimer, infarto cerebral múltiple, demencia alcohólica o con otras drogas, demencia asociada con tumor intracraneal o lesión cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA, (2) delirio, (3) trastorno amnésico, (4) trastorno por estrés postraumático (PTSD), (5) retraso mental, (6) trastorno de aprendizaje, tal como dislexia, trastorno de las matemáticas o trastorno de la expresión escrita, (7) trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHA) y (8) deterioro cognitivo relacionado con la edad. Sin embargo, el trastorno que implica déficits de atención y/o cognición no se limita a los mismos.

Los ejemplos del “trastorno del estado de ánimo” y el “episodio del estado de ánimo” que pueden tratarse según la presente invención incluyen (1) episodio depresivo mayor (tipo de nivel leve, moderado o grave), episodio maniaco, episodio afectivo mixto y episodio hipomaniaco, (2) depresión atípica, (3) depresión melancólica, (4) depresión catatónica, (5) episodio del estado de ánimo puerperal, (6) depresión posapoplética, (7) trastorno depresivo mayor, (8) trastorno distímico/distimia, (9) trastorno depresivo menor, (10) trastorno disfórico premenstrual, (12) trastorno depresivo posesquizofrénico, (13) trastorno depresivo mayor que se produce con trastorno paranoide o trastorno mental tal como esquizofrenia, (14) trastorno bipolar, tal como trastorno bipolar tipo I y trastorno bipolar tipo II y (15) trastorno ciclotímico. Sin embargo, el trastorno del estado de ánimo y el episodio del estado de ánimo no se limitan a los mismos.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, el término “trastorno neurodegenerativo o condición” significa trastorno o estado de la función nerviosa, que se produce por disfunción neuronal y/o muerte neuronal en el sistema nervioso central. Los ejemplos del tratamiento para el trastorno y estado anteriormente mencionados incluyen administración de un fármaco para potenciar la función de neuronas dañadas o que trabajan normalmente, de modo que prevenga la disfunción neuronal y/o muerte neuronal que están en condiciones críticas y/o para compensar la pérdida de función producida por tal disfunción neuronal o muerte neuronal que está en condiciones críticas, en el trastorno o estado anteriormente mencionado.

Los ejemplos del “trastorno y estado neurodegenerativo” que puede tratarse según la presente invención incluyen (1) enfermedad de Parkinson, (2) enfermedad de Huntington, (3) demencia, tal como enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia relacionada con el SIDA y demencia frontotemporal, (4) neurodegeneración asociada con lesión cerebral, (5) neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular y neurodegeneración asociada con infarto cerebral, (6) neurodegeneración inducida por hipoglucemia, (7) neurodegeneración asociada con convulsión epiléptica, (8) neurodegeneración asociada con adicción neurotóxica, (9) atrofia sistémica múltiple y (10) neurodegeneración de neuronas espinosas medianas estriatales. Sin embargo, el trastorno y estado neurodegenerativo no se limitan a los mismos.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, el término “adicción neurotóxica” indica intoxicación por neurotoxina. Neurotoxina es cualquier sustancia o sustancia química dada que puede producir muerte neural, concretamente, daño neurológico. Los ejemplos de la neurotoxina incluyen alcohol. Cuando una mujer embarazada abusa del alcohol, su niño recién nacido puede padecer intoxicación alcohólica y daño neurológico, las cuales se consideran que son fetopatía alcohólica. Otros ejemplos de la neurotoxina incluyen ácido caínico, ácido domoico, ácido acromélico, determinados tipos de productos químicos agrícolas (por ejemplo diclorodifeniltricloroetano (DDT)), determinados tipos de insecticidas (por ejemplo ácidos de organofósforo), disolventes orgánicos volátiles (por ejemplo tolueno), metales (por ejemplo plomo, mercurio, arsénico, fósforo y aluminio), determinados tipos de sustancias químicas usadas como armas (por ejemplo agente naranja que es un defoliante y gas nervioso) y agentes antitumorales neurotóxicos. Sin embargo, la neurotoxina no se limita a los mismos.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, el término “tratar” usado en el contexto de la expresión “tratar la enfermedad o el estado” significa recuperar, aliviar o suprimir la progresión de la/el “enfermedad o estado” o uno o más “enfermedades o estados”. Además, en la presente memoria descriptiva, el término “tratar” también incluye, dependiendo de los estados de los pacientes, la prevención de “enfermedad o estado” que incluye la prevención de la aparición de la/el “enfermedad o estado” o la aparición de cualquier síntoma dado asociados con las mismas, y la reducción de la gravedad de la “enfermedad o estado” o cualquiera de los síntomas dados asociados con lo mismo antes de la aparición. En la presente memoria descriptiva, el término “tratar” incluye prevenir y mejorar la recaída de determinada “enfermedad o estado”.

[4] Una cuarta realización de la presente invención es una composición farmacéutica para tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en determinados tipos de trastornos y estados mentales, tales como trastorno mental, trastorno paranoide y psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad tales como trastorno de angustia y trastorno obsesivo compulsivo, trastornos motores incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o de cognición, obesidad y drogadicción, en la que la composición farmacéutica comprende, como principio activo, al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un solvato de la misma, en una cantidad eficaz para inhibir la PDE10.

[5] Una quinta realización de la presente invención es un agente para prevenir y/o tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en determinados tipos de trastornos y estados mentales tales como trastorno mental, trastorno paranoide y psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad tales como trastorno de angustia y trastorno obsesivo compulsivo, trastornos motores incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en la que el agente comprende, como un principio activo, al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo.

[6] Una sexta realización de la presente invención es un agente para tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en determinados tipos de trastornos y estados mentales tales como trastorno mental, trastorno paranoide y psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad tales como trastorno de angustia y trastorno obsesivo compulsivo, trastornos motores incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en la que el agente comprende, como un principio activo, al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo.

[7] Una séptima realización de la presente invención es un agente para prevenir y/o tratar enfermedades

relacionadas con un receptor de PDE10, en la que el agente comprende, como principio activo, al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo.

5 [8] Una octava realización de la presente invención es un agente para tratar enfermedades relacionadas con un receptor de PDE10, en la que el agente comprende, como principio activo, al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo.

10 [9] Una novena realización de la presente invención es un inhibidor de PDE10 que consiste en uno o más de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo.

[10] Una décima realización de la presente invención es el uso de al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo, como una composición farmacéutica.

15 [10a] Una décima-a realización de la presente invención es el uso de al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo, en la producción de una composición farmacéutica.

20 [11] Una undécima realización de la presente invención es el uso de al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo, como inhibidor de PDE10.

25 [12] Una duodécima realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método para tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en determinados tipos de trastornos y estados mentales tales como trastorno mental, trastorno paranoide y psicosis inducida por drogas, trastornos de ansiedad tales como trastorno de angustia y trastorno obsesivo compulsivo, trastornos motores incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en la que el método comprende administrar al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o el estado, a un sujeto que necesita tratamiento de la enfermedad o el estado.

35 [13] Una decimotercera realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método para tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en determinados tipos de trastornos y estados mentales tales como trastorno mental, trastorno paranoide y psicosis inducida por drogas, trastornos de ansiedad tales como trastorno de angustia y trastorno obsesivo compulsivo, trastornos motores incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en el que el método comprende administrar al menos uno de los compuestos de la realización anterior [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la PDE10, a un sujeto que necesita tratamiento para la enfermedad o el estado.

45 [14] Una decimocuarta realización de la presente invención es la composición farmacéutica según la realización [3] o el compuesto para su uso en un método según la realización [12], en la que la enfermedad o estado es al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en (1) esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual, (2) trastorno esquizofreniforme, (3) trastorno esquizoafectivo paranoide o depresivo, (4) trastorno paranoide, (5) trastorno mental inducido por sustancias, (6) psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, droga alucinógena, un inhalante, opiáceo o fenciclidina, (7) trastorno de personalidad paranoica, (8) trastorno de personalidad esquizotípico, (9) enfermedad de Huntington, (10) discinesia asociada con terapia con agonistas de la dopamina, (11) enfermedad de Parkinson, (12) síndrome de las piernas inquietas, (13) temblor esencial, (14) trastorno obsesivo compulsivo, (15) síndrome de Tourette, (16) trastorno de tic, (17) trastorno de angustia, (18) agorafobia, (19) fobias específicas, (20) fobias sociales, (21) trastorno por estrés posttraumático, (22) trastorno por estrés agudo, (23) trastorno de ansiedad generalizado, (24) demencia; enfermedad de Alzheimer, infarto cerebral múltiple, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumor intracraneal o lesión cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el SIDA o demencia frontotemporal, (25) delirio, (26) trastorno amnésico, (27) retraso mental, (28) trastorno de aprendizaje; dislexia, trastorno de las matemáticas o trastorno de la expresión escrita, (29) trastorno por déficit de atención con hiperactividad, (30) deterioro cognitivo relacionado con la edad, (31) episodio depresivo mayor (tipo de nivel leve, moderado o grave), episodio maníaco, episodio afectivo mixto o episodio hipomaniaco, (32) depresión atípica, (33) depresión melancólica, (34) depresión catatónica, (35) episodio del estado de ánimo puerperal, (36) depresión posapopléctica, (37) trastorno depresivo mayor, (38) trastorno distímico/distimia, (39) trastorno depresivo menor, (40) trastorno disfórico premenstrual, (41) trastorno depresivo posesquizofrénico, (42) trastorno depresivo mayor que se produce con trastorno paranoide o trastorno mental tal como esquizofrenia, (43) trastorno bipolar; trastorno bipolar tipo I y trastorno bipolar tipo II, (44) trastorno ciclotímico, (45) neurodegeneración asociada con lesión cerebral, (46) neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular o neurodegeneración asociada con infarto cerebral, (47) neurodegeneración inducida por hipoglucemia, (48)

neurodegeneración asociada con convulsión epiléptica, (49) neurodegeneración asociada con adicción neurotóxica, (50) atrofia sistémica múltiple y (51) neurodegeneración de neuronas espinosas medianas estriatales.

En cada una de las realizaciones anteriormente mencionadas de la presente invención, cuando el efecto inhibitor de PDE10 se mide mediante un método seleccionado de manera apropiada, por ejemplo, cuando se mide en el ejemplo de experimento farmacológico 1 mencionado a continuación (efecto inhibitor de PDE10 derivada de humano), es preferible usar un compuesto que tenga un valor de CI_{50} de preferiblemente 100 nM o menos, más preferiblemente de 50 nM o menos, incluso más preferiblemente de 10 nM o menos, además preferiblemente de 5,0 nM o menos y preferiblemente de manera particular de 1,0 nM o menos.

En el ejemplo de experimento farmacológico 1 (efecto inhibitor de PDE10 humana), los compuestos de la realización anterior [1] de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos tiene una excelente actividad inhibitora de PDE10. Además, el compuesto de la realización anterior [1] de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo es extremadamente selectivo hacia PDE10 y, por tanto, es un inhibitor de PDE10 selectivo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, el término "inhibidor de PDE10 selectivo" significa un compuesto que tiene una actividad inhibitora significativa sobre la PDE10, más que sobre las PDE 1 a 9 o la PDE11.

En una realización, el "inhibidor de PDE10 selectivo" es preferiblemente un compuesto que tiene una actividad inhibitora sobre la PDE10, que es de aproximadamente 1/1000 o menos de los valores de CI_{50} del compuesto para inhibir cualquier otra enzima PDE (por ejemplo, PDE 1A, 2A, 3A, 4A, 4B, 5A, 6, 7A, 7B, 8A, 9A y 11A). (Dicho de otro modo, este compuesto inhibe la actividad de PDE10 a un valor de CI_{50} que es de aproximadamente 1/1000 o menos de sus valores de CI_{50} necesarios para la inhibición de cualquier otra enzima PDE).

[15] Una decimoquinta realización de la presente invención se refiere a los compuestos intermedios enumerados a continuación.

4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 1.3-1);

4-(5-bromo-4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 1.4-1);

4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 1.4-2);

1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.12);

ácido 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.1-3);

ácido 1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.2-1);

ácido 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.3-1);

ácido 1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.5-1);

ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.6-1);

ácido 4-(4-difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.12-1);

4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.22-1);

ácido 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.22-2);

1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.25-1);

ácido 1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.25-2);

4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.27-1);

ácido 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.27-2);

1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.32-1);

ácido 1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.32-2);

4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.36-1);

ácido 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.36-2);

4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.44-1);

ácido 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 3.44-2) y

ácido 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 4.9-1).

Los compuestos intermedios mostrados se obtienen a partir de etapas individuales con números de ejemplo que corresponden a los nombres de compuestos. Por ejemplo, en el caso del número de ejemplo 1.3-1, significa que se obtiene un compuesto intermedio que corresponde a (Ejemplo 1.3) <Etapa 1>. Se señala que los siguientes nombres de compuestos están basados en los nombres en inglés obtenidos según el programa de nomenclatura química de Cambridge Soft, Chem BioDraw Ultra 12.0.2.1076.

Puede existir un caso en el que el compuesto en la presente invención forma una sal de adición ácida o una sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyente. Tales sales no están limitadas particularmente, siempre que sean sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de las sales incluyen sales de metales, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos ácidos o básicos. Los ejemplos preferidos de las sales de metales incluyen: sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio y sales de cesio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio y sales de bario; y sales de aluminio (en los que las sales incluyen sales de disodio y sales de dipotasio, así como sales mono). Los ejemplos preferidos de las sales con bases orgánicas incluyen sales con metilamina, etilamina, *t*-butilamina, *t*-octilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, dibencilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, piperidina, morfolina, piridina, picolina, lisina, arginina, ornitina, etilendiamina, *N*-metilglucamina, glucosamina, éster alquílico de fenilglicina, guanidina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y *N,N'*-dibenciletilendiamina. Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos orgánicos incluyen: sales con ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propionico, ácido butírico, ácido valérico, ácido enántico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido estearico, ácido láctico, ácido sórbico y ácido mandélico; sales con ácidos dicarboxílicos alifáticos tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico y ácido tartárico; sales con ácidos tricarboxílicos alifáticos tales como ácido cítrico; sales con ácidos monocarboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido salicílico; sales con ácidos dicarboxílicos aromáticos tales como ácido ftálico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido cinámico, ácido glicólico, ácido pirúvico, oxil-ácido, ácido salicílico y *N*-acetilcisteína; sales con ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico; y sales de adición ácidas con aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico. Los ejemplos preferidos de las sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina y ornitina. Los ejemplos preferidos de las sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico. Entre estas sales, son preferibles sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene un grupo funcional ácido en el mismo, los ejemplos de las sales incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio, sales de magnesio y sales de bario) y sales de amonio. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico en el mismo, los ejemplos de las sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico.

Las sales anteriormente descritas pueden obtenerse según un método habitual, por ejemplo, mezclando el compuesto en la presente invención con una disolución que contiene una cantidad apropiada de un ácido o una base para formar sales de interés, y después sometiendo las sales a fraccionamiento mediante filtración, o separando por destilación el disolvente mezclado de la disolución de reacción. Además, el compuesto en la presente invención o una sal del mismo puede formar un solvato con un disolvente tal como agua, etanol o glicerol.

Se ha publicado el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Stahl & Wermuth (Wiley-VCH, 2002) como un libro de revisión sobre sales. Este libro incluye descripciones detalladas sobre sales.

El compuesto en la presente invención puede estar presente en un estado solvatado o no solvatado. En la presente memoria descriptiva, el término "solvato" significa un complejo molecular que comprende el compuesto en la presente invención y una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo agua y etanol). Cuando la molécula de disolvente mencionada anteriormente es agua, se refiere particularmente a un "hidrato."

A continuación en el presente documento, las descripciones respecto al compuesto en la presente invención incluyen las descripciones respecto a la sal del mismo, el solvato del mismo y un solvato de la sal.

El “profármaco” del compuesto en la presente invención también se describe en el presente documento. Por ejemplo, cuando un determinado derivado del compuesto en la presente invención, que puede exhibir apenas o nunca actividades farmacológicas de interés, se convierte en el compuesto en la presente invención que tiene las actividades farmacológicas de interés, por ejemplo, como resultado de hidrólisis o similares, tras la administración en o sobre un cuerpo, el compuesto antes de la administración se denomina “profármaco.”

Un “profármaco” del compuesto en la presente invención puede producirse, por ejemplo, sometiendo un grupo funcional adecuado presente en el compuesto en la presente invención a un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Design of Prodrugs, H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los ejemplos específicos del “profármaco” del compuesto en la presente invención pueden incluir los siguientes (1) a (3), pero los ejemplos no se limitan a los mismos.

(1) Caso en que el compuesto en la presente invención se sustituye con un grupo carboxilo (-COOH): el éster del mismo, concretamente, un compuesto en el que el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo (-COOH) se reemplaza con un “grupo alquilo C₁₋₆”.

(2) Caso en que el compuesto en la presente invención se sustituye con un grupo hidroxilo (-OH): el alcaniloxi o el éter del mismo, concretamente, un compuesto en el que el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo (-OH) se reemplaza con un “grupo alcanilo C₂₋₇” o un “grupo alcaniloximetilo C₂₋₇”.

(3) Caso en que el compuesto en la presente invención se sustituye con un grupo amino (-NH₂ o -NHR' (en el que R' ≠ H)): la amida del mismo, concretamente, un compuesto en el que o bien un átomo de hidrógeno o ambos átomos de hidrógeno del grupo amino (-NH₂ o NHR' (en el que R' ≠ H)) se reemplazan con “grupos alcanilo C₂₋₇”.

Cuando el compuesto en la presente invención tiene isómeros tales como un isómero geométrico, un isómero configuracional, un isómero tautomérico, un isómero óptico, un diastereómero, un regioisómero o un isómero rotacional, tanto un isómero cualquiera como una mezcla del mismo se incluyen en el compuesto en la presente invención. Además, cuando el compuesto en la presente invención tiene un isómero óptico, un isómero óptico obtenido a partir de un racemato también se incluye en el compuesto en la presente invención.

En el caso de que el compuesto en la presente invención tenga uno o más átomos de carbono asimétricos, pueden estar presentes dos o más isómeros. Además, los isómeros estructurales pueden convertirse mutuamente debido a la barrera de baja energía, pudiendo generarse isomerismo tautomérico. Un ejemplo de tal isomerismo tautomérico es el isomerismo tautomérico protónico en un compuesto que tiene un grupo imino, ceto u oxima.

Cuando el compuesto en la presente invención tiene un isómero geométrico, un isómero configuracional, un diastereómero, un confórmero o similares, puede aislarse cada uno de estos isómeros mediante medios conocidos.

Además, cuando el compuesto en la presente invención es una sustancia ópticamente activa, puede separarse un racemato en una forma (+) o una forma (-) [forma D o forma L] según medios de resolución óptica habituales.

Cuando el compuesto en la presente invención contiene un isómero óptico, un diastereómero, un regioisómero, un isómero rotacional o un isómero tautomérico, puede obtenerse cada isómero como un compuesto individual según un método de síntesis o método de separación conocido. Los ejemplos del método de resolución óptica incluyen métodos conocidos tales como (1) un método de recristalización fraccional, (2) un método del diastereómero y (3) un método de columna quiral.

(1) Método de recristalización fraccional: Este es un método que comprende unir un agente de resolución óptica a un racemato a través de un enlace iónico para obtener un diastereómero cristalino, después separar este diastereómero mediante un método de recristalización fraccional y después someter el resultante a una etapa de neutralización, como se prefiera, de modo que se obtiene un compuesto ópticamente puro libre. Los ejemplos del agente de resolución óptica incluyen (+)-ácido mandélico, (-)-ácido mandélico, (+)-ácido tartárico, (-)-ácido tartárico, (+)-1-fenilamina, (-)-1-fenilamina, cinconina, (-)-cinconidina y brucina.

(2) Método del diastereómero: Este es un método que comprende unir a través de un enlace covalente (haciendo reaccionar) un agente de resolución óptica a una mezcla de racemato para formar una mezcla de diastereómero, después someter la mezcla de diastereómero a una separación común significa (por ejemplo, recristalización fraccional, cromatografía en columna en gel de sílice y HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución)) para separarlo para dar un diastereómero ópticamente puro y después retirar el agente de resolución óptica mediante un tratamiento químico tal como una reacción de hidrólisis, de modo que se obtiene un isómero óptico ópticamente puro. Por ejemplo, cuando el compuesto en la presente invención tiene un grupo hidroxilo intramolecular o un grupo amino primario o secundario, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético] y (-)-ácido mentoxiacético) o similares se someten a una reacción de condensación, de modo que se obtiene un diastereómero de cada cuerpo de éster o cuerpo de amida. Por otro lado,

cuando el compuesto en la presente invención tiene un grupo carboxilo, el compuesto y un reactivo de alcohol o amina ópticamente activa se someten a una reacción de condensación, de modo que se obtiene un diastereómero de cada cuerpo de amida o cuerpo de éster. Cada uno de los diastereómeros anteriormente separados se convierte en un isómero óptico del original compuesto original sometiéndolo a una reacción de hidrólisis básica o hidrólisis ácida.

(3) Método de columna quirál: Este es un método que comprende someter un racemato o una sal del mismo a cromatografía usando una columna quirál (columna de separación de isómeros ópticos) para resolución óptica directa. Por ejemplo, en el caso de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), se añade una mezcla de isómeros ópticos a una columna quirál de CHIRAL Series fabricada por Daicel Corporación, etc., y entonces se desarrolla por un uso único de agua, diversos tampones (por ejemplo, un tampón de fosfato) y disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético y dietilamina), o usando una disolución mixta de los mismos, separando de ese modo el isómero óptico. Además, por ejemplo, en el caso de cromatografía de gases, el isómero óptico puede separarse usando una columna quirál de CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences), etc.

El compuesto en la presente invención puede ser un cristal. Si bien la forma cristalina es o bien un monocristal o una mezcla cristalina, se incluyen en el compuesto en la presente invención.

El compuesto en la presente invención puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal del cocrystal. En el presente documento, el término "cocrystal" o "sal del cocrystal" significa una sustancia cristalina compuesta de dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, que tienen cada uno diferentes propiedades físicas (por ejemplo estructura, punto de fusión, calor de fusión, absorbencia, solubilidad y estabilidad). Un cocrystal o una sal del cocrystal de este tipo pueden producirse según un método de cocrystalización conocido.

El compuesto en la presente invención incluye compuestos marcados o sustituidos con isótopos (por ejemplo isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , isótopos de carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , isótopos de cloro tales como ^{36}Cl , isótopos de flúor tales como ^{18}F , isótopos de yodo tales como ^{123}I y ^{125}I , isótopos de nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , isótopos de oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , isótopos de fósforo tales como ^{32}P e isótopos de azufre tales como ^{35}S).

El compuesto en la presente invención, que se marca o sustituye con determinados tipos de isótopos (por ejemplo isótopos de emisión de positrones tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N), puede usarse, por ejemplo, como un trazador (trazador de PET) en tomografía por emisión de positrones (PET) y, por tanto, es útil en el campo tal como en el del diagnóstico médico.

El compuesto en la presente invención, que se marca o sustituye con determinados tipos de isótopos, es útil para estudios sobre distribución histológica de fármacos y/o sustratos. Por ejemplo, ^3H y ^{14}C facilitan tal marcado y sustitución, y la detección resulta más fácil. Por tanto, son útiles para los propósitos de estudio anteriormente mencionados.

El compuesto en la presente invención, que se marca con isótopos, puede obtenerse mediante una técnica común conocida por un experto en la técnica, o mediante un método similar a los métodos de síntesis descritos posteriormente en los ejemplos. Además, en lugar de un compuesto no marcado, puede usarse el compuesto marcado con isótopos obtenido en experimentos farmacológicos.

[Método para producir el compuesto en la presente invención] A continuación en el presente documento, se describirá un método para producir el compuesto de la realización [1] de la presente invención en la sección de ejemplos. El compuesto de la realización [1] en la presente invención, una sal del mismo y un solvato del mismo pueden producirse de manera fácil mediante una combinación de métodos generales de producción química conocidos, usando, como materiales de partida o productos intermedios de síntesis, compuestos comercialmente disponibles, o compuestos que pueden obtenerse de manera fácil a partir de tales compuestos comercialmente disponibles según métodos de producción conocidos de la bibliografía. Pueden producirse según métodos de producción representativos, tal como se describe a continuación. Además, los métodos de producción mencionados a continuación no se pretende que limiten la presente invención.

Las condiciones de reacción aplicadas a los métodos de producción mencionados a continuación se determinan de la siguiente manera, a menos que se especifique lo contrario. Es decir, la temperatura de reacción está en un intervalo de desde $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta una temperatura a la que un disolvente se somete a reflujo. Cuando la temperatura no se describe particularmente, es la temperatura ambiente (de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $35\text{ }^\circ\text{C}$). El tiempo de reacción es un periodo de tiempo en el que la reacción progresa suficientemente.

Además, la reacción en cada etapa del método de producción puede llevarse a cabo en ausencia de un disolvente, o después de haberse disuelto o suspendido los compuestos del material de partida en un disolvente adecuado que es irrelevante para la reacción. Los ejemplos específicos de un disolvente de este tipo que es irrelevante para la reacción incluyen: agua; disolventes de hidrocarburos saturados tales como ciclohexano y hexano; disolventes de

5 hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno y xileno; disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *terc*-butilalcohol y 2-metoxietanol; disolventes de amidas polares tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; disolventes de sulfóxido tales como dimetilsulfóxido; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo y propionitrilo; disolventes de éter tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de difenilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes de cetona tales como acetona y metiletilcetona; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes básicos tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina y lutidina; anhídridos de ácido tales como anhídrido acético; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propionico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico; y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Puede usarse un único tipo de disolvente solo, o pueden seleccionarse dos o más tipos de disolventes de manera apropiada dependiendo de las condiciones de reacción, y luego pueden mezclarse a una razón apropiada antes de su uso.

15 Los ejemplos específicos de la base (o desoxidante) usada en el método para producir el compuesto en la presente invención incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio e hidrógenocarbonato de sodio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), *N,N*-dimetilnilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno e imidazol; alcóxidos de metales tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio y *terc*-butóxido de sodio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; amidas de metales tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de litio; y reactivos de litio orgánicos tales como metillitio, *n*-butillitio, *sec*-butillitio y *terc*-butillitio. Además, los ejemplos específicos del ácido o catalizador ácido usado en el método para producir el compuesto en la presente invención incluyen: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido 10-canfor-sulfónico; y ácidos de Lewis tales como un complejo trifluoruro de boro-éter, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro y cloruro de hierro anhidro. Sin embargo, los ejemplos no se limitan necesariamente a ellos.

35 La sal de los compuestos de la realización [1] puede producirse según un método conocido. Por ejemplo, cuando los compuestos de la realización [1] son un compuesto básico, la sal del mismo puede producirse añadiendo un ácido inorgánico (ácido mineral) tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico, al compuesto. Cuando los compuestos de la realización [1] son un compuesto ácido, la sal del mismo puede producirse añadiendo una base orgánica tal como amoniaco, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N,N'*-dibenciletildiamina o *N,N*-dialquilnilina, o una base inorgánica tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrogenocarbonato de sodio, al compuesto.

45 [Agente de combinación que contiene el compuesto en la presente invención]

50 El compuesto o composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en combinación con otros fármacos o agentes según un método común aplicado en centros médicos. Los ejemplos de un fármaco que puede usarse en combinación con el compuesto en la presente invención incluyen (A) agentes terapéuticos para enfermedades mentales, y en particular, esquizofrenia, o para trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, depresión mayor, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastorno de la función cognitiva y defecto de la memoria, y (B) agentes terapéuticos para enfermedades que se producen junto con esquizofrenia.

55 Los ejemplos del agente anteriormente descrito (A) incluye (1) agentes antipsicóticos atípicos [específicamente, olanzapina, quetiapina, clozapina, ziprasidona, risperidona, paliperidona, perospirona, blonanserina, lurasidona, aripiprazol, sertindol, amisulprida, iloperidona, bifeprunox, asenapina, melperona, brexpiprazol, zotepina, etc.], (2) agentes antipsicóticos típicos [específicamente, clorpromazina, proclorperazina, perfenazina, levomepromazina, flufenazina, tioridazina, propericiazina, espiperona, moperona, haloperidol, timiperona, bromperidol, pimozida, floropipamida, sulpirida, tiaprida, sultoprida, nemonaprida, oxipertina, etc.], (3) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) [específicamente, escitalopram, citalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, fluoxetina, etc.], (4) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI) [específicamente, milnaciprán, duloxetina, venlafaxina, nefazodona, etc.], (5) inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina/dopamina (NDRI) [específicamente, bupropión, etc.], (6) antidepresivos serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos (NaSSA) [específicamente, mirtazapina, etc.], (7) antidepresivos de triazolopiridina (SARI) [específicamente, trazodona, etc.], (8) antidepresivos tetracíclicos [específicamente, setiptilina, mianserina,

maprotilina, etc.], (9) antidepresivos tricíclicos [específicamente, amitriptilina, trimipramina, imipramina, nortriptilina, clomipramina, lofepramina, amoxapina, dosulepina, etc.], (10) otros antidepresivos [específicamente, NS-2359, Lu AA21004, DOV21947, etc.], (11) agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$, (12) moduladores de actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$, (13) moduladores parciales del receptor nicotínico $\alpha 7$ [específicamente, SSR-180711, PNU-120596, etc.], (14) otros inhibidores de PDE [inhibidor de PDE1, inhibidor de PDE2, inhibidor de PDE4, inhibidor de PDE5, inhibidor de PDE7, inhibidor de PDE9, etc.], (15) antagonistas de NK2, (16) antagonistas de NK3, (17) moduladores de actividad del receptor muscarínico M1 de acetilcolina, (18) moduladores de actividad del receptor muscarínico M2 de acetilcolina, (19) moduladores del receptor de adenosina, (20) moduladores de actividad del receptor muscarínico M4 de acetilcolina, (21) moduladores de actividad del receptor muscarínico M5 de acetilcolina, (22) moduladores del receptor de adenosina, (23) inhibidores del transportador 1 de glicina (GlyT1) [específicamente, ALX5407, SSR504734, etc.], (24) potenciadores de glutamato [específicamente, ampaquina], (25) inhibidores de los receptores de NMDA [específicamente, clorhidrato de memantina, etc.], (26) moduladores de receptores de glutamato metabólicos (mGlu) [específicamente, CDPPB, MPEP, etc.], (27) agentes antiansiedad ((i) agentes antiansiedad de benzodiazepina [específicamente, clordiazepóxido, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, lorazepam, clorazepato de dipotasio, prazepam, bromazepam, fludiazepam, mexazolam, alprazolam, flutoprazepam, flutazolam, loflazepato de etilo, etc.], (ii) agentes antiansiedad de tienodiazepina [específicamente, etizolam, clotiazepam, etc.] y (iii) agonistas 5-HT_{1A} de serotonina [específicamente, tandospirona, etc.]), (28) fármacos que inducen el sueño ((i) fármacos que inducen el sueño de benzodiazepina [específicamente, nitrazepam, estazolam, clorhidrato de flurazepam, nimetazepam, flurazepam, haloxazolam, flunitrazepam, clorhidrato de rilmafazona, lormetazepam, triazolam, etc.], (ii) fármacos que inducen el sueño de tienodiazepina [específicamente, brotizolam etc.], (iii) fármacos que inducen el sueño no de benzodiazepina [específicamente, zolpidem etc.], (iv) agonistas de los receptores de melatonina [específicamente, ramelteón, etc.]), (v) fármacos que inducen el sueño de ciclopirrolona [específicamente, zopiclona etc.], (29) vacuna con β amiloides, (30) enzimas que descomponen β amiloides, etc., (31) activadores de la función cerebral [específicamente, aniracetam, nicergolina, etc.], (32) moduladores cannabinoides, (33) inhibidores de colinesterasa [específicamente, clorhidrato de donepezilo, rivastigmina, bromhidrato de galantamina, etc.], (34) inhibidores de MAO-B [específicamente, rasagilina etc.] (35) agentes de tratamiento de la enfermedad de Parkinson ((i) agonistas de los receptores de dopamina [específicamente, levodopa, clorhidrato de amantadina, mesilato de bromocriptina, mesilato de pergolida, cabergolina, clorhidrato de talipexol, clorhidrato de pramipexol hidratado, clorhidrato de selegilina, clorhidrato de ropinirol, etc.], (ii) inhibidores de monoaminoxidasa [específicamente, deprenilo, selegilina, remacemida, riluzol, etc.], (iii) fármacos anticolinérgicos [específicamente, trihexifenidilo, profenamina, biperideno, clorhidrato de piroheptina, clorhidrato de metixeno, clorhidrato de mazaticol, etc.], (iv) inhibidores de COMT [específicamente, entacapona, etc.], (v) agentes terapéuticos para esclerosis lateral amiotrófica [específicamente, riluzol, factores neurotróficos, etc.], (vi) inhibidores de la apoptosis [específicamente, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347, etc.] y (vii) promotores de la diferenciación/regeneración nerviosa [específicamente, leteprinim, xaliprodeno; SR57746-A, SB-216763, etc.]).

Por otro lado, los ejemplos del agente anteriormente descrito (B) incluyen (36) agentes terapéuticos para diabetes ((i) estimulantes de PPAR γ (agonistas e inhibidores) [específicamente, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, netoglitazona, etc.], (ii) promotores de la secreción de insulina [(a) agentes de sulfonilurea (específicamente, tolbutamida, acetoexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, etc.), (b) agentes de no sulfonilurea, etc.], (iii) promotores de la secreción de insulina que actúan rápidamente (específicamente, nateglinida, mitiglinida, repaglinida, etc.), (iv) inhibidores de α -glucosidasa [específicamente, acarbosa, voglibosa, miglitol, camiglibosa, adiposin, emiglitato, pradimicin-Q, salbostatin, etc.], (v) agentes que mejoran la resistencia a la insulina [específicamente, (a) estimulantes de PPAR γ , (b) inhibidores de PTP-1B, (c) inhibidores de DPP-4 [específicamente, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, NVP-DPP-728, etc.], (d) GLP-1 y agonistas de GLP-1 [específicamente, exenatida, liraglutida, etc.], (e) inhibidores de 11 β -HSD y similares, (f) agonistas de GPR40, (g) agonistas de GPR119 y (h) agonistas de GPR120], (vi) supresores de la gluconeogénesis hepática [específicamente, antagonistas de glucagón, etc.], (vii) agentes de biguanida [específicamente, metformina, buformina, fenformina, etc.], (viii) insulina o derivados de insulina [específicamente, suspensión de insulina cinc, insulina lispro, insulina asparta, insulina regular, insulina NPH, insulina glargina, insulina detemir, insulina de tipo mezcla, etc.], (ix) antagonistas de $\alpha 2$ [específicamente, midaglizol, isaglidol, derigidol, idazoxano, efaroxano, etc.]), (37) fármacos antiobésicos ((i) agonistas del receptor $\beta 3$ de adrenalina [específicamente, KRP-204, TRK-380/TAC-301, etc.], (ii) antagonistas del receptor CB-1 [específicamente, rimonabant, SR-147778, BAY-65-2520, etc.], (iii) antagonistas del receptor del neuropéptido Y (NPY) [específicamente, S-2367 etc.], (iv) fármacos antialimentación [inhibidores de la recaptación de monoamina [específicamente, sibutramina, mazindol, etc.]], (v) inhibidores de lipasa [específicamente, orlistat, cetilistat, etc.] y (vi) antagonistas del receptor del péptido YY (PYY), etc.), (38) agentes de tratamiento de hiperlipidemia tales como agentes que reducen el colesterol ((i) ácidos grasos $\omega 3$ [específicamente, icosapentato de etilo (preparaciones de EPA-E, por ejemplo, nombre de producto: Epadel (marca comercial registrada)), ácido docosahexaenoico (DHA), una preparación mixta de icosapentato de etilo y docosahexaenoato de etilo (por ejemplo nombre de producto: LOVAZA™ y Omacor (marca comercial registrada)), etc.], (ii) inhibidores de la HMG-CoA reductasa [específicamente, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, etc.] (iii) inhibidores de la HMG-CoA sintetasa, (iv) inhibidores de la absorción del colesterol [específicamente, ezetimiba], (v) inhibidores de la acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT), (vi) inhibidores de CETP, (vii) inhibidores de la escualeno sintetasa, (viii) antioxidantes [específicamente,

probuco, etc.], (ix) agonistas de PPAR α [específicamente, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, gemfibrozilo, KRP-101, etc.], (x) agonistas de PPAR δ , (xi) agonistas de LXR, (xii) agonistas de FXR [específicamente, INT747 etc.], (xiii) inhibidores de MTTP, (xiv) inhibidores de la escualeno epoxidasa, etc.), (39) agentes antihipertensivos ((i) diuréticos [específicamente, triclorometiazida, hidroclorotiazida, mefrusida, indapamida, meticrano, clortalidona, tripamida, furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico, espironolactono, triamtereno, eplerenona, etc.], (ii) antagonistas de los receptores de calcio [específicamente, amlodipino, felodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, nilvadipino, aranidipino, azelnidipino, manidipino, barnidipino, efonidipino, cilnidipino, benidipino, diltiazem, etc.], (iii) inhibidores de las enzimas que convierten la angiotensina (ACEI) [específicamente, captopril, lisinopril, enalapril, delapril, perindopril, benazepril, trandolapril, quinapril, alacepril, imidapril, temocapril, cilazapril, etc.], (iv) bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARB) [específicamente, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, candesartán cilexetilo, irbesartán, etc.], (v) inhibidores directos de la renina [específicamente, aliskiren etc.], (vi) bloqueantes de los receptores α [específicamente, tolazolina, fentolamina, doxazosina, prazosina, bunazosina, terazosina, urapidil, etc.], (vii) bloqueantes de los receptores β [específicamente, bopindolol, pindolol, timolol, dicloroisoprenalina, alprenolol, carteolol, indenolol, bunitrolol, penbutolol, propranolol, nadolol, nipradilol, tilisolol, acebutolol, celiprolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, practolol, bevantolol, butoxamina, carvedilol, amosulalol, arotinolol, labetalol, etc.], (viii) bloqueantes $\alpha_1\beta$ [específicamente, carvedilol, labetalol, arotinolol, bevantolol, etc.] y (ix) estimulantes de los receptores α_2 [específicamente, clonidina, metildopa, guanfacina, etc.]), (40) agentes antiinflamatorios no esteroideos [específicamente, meloxicam, teoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.], (41) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), (42) agentes anticitocina [específicamente, inhibidores de TNF e inhibidores de MAP cinasa], (43) fármacos esteroideos [específicamente, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.], (44) hormonas sexuales o derivados de las mismas [específicamente, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.] y (45) hormona paratiroidea (PTH).

Usando el fármaco de la presente invención en combinación con los fármacos existentes sobre las enfermedades anteriormente descritas, es posible reducir las dosis de los fármacos existentes, y también es posible reducir las reacciones adversas al fármaco de los fármacos existentes. Por supuesto, la aplicación del método de uso combinado usando el presente fármaco no se limita a las enfermedades anteriormente descritas, y los fármacos combinados no se limitan a los compuestos mostrados a modo de ejemplo anteriormente.

La forma de administración del compuesto en la presente invención y el fármaco combinado no se limita particularmente. Es apropiado si el compuesto en la presente invención puede combinarse con el fármaco combinado tras la administración. Los ejemplos de una forma de administración de este tipo incluyen:

(1) administración de una preparación individual obtenida mediante formulación simultánea del compuesto en la presente invención y el fármaco combinado,

(2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas formulando por separado el compuesto en la presente invención y el fármaco combinado a través de una vía de administración única,

(3) administración con desfase temporal de dos tipos de preparaciones obtenidas formulando por separado el compuesto en la presente invención y el fármaco combinado a través de una vía de administración única,

(4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas formulando por separado el compuesto en la presente invención y el fármaco combinado a través de diferentes vías de administración, y

(5) administración con desfase temporal de dos tipos de preparaciones obtenidas formulando por separado el compuesto en la presente invención y el fármaco combinado a través de diferentes vías de administración (por ejemplo, administración en el orden del compuesto en la presente invención y el fármaco combinado, o en un orden opuesto).

A continuación en el presente documento, estas formas de administración se abrevian en grupo como el "agente de combinación de la presente invención".

Tras la administración del agente de combinación de la presente invención, el fármaco combinado y el compuesto en la presente invención pueden administrarse al mismo tiempo. De lo contrario, tras la administración del fármaco combinado, puede administrarse el compuesto en la presente invención, o tras la administración del compuesto en la presente invención, puede administrarse el fármaco combinado. En el caso de la administración con desfase temporal, un desfase temporal de este tipo es diferente dependiendo del principio activo que va a administrarse, la forma de dosificación y el método de administración. Por ejemplo, cuando el fármaco combinado se administra previamente, se aplica un método que comprende administrar el compuesto en la presente invención dentro de 1 minuto a 3 días, preferiblemente dentro de 10 minutos a 1 día, y más preferiblemente dentro de 15 minutos a 1 hora, tras la administración del fármaco combinado. Cuando el compuesto en la presente invención se administra previamente, se aplica un método que comprende administrar el fármaco combinado dentro de 1 minuto a 1 día, preferiblemente dentro de 10 minutos a 6 horas, y más preferiblemente dentro de 15 minutos a 1 hora, tras la

administración del compuesto en la presente invención.

La cantidad del fármaco combinado no se limita particularmente, siempre que no produzca un problema respecto a reacciones adversas al fármaco. La dosis diaria del fármaco combinado es diferente dependiendo de la diana de la administración, vía de administración, enfermedad diana, síntomas, etc. Por ejemplo, cuando un fármaco combinado de este tipo se administra a un paciente con esquizofrenia (adulto; peso corporal: aproximadamente 60 kg) a través de administración oral, se administra a una dosis única de aproximadamente de manera general 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente de 0,2 a 10 mg/kg de peso corporal, y más aproximadamente de manera preferible 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Es deseable administrar esta dosis una vez o dividida a lo largo de varias administraciones (por ejemplo tres veces) por día.

Cuando el compuesto en la presente invención se usa en combinación con un fármaco combinado, las cantidades de ambos agentes pueden reducirse dentro de un intervalo seguro, mientras que se tengan en cuenta los efectos opuestos de los agentes.

El agente de combinación de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto en la presente invención, o (y) el fármaco combinado anteriormente descrito pueden mezclarse con un portador farmacológicamente aceptable según un método conocido, como para preparar una composición farmacéutica, por ejemplo, un comprimido (incluyendo un comprimido recubierto con azúcar y un comprimido recubierto con película), un agente en polvo, un gránulo, una cápsula (incluyendo una cápsula blanda), un agente líquido, una inyección, un supositorio, un agente de liberación sostenida, etc. Estos agentes pueden administrarse de manera segura a través de administración oral o parenteral.

Como portador farmacológicamente aceptable que puede usarse en la producción del agente de combinación de la presente invención, pueden usarse los mismos portadores que aquellos usados en la composición farmacéutica descrita anteriormente de la presente invención.

La razón de mezclado entre el compuesto en la presente invención y el fármaco combinado en el agente de combinación de la presente invención puede seleccionarse, según sea apropiado, dependiendo de la diana de la administración, vía de administración, enfermedad, etc. También puede ser posible usar el fármaco combinado anteriormente descrito mezclando dos o más tipos de fármacos combinados a una razón apropiada.

La dosis del fármaco combinado puede seleccionarse, según sea apropiado, considerando una dosis usada clínicamente como habitual. Además, la razón de mezclado entre el compuesto en la presente invención y el fármaco combinado puede seleccionarse, según sea apropiado, dependiendo de la diana de la administración, vía de administración, enfermedad diana, síntomas, combinación, etc. Por ejemplo, cuando la diana de la administración es un humano, el fármaco combinado puede usarse a una razón de 0,01 a 100 partes en peso, basándose en 1 parte en peso del compuesto en la presente invención. Por ejemplo, el contenido del compuesto en la presente invención en el agente de combinación de la presente invención es diferente dependiendo de la forma de una preparación. El compuesto en la presente invención se usa en un porcentaje en peso de aproximadamente de manera general el 0,01 % al 99,9 %, aproximadamente de manera preferible del 0,1 % al 50 %, y más aproximadamente de manera preferible del 0,5 % al 20 %, basándose en el peso total de la preparación.

El contenido del fármaco combinado en el agente de combinación de la presente invención es diferente dependiendo de la forma de una preparación. El fármaco combinado se usa en un porcentaje en peso de aproximadamente de manera general el 0,01 % al 99,9 %, aproximadamente de manera preferible del 0,1 % al 50 %, y más aproximadamente de manera preferible del 0,5 % al 20 %, basándose en el peso total de la preparación.

El contenido de un aditivo tal como un portador en el agente de combinación de la presente invención es diferente dependiendo de la forma de una preparación. El aditivo se usa en un porcentaje en peso de aproximadamente de manera general el 1 % al 99,99 %, y aproximadamente de manera preferible del 10 % al 90 %, basándose en el peso total de la preparación.

Incluso cuando el compuesto en la presente invención y el fármaco combinado se formulan por separado, pueden aplicarse los mismos contenidos que aquellos descritos anteriormente.

Ya que la dosis se varía dependiendo de diversas condiciones, tal como se describió anteriormente, existe un caso en el que una dosis inferior que la dosis anteriormente mencionada es suficiente. Por otro lado, existe también un caso en el que necesita administrarse una dosis superior que el intervalo de dosis anteriormente mencionado.

El compuesto en la presente invención puede administrarse solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, una vez o dividido a lo largo de múltiples administraciones. Los ejemplos de un portador farmacéutico adecuado incluyen una carga o diluyente sólido inactivo, una disolución acuosa esterilizada y diversos disolventes orgánicos. Entonces, una composición farmacéutica formada a partir de estas sustancias puede administrarse fácilmente en diversas formas de administración tales como un comprimido, un agente en polvo, una

pastilla para chupar, una preparación líquida, jarabe o inyección. Una composición farmacéutica de este tipo puede comprender componentes adicionales como un aroma, un aglutinante y un excipiente, dependiendo de la situación. Por consiguiente, el compuesto en la presente invención puede formularse en una forma adecuada para administración oral, bucal, nasal, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica (por ejemplo parche) o rectal, o administración por inhalación o insuflación.

[Formulación de agentes terapéuticos y/o preventivos de la presente invención]

El agente farmacéutico de la presente invención se administra en forma de una composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender al menos un compuesto que se selecciona de la realización [1] de la presente invención, y se prepara combinando el compuesto en la presente invención con aditivos farmacéuticamente aceptables. Más específicamente, pueden prepararse diversas formas de dosificación combinando de manera apropiada el compuesto en la presente invención con excipientes (por ejemplo lactosa, sacarosa, manita, celulosa cristalina, ácido silícico, almidón de maíz y almidón de patata), aglutinantes (por ejemplo celulosas (hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) y celulosa cristalina, azúcares (lactosa, manita, sacarosa, sorbitol, eritritol y xilitol), almidones (almidón de maíz y almidón de patata), almidón pregelatinizado, dextrina, polivinilpirrolidona (PVP), macrogol y poli(alcohol vinílico) (PVA)), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y carboximetilcelulosa), desintegradores (por ejemplo almidones (almidón de maíz y almidón de patata), carboximetil almidón de sodio, carmelosa, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio y crospovidona), agentes de recubrimiento (por ejemplo celulosas (hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), copolímero E de metacrilato de aminoalquilo y copolímero de ácido metacrílico-LD), plastificantes (por ejemplo citrato de trietilo y macrogol), agentes enmascaradores (por ejemplo óxido de titanio), agentes colorantes, agentes aromatizantes, antisépticos (por ejemplo cloruro de benzalconio y éster del ácido p-oxibenzoico), agentes isotonzantes (por ejemplo glicerina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, manitol y glucosa), ajustadores del pH (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y tampones tales como un tampón de fosfato), estabilizadores (por ejemplo azúcar, alcohol de azúcar y goma xantana), dispersantes, antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), galato de propilo y dl- α -tocoferol), agentes tamponantes, conservantes (por ejemplo parabeno, alcohol bencílico y cloruro de benzalconio), compuestos aromáticos (por ejemplo vainilina, 1-mentol y aceite de rosas), agentes solubilizadores (por ejemplo aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, polisorbato 80, polietilenglicol, fosfolípido, colesterol y trietanolamina), promotores de la absorción (por ejemplo glicolato de sodio, edetato de sodio, caprilato de sodio, acilcarnitinas y limoneno), gelatinizantes, agentes de suspensión, emulsionantes o disolventes o aditivos adecuados usados normalmente.

Las diversas formas de dosificación incluyen un comprimido, una cápsula, un gránulo, un agente en polvo, una píldora, un aerosol, un inhalatorio, una pomada, un parche, un supositorio, una inyección, un trocisco, una preparación líquida, un licor, una suspensión, un extracto y un elixir. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un paciente, a través de administración oral, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración transdérmica, administración intravenosa, administración intraarterial, administración perineural, administración epidural, administración intratecal, administración intraventricular, administración intrarrectal, inhalación, etc.

El compuesto en la presente invención puede formularse en una inyección administrada a través de administración parenteral, que incluye el uso de una infusión o técnica de catéter común. Para la preparación de una inyección de este tipo, se añade un conservante, y puede proporcionarse en una forma de administración unitaria, por ejemplo, en una ampolla o en un recipiente de dosis múltiples. Una preparación de este tipo puede adoptar una forma tal como un agente en suspensión en un vehículo oleoso o acuoso, un agente líquido o una emulsión, y puede comprender agentes para formulación de fármacos, tal como un agente de suspensión, un estabilizador y/o un dispersante. De lo contrario, un principio activo puede estar en forma pulverulenta, que puede reconstituirse con un vehículo adecuado, tal como un agua libre de pirógenos esterilizada, antes de su uso.

Cuando sea necesaria una disolución de producto, una disolución de producto de este tipo puede producirse disolviendo un complejo de inclusión aislado en agua (u otro medio acuoso) que está en una cantidad suficiente para la generación de una disolución con la concentración necesaria para la administración oral o parenteral a un paciente. Un compuesto de este tipo puede formularse en una forma de dosificación de disolución rápida (fddf), que se diseña para que un principio activo del mismo se libere en la cavidad oral. Una preparación de este tipo se formula usando una matriz que comprende gelatina de disolución rápida como base en muchos casos. Una forma de dosificación de este tipo se conoce bien, y puede usarse para administrar una amplia gama de fármacos. Casi la totalidad de tales formas de dosificación de disolución rápida utilizan gelatina como portador o un agente formador de estructura. Normalmente, se usa gelatina para dar a una forma de dosificación, con fuerza suficiente para impedir que se rompa la preparación cuando se retira del envase. Una vez que tal gelatina se coloca en la boca, la forma de dosificación de la misma puede descomponerse de manera inmediata. De lo contrario, con el fin de obtener los mismos efectos tal como se describió anteriormente, pueden usarse diversos tipos de almidones.

El compuesto en la presente invención también puede formularse en una composición rectal tal como un supositorio

o enema de retención, en el que la composición rectal comprende, por ejemplo, una base de supositorio común tal como manteca de cacao u otros glicéridos.

En el caso de administración a través de administración intranasal o inhalación, el compuesto en la presente invención se administra de manera conveniente en forma de una disolución o una suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que es comprimido por un paciente o se administra mediante una bomba, o en forma de una presentación pulverizadora de aerosol suministrada desde un nebulizador o un recipiente a presión que usa un agente de pulverización adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar la cantidad medida. Un nebulizador o un recipiente a presión pueden comprender una disolución o una suspensión de un compuesto activo. Un agente de cápsula y un agente de cartucho (por ejemplo, producido a partir de gelatina), que se usan con un inhalador o una carga, pueden formularse a partir de un polvo mixto del compuesto en la presente invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Con respecto a una preparación de aerosol para tratar el estado anteriormente mencionado en un adulto medio, la dosis medida o "una aspiración" de aerosol se determina de modo que comprende aproximadamente de manera preferible de 20 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto en la presente invención. La dosis diaria total de aerosol se determina en el intervalo de desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 10 mg. La preparación de aerosol se administra varias veces, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces por día, por ejemplo a 1, 2 o 3 dosis en cada administración.

El contenido del compuesto en la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención es diferente dependiendo de la forma de dosificación, la dosis del compuesto en la presente invención, etc. Por ejemplo, el compuesto en la presente invención se usa a un porcentaje en peso de aproximadamente el 0,01 % al 100 %, y preferiblemente del 0,1 % al 95 %, basándose en el peso total de la composición.

Con el fin de tratar el estado anteriormente mencionado, la dosis del compuesto en la presente invención es diferente dependiendo de la diana de la administración, vía de administración (oral, parenteral, rectal, bucal, etc.), enfermedad diana, síntomas y similares. Por ejemplo, en el caso de administración oral a un paciente con esquizofrenia (adulto; peso corporal: aproximadamente 60 kg), el compuesto en la presente invención se administra a una dosis de aproximadamente de manera general 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente de manera preferible 0,2 a 10 mg/kg de peso corporal, y más aproximadamente de manera preferible de 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por administración. Esta dosis se administra de manera deseable una vez o dividida a lo largo de varias administraciones (por ejemplo, tres veces) por día.

[Ejemplos experimentales farmacológicos]

La presente invención será específicamente descrita en los siguientes ejemplos experimentales. Sin embargo, estos ejemplos experimentales no se pretende que limiten la presente invención.

Los siguientes ejemplos experimentales farmacológicos 1 a 7 proporcionan métodos para examinar la eficacia del compuesto en la presente invención.

Ejemplo experimental farmacológico 1: evaluación *in vitro* de compuestos

(Evaluación de actividad inhibidora de enzimas: efecto inhibidor de PDE10 humana)

Se usó el kit de ensayo de evaluación de fosfodiesterasa IMAP TR-FRET (Molecular Devices) para la medición. Diez μl de un compuesto de prueba diluido que tiene cada concentración y 5 μl de la enzima PDE10 (BPA Bioscience) que se había diluido hasta 2 ng/ml con 1 x tampón de reacción IMAP (preparado con 5 x incluido con el kit, Tris-HCl 10 mM, pH = 7,2, MgCl_2 10 mM, el 0,05 % de NaN_3 y BSA al 0,1 %) que contenía BSA al 0,1 % se añadieron a una placa de 384 pocillos (Corning). Entonces se incubó previamente la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, 5 μl de disolución de sustrato de cAMP que se incluía con el kit y se diluyó hasta 400 nM con 1 x tampón de reacción IMAP que contenía BSA al 0,1 %, se añadió a la disolución de reacción, y se hizo reaccionar la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, se añaden adicionalmente 60 μl de una disolución de unión IMAP TR-FRET incluida con el kit a la disolución de reacción, y entonces se dejó la mezcla obtenida durante 3 horas o más. Posteriormente, usando un dispositivo ARVO SX (PerkinElmer), se midieron la intensidad fluorescente de terbio (emisión = 490 nm) y TR-FRET (emisión = 520 nm) en la disolución de reacción a una longitud de onda de excitación de 340 nm, de modo que se calcula la cantidad del 5'-AMP generado. El recuento de un pocillo al que se le había añadido un disolvente en vez del compuesto de prueba se ajustó al 0 %, y el recuento de un pocillo al que no se le había añadido la enzima PDE10 se ajustó al 100 %. Por tanto, se calculó la actividad inhibidora de cada compuesto de prueba.

Se indicó la actividad inhibidora de PDE10 del compuesto de prueba con un valor de CI_{50} . El compuesto en la presente invención que tenía un valor de CI_{50} de 5 a 100 nmol/l se indicó con +, y el compuesto en la presente

invención que tenía un valor de CI_{50} de menos de 5 nmol/l se indicó con ++. Se muestran los compuestos de prueba en la tabla 1. Los ejemplos marcados con un ^s no son uno de los compuestos definidos en la invención.

Tabla 1

5

Ejemplo	Valor de CI_{50}	Ejemplo	Valor de CI_{50}	Ejemplo	Valor de CI_{50}	Ejemplo	Valor de CI_{50}
1.1 ^s	++	3.3	++	3.27	++	4.10 ^s	++
1.3	++	3.5	++	3.32	++	4.12	++
1.4 ^s	++	3.6	++	3.36	++	4.13	++
1.5 ^s	++	3.10 ^s	++	3.44	++	4.15	++
2.2 ^s	++	3.12 ^s	++	3.51	++	4.16 ^s	++
2.9 ^s	++	3.15	++	4.1	++	4.22	++
3.1	++	3.22	++	4.3 ^s	++	4.25	++
3.2	++	3.25	++	4.9	++	4.26	++

10

La eficacia del compuesto en la presente invención como agente terapéutico para el trastorno mental y trastorno neurodegenerativo se demostrará mediante el siguiente ejemplo experimental farmacológico 2 (un experimento respecto a la supresión de actividad locomotora mediante administración oral de un compuesto de prueba a ratas 30 minutos antes de la administración de MK-801).

Ejemplo experimental farmacológico 2: evaluación de actividad locomotora inducida por MK-801

15

(Animales)

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho. Después que los animales llegaron a una instalación de cría, se sometieron a habituación durante al menos una semana y entonces se usaron en el experimento. Se criaron los animales en un laboratorio en el que se controlaron la temperatura y la humedad, bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas. Los animales se alimentaron a voluntad con dieta y agua.

20

(Administración de fármaco)

25

Se suspendió el compuesto de prueba en una disolución de metilcelulosa 400 al 0,5 p/v% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón), y entonces se administró a las ratas a través de administración oral (v.o.). Se disolvió maleato de hidrógeno (+)-MK-801 ((5*R*,10*S*)(+)-5-metil-10,11-dihidro-5*H*-dibenzociclohepten-5,10-imina, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri) en una solución salina fisiológica, y entonces se administró a las ratas a través de administración subcutánea (s.c.). A las ratas, se les administró el compuesto de prueba a un volumen de 5 ml/kg de peso corporal, y se administró MK-801 a un volumen de 1 ml/kg de peso corporal.

30

(Antagonismo en el aumento de la actividad locomotora inducida por MK-801)

35

La evaluación del aumento de la actividad locomotora en roedores producido por psicoestimulantes (por ejemplo, anfetamina, cocaína, metanfetamina, MK-801 y fenciclidina) se ha usado ampliamente como modelos animales para esquizofrenia (Schizophrenia Bulletin 2010, vol. 36: 1066-1072; Psychopharmacology 1999, vol.145: 237-250). Se examinó el antagonismo de un compuesto de prueba en el aumento de la actividad locomotora en ratas, que se había inducido por MK-801. Antes de la prueba, se sometieron a habituación ratas Sprague-Dawley macho (de aproximadamente 300 g) durante 60 minutos o más en una jaula de reproducción en una sala, en la que se llevó a cabo la medición. Tras la habituación, se administró o bien un disolvente o bien un compuesto (0,3 o 1 mg/kg de peso corporal) a los animales a través de administración oral, y después los animales se devolvieron inmediatamente a la jaula de reproducción. Sesenta minutos después de la administración del compuesto de prueba, se retiraron de nuevo los animales de la jaula de reproducción, y se administró un disolvente (una solución salina fisiológica) o MK-801 (0,2 mg/kg de peso corporal) a los animales a través de administración subcutánea. Inmediatamente tras la administración, se colocaron los animales en una cámara de medición de actividad locomotora equipada con un sensor infrarrojo (Muromachi Kikai Co., Ltd., Japón), y entonces se inició la medición. Se contó la actividad locomotora cada 10 minutos. Se calculó el recuento acumulado durante 120 minutos tras la administración de MK-801 para cada grupo de tratamiento. Todos los datos se muestran como un valor medio y un error estándar del valor medio. Se llevó a cabo análisis estadístico, aplicando una prueba de la *t* de Student para una comparación entre un grupo de control y un grupo de administración única de MK-801 (hubo una diferencia significativa cuando $p < 0,05$), y aplicando una prueba de Dunnett para una comparación entre un grupo de administración única de MK-801 y un grupo de administración de compuesto de prueba (hubo una diferencia significativa cuando $p < 0,05$).

50

Ejemplo experimental farmacológico 3: prueba de solubilidad

55

(1) Solubilidad de precipitación de DMSO (solubilidad cinética)

Se añadió una disolución de DMSO del compuesto en la presente invención (10 mM) a un tampón de fosfato 50 mM (pH 7,4) hasta una concentración final de 100 μ M. Se incubó la disolución obtenida a temperatura ambiente durante 1,5 horas, mientras se agitaba a 600 rpm, y entonces se filtró la disolución resultante a través de una placa filtrante (4 μ m, placa filtrante MultiScreen Solubility (Millipore)). Después, usando un lector de placas (Powerscan HT (Dainippon Pharma Co., Ltd.)), se midió la absorbancia del filtrado a una longitud de onda de absorción máxima. Al mismo tiempo, se usaron disoluciones de DMSO, a las que se habían añadido compuestos de prueba que tenían cada uno una concentración conocida (1, 3, 10, 30 y 100 μ M), como disoluciones patrón de curva de calibración, y entonces se midió la absorbancia de cada disolución patrón, de modo que se preparó una curva de calibración. Basándose en los valores de absorbancia del filtrado y de la disolución patrón, se calculó la solubilidad (μ M) del compuesto.

(2) Solubilidad del cristal (solubilidad termodinámica)

Se añadió el compuesto en la presente invención a agua hasta una concentración de 1 mg/ml. Se dejó reposar la disolución obtenida a 37 °C durante 24 horas, y entonces se centrifugó. Se analizó el sobrenadante obtenido mediante HPLC, entonces se detectó un pico a una longitud de onda de absorción máxima, y entonces se midió un área de pico. Del mismo modo, usando disoluciones de DMSO, a las que se habían añadido compuestos de prueba que tenían cada uno una concentración conocida (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 μ g/ml) como disoluciones patrón de curva de calibración, se midió cada área de pico, y se calculó la solubilidad (μ g/ml) del compuesto basándose en el área de pico de la curva de calibración.

Ejemplo experimental farmacológico 4: prueba de estabilidad metabólica

Se añadió una disolución de DMSO del compuesto en la presente invención (10 mM) a una disolución de microsoma hepático (humano, ratón; XenoTech) y una disolución de generación NADPH (agua que contenía β -NADP, glucosa-6-fosfato, G-6-PDH (Y) y $MgCl_2$) hasta una concentración final de 1 μ M. Se incubó esta disolución a 37 °C durante 20 minutos, y entonces se interrumpió la reacción con adición de acetonitrilo. La disolución de reacción se sometió a filtración centrífuga usando una placa filtrante (placa MultiScreenHTS-HV (Millipore)), y entonces se midió el compuesto de prueba en el filtrado usando cromatografía de líquidos de alta resolución/espectrometría de masas. Del mismo modo, se midió una muestra con un tiempo de reacción de 0 minutos como control, y entonces se calculó una tasa de descomposición (%) basándose en la razón de la muestra de reacción de microsoma y el control.

Ejemplo experimental farmacológico 5: prueba de inhibición de hERG según el método de registro electrofisiológico de fijación de voltaje

Se midió el efecto del compuesto de prueba sobre un canal hERG (gen relacionado éter-a-go-go humano) usando un sistema de registro electrofisiológico de fijación de voltaje totalmente automatizado (Parcheliner (Nanion)). Con el fin de confirmar la corriente I_{KR} del hERG de células (hERG-HEK (Upstate)), se mantuvo un potencial de membrana a -80 mV, y se añadió un pulso de despolarización de manera periódica al mismo. Después de que se hubo estabilizado la corriente generada, se añadió un compuesto de prueba. Se confirmó el efecto del compuesto de prueba sobre el canal hERG basándose en el cambio en una corriente de cola inducida por un pulso de repolarización realizado a -40 mV durante 0,5 segundos, después el pulso de despolarización a 40 mV durante 0,5 segundos. Se proporcionó la estimulación a una frecuencia de una vez cada 10 segundos. Se llevó a cabo la medición a temperatura ambiente. Se calculó la tasa inhibitoria del canal hERG como una tasa de reducción (tasa de supresión) de la corriente de cola dos minutos tras la aplicación del compuesto de prueba, comparación con la corriente de cola máxima antes de la aplicación del compuesto de prueba.

El cálculo de una tasa de supresión de este tipo muestra la posibilidad de inducción de la extensión de QT producida por el fármaco y las posteriores reacciones adversas al fármaco fatales (taquicardia ventricular, muerte súbita, etc.).

Ejemplo experimental farmacológico 6: prueba de farmacocinética (PK de cásete de ratón)

Se administró el el compuesto en la presente invención a ratones macho C57BL/6J Jcl de 7 u 8 semanas de edad a una dosis oral única de 1 mg/kg (disolvente administrado: DMSO:Tween 80:agua ultrapura = 1:1:8; 10 ml/kg). Después, se recogió 0,25, 0,5, 1 o 2 horas después, sangre de la parte abdominal de la vena cava de cada ratón. Se centrifugó la sangre recogida (3000 rpm, 15 minutos y 4 °C) y, usando el plasma obtenido, se midió el compuesto de prueba en el plasma mediante cromatografía de líquidos de alta resolución/espectrometría de masas. Del mismo modo, se midieron disoluciones patrón a las que se habían añadido compuestos de prueba cada uno teniendo una concentración conocida (0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5 y 1 μ g/ml), y se preparó una curva de calibración. Se calcularon las concentraciones de plasma (μ g/ml) a partir de la curva de calibración preparada, y se definió la concentración de plasma más alta como C_{max} (μ g/ml).

Ejemplo experimental farmacológico 7: prueba de unión a proteína

Se añadió una disolución de DMSO del compuesto en la presente invención (10 mM) a plasma normal (humano y de rata) hasta una concentración final de 10 μ M. Se llevó a cabo diálisis a 37 °C durante 4 horas en un dializador de equilibrio sencillo (dispositivo RED (Linden Bioscience)). Después, se sometieron la disolución interna (lado del plasma) y la disolución externa (lado de la PBS) de una membrana de diálisis a cromatografía de líquidos de alta resolución/espectrometría de masas, de modo que se midió el compuesto de prueba en la muestra. Se calculó un porcentaje de no unión (%) basándose en la razón entre el lado de la PBS y el lado del plasma, y entonces se calculó un porcentaje de unión a proteína (%) a partir del porcentaje de no unión 100 (%).

Ejemplo experimental farmacológico 8: prueba de seguridad

Se administró el compuesto en la presente invención a ratones o ratas en una dosis única a través de administración oral. No murió ningún animal, y no se observó ninguna anomalía significativa en el comportamiento. Por tanto, se demostró la seguridad del compuesto en la presente invención.

Los resultados anteriores demostraron que el compuesto en la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor de PDE10. Además, no se observó ninguna anomalía en el estudio de seguridad, y por tanto, también se demostró que el compuesto en la presente invención tiene baja toxicidad.

Además, como resulta de las pruebas anteriormente descritas, se confirmó que el compuesto en la presente invención era favorable en términos de solubilidad, estabilidad metabólica, farmacocinética, la prevención de efecto inhibidor del canal hERG, etc.

Por tanto, se anticipa que el compuesto en la presente invención se usará como un inhibidor de PDE10 selectivo en agentes para prevenir y/o tratar enfermedades tales como determinados tipos de trastornos y estados mentales, tales como trastorno mental, trastorno paranoide y psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad tales como trastorno de angustia y trastorno obsesivo compulsivo, trastornos motores incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción.

Se anticipa que el compuesto en la presente invención presenta efectos preventivos o terapéuticos prometedores sobre diversos tipos de enfermedades, tal como se describe a continuación. Específicamente, se anticipa que el presente compuesto presenta efectos terapéuticos prometedores sobre (1) esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual, (2) trastorno esquizofreniforme, (3) trastorno esquizoafectivo paranoide o depresivo, (4) trastorno paranoide, (5) trastorno mental inducido por sustancias, (6) psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, droga alucinógena, opioide o fenciclidina, (7) trastorno de personalidad paranoica, (8) trastorno de personalidad esquizotípico, (9) enfermedad de Huntington, (10) discinesia asociada con terapia con agonistas de la dopamina, (11) enfermedad de Parkinson, (12) síndrome de las piernas inquietas, (13) temblor esencial, (14) trastorno obsesivo compulsivo, (15) síndrome de Tourette, (16) trastorno de tic, (17) trastorno de angustia, (18) agorafobia, (19) fobias específicas, (20) fobias sociales, (21) trastorno por estrés postraumático, (22) trastorno por estrés agudo, (23) trastorno de ansiedad generalizada, (24) demencia; demencia relacionada con enfermedad de Alzheimer, infarto cerebral múltiple, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumor intracraneal o lesión cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el SIDA, o demencia frontotemporal, (25) delirio, (26) trastorno amnésico, (27) retraso mental, (28) trastorno de aprendizaje; dislexia, trastorno de las matemáticas, o trastorno de la expresión escrita, (29) trastorno por déficit de atención con hiperactividad, (30) deterioro cognitivo relacionado con la edad, (31) episodio depresivo mayor (tipo de nivel leve, moderado o grave), episodio maníaco, episodio afectivo mixto, o episodio hipomaniaco, (32) depresión atípica, (33) depresión melancólica, (34) depresión catatónica, (35) episodio del estado de ánimo puerperal, (36) depresión posapopléctica, (37) trastorno depresivo mayor, (38) trastorno distímico/distimia, (39) trastorno depresivo menor, (40) trastorno disfórico premenstrual, (41) trastorno depresivo posesquizofrénico, (42) trastorno depresivo mayor que se produce con trastorno paranoide o trastorno mental tal como esquizofrenia, (43) trastorno bipolar; trastorno bipolar tipo I y trastorno bipolar tipo II, (44) trastorno ciclotímico, (45) neurodegeneración asociada con lesión cerebral, (46) neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular o neurodegeneración asociada con infarto cerebral, (47) neurodegeneración inducida por hipoglucemia, (48) neurodegeneración asociada con convulsión epiléptica, (49) neurodegeneración asociada con adicción neurotóxica, (50) atrofia sistémica múltiple, (51) neurodegeneración de neuronas espinosas medianas estriatales y similares.

[Ejemplos]

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más en detalle en los siguientes ejemplos. Sin embargo, no se pretende que estos ejemplos limiten la presente invención. En las siguientes tablas, se identifican los ejemplos que forman parte de la presente invención.

Para la medición de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), se usaron los dispositivos FT-NMR JEOL JNM-ECX 400 (JEOL JNM-ECX 400) (fabricado por JEOL Ltd.) y FT-NMR JEOL JNM-ECX 300 (JEOL JNM-ECX 300) (fabricado por JEOL Ltd.). Se midió la masa de CL mediante cualquiera de los siguientes métodos. Se usó

un sistema Waters FractionLynx MS (fabricado por Waters), y se usó SunFire Colum (4,6 mm x 5 cm, 5 µm) fabricado por Waters como columna. Respecto a la fase móvil, se aplicaron las siguientes condiciones de gradiente. Es decir, [Método A] disolución acuosa de metanol:ácido acético al 0,05 % = 10:90 (0 minutos)-100:0 (5 minutos)-100:0 (7 minutos), o [Método B] disolución acuosa de metanol:ácido trifluoroacético al 0,05 % = 10:90 (0 minutos)-100:0 (5 minutos)-100:0 (7 minutos). Se midió UPLC/EM usando un sistema Waters UPLC-ZQ MS (fabricado por Waters), y usando MGIII-H (2,1 mm x 5 cm, 3 µm) fabricado por Shiseido Co., Ltd., como columna. Respecto a la fase móvil, se aplicaron las siguientes condiciones de gradiente: [Método C] disolución acuosa de metanol:ácido trifluoroacético al 0,05 % = 5:95 (0 minutos)-100:0 (1 minuto)-100:0 (2 minutos). Como sistema de fraccionamiento, se usaron, condiciones de gradiente, que se alteraron de manera apropiada dependiendo de los compuestos. Como microondas, se usó un reactor microondas (Initiator™) fabricado por Biotage(R).

(Ejemplo 1.1)

Síntesis de 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) y diclorometano (0,37 g) y acetato de potasio (3,5 g) se le añadieron a una disolución de sulfóxido de dimetilo (10 ml) de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato (2,0 g) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (4,1 g). Se agitó la mezcla obtenida en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Después, se enfrió la disolución de reacción, y entonces se añadió agua (50 ml) a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Se agruparon las fases orgánicas. Se lavó sucesivamente la fase orgánica agrupada con agua y una solución salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 90:10-40:60), de modo que se obtuvo el compuesto del título (1,0 g) en forma de un líquido marrón.

<Etapa 2> Síntesis de 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se añadió una disolución acuosa (0,5 ml) de carbonato de potasio (246 mg) a una disolución de 1,4-dioxano (1 ml) del 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (150 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 1>, 2-bromo-5-metilpiridina (102 mg), bis(dibencilidenacetona)paladio (17 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1'-bifenilo (57 mg). Se agitó la mezcla obtenida en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 1 hora. Después, se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una solución salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 100:0-40:60), de modo que se obtuvo el compuesto del título (110 mg) en forma de un líquido amarillo.

<Etapa 3> Síntesis de ácido 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Se añadió una disolución acuosa (1,3 ml) de hidróxido de sodio (50 mg) a una disolución de metanol (1,3 ml) del 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (100 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 2>. Se agitó la mezcla obtenida a 70 °C durante 1 hora. Después, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la disolución de reacción para ajustar el valor de pH a pH 5, y entonces se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno tres veces. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y una solución salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadió una disolución mixta de éter de dietilo y heptano (1:1) al residuo obtenido para solidificarlo, de modo que se obtuvo el compuesto del título (74 mg) en forma de un sólido blanco.

<Etapa 4> Síntesis de 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Se añadió diisopropiletilamina (0,071 ml) a una disolución de *N,N*-dimetilformamida (1 ml) de clorhidrato de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-amina (25 mg), el ácido 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (27 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (58 mg). Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 14 horas. Después, se fraccionó la disolución de reacción y se purificó mediante CL/EM, de modo que se obtuvo el compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido blanco.

(Ejemplo 1.3) Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 2-bromo-4-(difluorometil)tiazol (600 mg), se obtuvo el compuesto del título (590 mg) en forma amorfa de

color marrón claro por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida

Se añadió una disolución acuosa (0,28 ml) de hidróxido de sodio 1 N a una disolución de metanol (1,4 ml) del 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (30 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.3) <Etapa 1>. Se agitó la mezcla obtenida a 60 °C durante 30 minutos. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se sometió el residuo obtenido a destilación azeotrópica con tolueno (10 ml). Posteriormente, se añadieron diisopropiletilamina (0,15 ml) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (138 mg) a una disolución de *N,N*-dimetilformamida (0,72 ml) del residuo obtenido, y entonces se agitó la mezcla así obtenida en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-amina (30 mg) a la disolución de reacción, y entonces se agitó la mezcla durante 18 horas 15 minutos. Después, se fraccionó la disolución de reacción y se purificó mediante CL/EM, de modo que se obtuvo el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido marrón.

(Ejemplo 1.4) Síntesis de 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de 4-(5-bromo-4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (391 mg) a una disolución de *N,N*-dimetilformamida (3,6 ml) del 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (200 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.3) <Etapa 1>, y entonces se agitó la mezcla obtenida en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 40 minutos. Después, se añadió adicionalmente *N*-bromosuccinimida (391 mg) a la disolución de reacción, y entonces se agitó la mezcla obtenida en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 15 horas. Después, una disolución acuosa de tiosulfato de sodio (40 ml) y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada (60 ml) se le añadieron sucesivamente a la disolución de reacción, y entonces se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (60 ml) dos veces. Se agruparon las fases orgánicas. Se lavó la fase orgánica agrupada con una solución salina saturada (100 ml) tres veces, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se secó el residuo obtenido a presión reducida, de modo que se obtuvo el compuesto del título (274 mg) en forma de un sólido marrón.

<Etapa 2> Síntesis de 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se añadieron tolueno (19 ml) y agua (1,7 ml) a una mezcla del 4-(5-bromo-4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (270 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.4) <Etapa 1>, 2,4,6-trimetoxiboroxina (289 mg), acetato de paladio (II) (86 mg), triciclohexilfosfina (251 mg) y fosfato de potasio (651 mg). Se agitó la mezcla obtenida en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 35 minutos. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 92:8 -40:60), de modo que se obtuvo el compuesto del título (142 mg) en forma de un sólido marrón.

<Etapa 3> Síntesis de 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (27 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.4) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (4,3 mg) en forma de un sólido marrón por el mismo método que en el (Ejemplo 1.3) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 1.5) Síntesis de 1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de 1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol (291 mg), se obtuvo el compuesto del título (259 mg) en forma de un sólido de color marrón claro por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de 1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el 1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (33 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.5) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (5,9 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 1.3) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 2.2) Síntesis de 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-

pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

5 Usando 2-bromo-4,5-dimetiltiazol (274 mg), se obtuvo el compuesto del título (170 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de sodio

10 Se añadió una disolución acuosa (1 ml) de hidróxido de sodio (9,6 mg) a una disolución de metanol (1 ml) del 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (30 mg) obtenido en el (Ejemplo 2.2) <Etapa 1>, y entonces se calentó la mezcla obtenida a reflujo durante 15 minutos. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se sometió el residuo a destilación azeotrópica con tolueno, de modo que se obtuvo un producto bruto del compuesto del título.

15 <Etapa 3> Síntesis de 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

20 Usando el 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de sodio (31 mg) obtenido en el (Ejemplo 2.2) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 2.1) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 2.9) Síntesis de 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

25 <Etapa 1> Síntesis de 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 2-bromo-6-metilpiridina (273 mg), se obtuvo el compuesto del título (427 mg) en forma de un líquido incoloro por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

30 <Etapa 2> Síntesis de 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

35 Usando el 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (30 mg) obtenido en el (Ejemplo 2.9) <Etapa 1>, se obtuvieron las correspondientes sales de sodio por el mismo método que en el (Ejemplo 2.2) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo. Usando las sales de sodio obtenidas (31 mg) y el clorhidrato de 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-7-amina (32 mg) obtenido en el (Ejemplo 2.2) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (22 mg) en forma de una sustancia gomosa incolora por el mismo método que en el (Ejemplo 2.1) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

40 (Ejemplo 3.1) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

45 <Etapa 1> Síntesis de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

50 Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,9 g), acetato de potasio (1,1 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) (0,28 g) a una disolución de sulfóxido de dimetilo (15 ml) de 4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g), y entonces se agitó la mezcla obtenida en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 45 minutos. Después, se sometió la disolución de reacción a filtración por succión usando Celite, y entonces se lavó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Después de esto, se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada (50 ml) al filtrado, y se separó una fase acuosa de una fase orgánica. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada (50 ml) dos veces, agua (100 ml) tres veces y una solución salina saturada (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo= 90:10-0:100), de modo que se obtuvo el compuesto del título (0,30 g) en forma amorfa de color amarillo.

<Etapa 2> Síntesis de 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

60 Usando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,4 g) obtenido en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 1> y 2-bromo-3-metilpiridina (1,1 g), se obtuvo el compuesto del título (0,54 g) en forma de un líquido amarillo por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 3> Síntesis de ácido 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

65 Usando el 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (537 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.1)

<Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (439 mg) en forma de un sólido de color marrón claro por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

5 <Etapa 4> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

10 Se añadió oxiclورو de fósforo (0,011 ml) se añadió a 0 °C a una disolución de piridina (0,5 ml) del ácido 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico de metilo (16 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 3> y clorhidrato de 6-fluoro-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-amina (obtenido según el método descrito en la publicación internacional n.º WO2012/076430, pág. 80, ejemplo 30-h) (13 mg). Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura tal como se describió anteriormente durante 30 minutos. Después, se añadió agua a la disolución de reacción, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración por succión y entonces se lavó con metanol, de modo que se obtuvo el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido incoloro.

15 (Ejemplo 3.2) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de ácido 1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

20 Usando 2-bromo-5-metilpirazina (312 mg), se obtuvo el compuesto del título (85 mg) en forma de un sólido gris mediante los mismos métodos que aquellos del (Ejemplo 3.1) <Etapa 2> y (Ejemplo 1.1) <Etapa 3>, o métodos equivalentes de los mismos.

25 <Etapa 2> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

30 Usando el ácido 1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (18 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.2) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (4,4 mg) en forma de un sólido gris por el mismo método que en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 4> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.3) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

35 <Etapa 1> Síntesis de ácido 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (427 mg) obtenido en el (Ejemplo 2.9) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (206 mg) en forma de un sólido incoloro por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

40 <Etapa 2> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

45 Usando el ácido 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (18 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.3) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (1,6 mg) en forma de un sólido marrón por el mismo método que en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 4> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.5) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

50 <Etapa 1> Síntesis de 1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de sodio

Usando 2-bromo-4-metilpiridina (310 mg), se obtuvo el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido marrón mediante los mismos métodos que aquellos del (Ejemplo 3.1) <Etapa 2> y (Ejemplo 2.2) <Etapa 2>, o métodos equivalentes a los mismos.

55 <Etapa 2> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

60 Usando el 1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de sodio (20 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.5) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (1,3 mg) en forma de un sólido incoloro por el mismo método que en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 4> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.6) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

65 <Etapa 1> Síntesis de ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (210 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.5) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (173 mg) en forma de sólido de color marrón blanquecino por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (17 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.6) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (5,0 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 4> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.10) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de ácido 1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (556 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.6) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido incoloro por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (10 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.10) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (2,0 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 4> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.12) Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de ácido 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (60 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.3) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (57 mg) en forma de sólido beige por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (12 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.12) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (3,5 mg) en forma de un sólido incoloro por el mismo método que en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 4> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.15) Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina-7-carboxilato de metilo

Se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (8,6 g) a una disolución de 1,4-dioxano (100 ml) de 2-aminoisonicotinato de metilo (9,0 g), y entonces se agitó la mezcla obtenida durante 90 minutos. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se añadió el residuo obtenido a una disolución mixta de diisopropiletilamina (34 ml), metanol (40 ml) y etanol (70 ml) que contenía clorhidrato de hidroxiamina (22 g). Se agitó la mezcla obtenida bajo calentamiento a 60 °C durante 15 horas. Después, se recogió el sólido precipitado mediante filtración, y entonces se lavó con etanol (30 ml), de modo que se obtuvo el compuesto del título (9,8 g) en forma de un sólido blanco.

<Etapa 2> Síntesis de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina-7-carboxilato de metilo

Se agitó una suspensión de acetonitrilo (560 ml) de *tert*-butilnitrilo (10,7 g) y bromuro de cobre (II) (23,3 g) a 70 °C durante 10 minutos. Después, se añadió el 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina-7-carboxilato de metilo (14,3 g) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 1> a la disolución de reacción a la misma temperatura tal como se describió anteriormente a lo largo de 20 minutos, y entonces se agitó la mezcla obtenida bajo calentamiento a 75 °C durante 1 hora. Después, se añadieron acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml) a la disolución de reacción, y entonces se retiraron las materias insolubles mediante Celite. Después de esto, se lavó el Celite con acetato de etilo (250 ml). Se separó el filtrado en una fase acuosa y una fase orgánica, y entonces se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo

(250 ml). Se combinaron las fases orgánicas, y se lavó sucesivamente la fase orgánica combinada con una disolución acuosa de amoníaco al 5 % (300 ml) dos veces y agua (300 ml). Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, de modo que se obtuvo un producto bruto del compuesto del título (11,5 g) en forma de sólido beige.

5

<Etapa 3> Síntesis de ácido 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (150 ml) a una suspensión de metanol (150 ml) del 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo (10 g) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 2>, y entonces se agitó la mezcla obtenida durante 30 minutos. Después, se separó por destilación aproximadamente la mitad del disolvente a presión reducida, y entonces se ajustó el residuo hasta pH 4 mediante adición de ácido clorhídrico 3 N (50 ml). Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, y entonces se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y éter metílico de *terc*-butilo (20 ml). Se sometió el sólido obtenido a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (9,0 g) en forma de un sólido blanco.

15

<Etapa 4> Síntesis de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron trietilamina (0,39 ml), MS4A (1,5 g) y azida de difenilfosfato (0,18 ml) a una disolución de *terc*-butanol (5 ml) del 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato (0,17 g) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 3>. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces a 100 °C durante 2 horas. Después, se añadió acetato de etilo (50 ml) a la disolución de reacción, y entonces se filtró la disolución mixta con Celite. Se lavó el filtrado con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada (20 ml), y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 75:25-50:50), de modo que se obtuvo el compuesto del título (0,15 g) en una forma amorfa de color blanco.

25

<Etapa 5> Síntesis de clorhidrato de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina

Una suspensión de ácido clorhídrico 4 N-1,4-dioxano (8 ml) y 1,4-dioxano (8 ml) que contenía el (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 4> se calentó a reflujo durante 40 minutos. Después, se recogió el sólido precipitado mediante filtración, y entonces se lavó con 1,4-dioxano (15 ml). Se secó el sólido obtenido para obtener el compuesto del título (279 mg) en forma de un sólido blanco.

30

<Etapa 6> Síntesis de *N*-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Se añadieron anhídrido propilfosfónico (1,2 ml, una disolución de acetato de etilo al 50 %) y diisopropiletilamina (0,42 ml) a una disolución de tetrahidrofurano (12 ml) del ácido 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (156 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.12) <Etapa 1> y el clorhidrato de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (150 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 5>, y entonces se agitó la mezcla obtenida bajo calentamiento a 100 °C durante 12 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua (30 ml), y entonces se extrajo la disolución mixta con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la fase orgánica combinada con agua (5 ml), y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 90:10-50:50), de modo que se obtuvo el compuesto del título (254 mg) en forma de un sólido blanco.

40

45

<Etapa 7> Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

50

Dimetoxietano (1 ml) y agua (0,5 ml), que contenía el *N*-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (20 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 6>, ácido fenilborónico (6,4 mg), carbonato de cesio (43 mg) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (5,1 mg), se agitaron bajo calentamiento a 100 °C durante 3 horas. Después, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (10 ml) a la disolución de reacción, y se separó una fase orgánica a partir de una fase acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo (5 ml) dos veces. Se combinaron las fases orgánicas, y se lavó la fase orgánica combinada con agua (10 ml) y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 0:100), de modo que se obtuvo el compuesto del título (1,4 mg) en forma de un sólido blanco.

55

60

(Ejemplo 3.22) Síntesis de 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

65

<Etapa 1> Síntesis de 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,5 ml) a una disolución de 1,4-dioxano (19 ml) de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,9 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,15 g), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (0,16 g) y trietilamina (3,7 ml). Se agitó la mezcla obtenida en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 30 minutos. Después, se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,5 ml) a la disolución de reacción, y entonces se agitó la mezcla obtenida durante 30 minutos a la misma temperatura tal como se describió anteriormente. Después, se añadieron sucesivamente una disolución acuosa (3,9 ml) de carbonato de potasio (3,6 g) y una disolución de 1,4-dioxano (4 ml) de 4-cloro-2,5-dimetilpirimidina (1,0 g) a la disolución de reacción, y entonces se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura tal como se describió anteriormente durante 1 hora. Después, se añadió agua a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución mixta con acetato de etilo y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:1-1:0:1), de modo que se obtuvo el compuesto del título (1,9 g) en forma de un líquido naranja.

<Etapa 2> Síntesis de ácido 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Se añadió hidróxido de sodio (0,31 g) a una disolución mixta de metanol (15 ml) y agua (15 ml) que contenía el 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,9 g) obtenido en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 1>, y entonces se agitó la mezcla obtenida a 50 °C durante 1 hora. Después, se separó por destilación el metanol a partir de la disolución de reacción a presión reducida, y entonces se ajustó el residuo hasta pH 5-6 mediante adición de ácido clorhídrico 1 N. Después, se separó por destilación el agua a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con cloruro de metileno, y entonces se concentró el filtrado a presión reducida, de modo que se obtuvo el compuesto del título (0,94 g) en forma de un sólido amarillo.

<Etapa 3> Síntesis de 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Se agitó una disolución de *N*-metilpirrolidona (7,7 ml) del ácido 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (715 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 2>, clorhidrato de 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-amina (obtenido según el método descrito en la publicación internacional n.º WO2012/076430, pág. 80, ejemplo 30-h) (815 mg), 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato de metanaminio (2,34 g) y diisopropiletilamina (2,69 ml) a 80 °C durante 3 horas. Después, se añadió agua a la disolución de reacción, y entonces se extrajo la disolución mixta con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, y entonces se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice NH: eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:1-1:1). Se concentró la fracción obtenida a presión reducida. Se trituró el residuo obtenido (sólido) con metanol para obtener el compuesto del título (377 mg) en forma de un sólido incoloro.

(Ejemplo 3.25) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de 1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 4-cloro-2-metilpirimidina (0,94 g), se obtuvo el compuesto del título (1,26 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 1> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de ácido 1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,26 g) obtenido en el (Ejemplo 3.25) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (682 mg) en forma de un sólido incoloro por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 3> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (300 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.25) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (284 mg) en forma de un sólido gris por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.27) Síntesis de 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina (1,5 g), se obtuvo el compuesto del título (1,6 g) en forma de un líquido de color amarillo claro por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 1> o un método equivalente del mismo.

5 <Etapa 2> Síntesis de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,6 g) obtenido en el (Ejemplo 3.27) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (0,65 g) en forma de un sólido incoloro por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

10 <Etapa 3> Síntesis de 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

15 Usando el ácido 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (381 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.27) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (62,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.32) Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

20 <Etapa 1> Síntesis de 1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 2-yodo-3-metilpirazina (1,2 g), se obtuvo el compuesto del título (1,2 g) en forma de un líquido verde por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 1> o un método equivalente del mismo.

25 <Etapa 2> Síntesis de ácido 1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,2 g) obtenido en el (Ejemplo 3.32) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (0,55 g) en forma de un sólido marrón por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

30 <Etapa 3> Síntesis de *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

35 Usando el ácido 1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (420 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.32) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (179 mg) en forma de un sólido marrón por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

40 (Ejemplo 3.36) Síntesis de 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

45 Usando 4-cloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,75 g), se obtuvo el compuesto del título (1,35 g) en forma de un líquido naranja por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 1> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de ácido 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

50 Usando el 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,35 g) obtenido en el (Ejemplo 3.36) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (0,869 g) en forma de un sólido de color marrón claro por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

55 <Etapa 3> Síntesis de 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (450 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.36) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (350 mg) en forma de un sólido marrón por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

60 (Ejemplo 3.44) Síntesis de 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

65 Usando 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (1,6 g), se obtuvo el compuesto del título (0,47 g) en forma de un líquido naranja por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 1> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de ácido 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (460 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.44) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (288 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 3> Síntesis de 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (250 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.44) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (280 mg) en forma de un sólido marrón por el mismo método que en el (Ejemplo 3.22) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

Usando los correspondientes ácido carboxílico o sales de sodio, se sintetizaron los compuestos del (Ejemplo 3.51) por el mismo método que en el (Ejemplo 3.1) <Etapa 4> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 3.51) *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

(Ejemplo 4.1) Síntesis de (*S*)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Se agitó una disolución de (*S*)-2-metilpirrolidina (0,5 ml) de la *N*-(2-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (30 mg) sintetizada en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 6> bajo calentamiento en microondas a 150 °C durante 1 hora. Después, se añadió acetato de etilo (20 ml) a la disolución de reacción, y se lavó la disolución mixta sucesivamente con agua (15 ml) dos veces y con una solución salina saturada (10 ml) una vez, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice: eluyente; heptano:acetato de etilo = 40:60), de modo que se obtuvo el compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

(Ejemplo 4.3) Síntesis de (*S*)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de (*S*)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-amina

Usando el clorhidrato de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-amina (750 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 5>, se obtuvo el compuesto del título (450 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro por el mismo método que en el (Ejemplo 4.1) o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de (*S*)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,52 ml) y *N,N*-dimetilformamida (5 µl) a una disolución de cloruro de metileno (5 ml) del ácido 1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (160 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.10) <Etapa 1>, y entonces se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se obtuvo un producto bruto (175 mg) en forma de un líquido amarillo. A una disolución de cloruro de metileno (1 ml) del producto bruto obtenido (42 mg), piridina (35 µl) y una disolución de cloruro de metileno (1 ml) de la (*S*)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-amina (26 mg) obtenida en el (Ejemplo 4.3) <Etapa 1>, y entonces se agitó la mezcla obtenida durante 16 horas. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y entonces se purificó el residuo obtenido mediante CL/EM, de modo que se obtuvo el compuesto del título (36 mg) en forma de un sólido blanco.

(Ejemplo 4.9) Síntesis de (*S*)-4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de ácido 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Usando el 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (90 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.4) <Etapa 2>, se obtuvo el compuesto del título (64 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de (*S*)-4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico obtenido en el (Ejemplo 4.9)

<Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 4.3) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.10) Síntesis de (S)-1-metil-N-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(4-(trifluorometiltiazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)triazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico

Usando el 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (210 mg) obtenido en el (Ejemplo 1.5) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (173 mg) en forma de sólido de color marrón blanquecino por el mismo método que en el (Ejemplo 1.1) <Etapa 3> o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de (S)-1-metil-N-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(4-(trifluorometiltiazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)triazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico obtenido en el (Ejemplo 4.10) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (14 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 4.3) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.12) Síntesis de (R)-4-(4-(difluorometil)triazol-2-il)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

Usando clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (179 mg), se obtuvo el compuesto del título (4,4 mg) en forma de un sólido de color marrón claro por el mismo método que en el (Ejemplo 4.1) o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.13) Síntesis de (R)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)triazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

<Etapa 1> Síntesis de (R)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina

Usando el clorhidrato de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (700 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 5> y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (5 g), se obtuvo el compuesto del título (160 mg) en forma de sólido beige por el mismo método que en el (Ejemplo 4.1) o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de (R)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)triazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)triazol-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico obtenido en el (Ejemplo 4.10) <Etapa 1> y la (R)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (20 mg) obtenida en el (Ejemplo 4.13) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 4.3) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.15) Síntesis de (S)-4-(4-(difluorometil)triazol-2-il)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

Usando clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (179 mg), se obtuvo el compuesto del título (4,3 mg) en forma de un sólido de color marrón claro por el mismo método que en el (Ejemplo 4.1) o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.16) Síntesis de (S)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (un compuesto de referencia)

<Etapa 1> Síntesis de (S)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina

Usando el clorhidrato de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (700 mg) obtenido en el (Ejemplo 3.15) <Etapa 5> y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (4,5 g), se obtuvo el compuesto del título (240 mg) en forma de un sólido blanco por el mismo método que en el (Ejemplo 4.1) o un método equivalente del mismo.

<Etapa 2> Síntesis de (S)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico obtenido en el (Ejemplo 3.10) <Etapa 1> y la (S)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (20 mg) obtenida en el (Ejemplo 4.16) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (9,3 mg) por el mismo método que en el (Ejemplo 4.3) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.22) Síntesis de (S)-N-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-

(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando el ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)metiltiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico obtenido en el (Ejemplo 4.10) <Etapa 1> y la (S)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (20 mg) obtenida en el (Ejemplo 4.16) <Etapa 1>, se obtuvo el compuesto del título (11 mg) por el mismo método que en el (Ejemplo 4.3) <Etapa 2> o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.25) Síntesis de 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando pirrolidina (0,4 ml), se obtuvo el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro por el mismo método que en el (Ejemplo 4.1) o un método equivalente del mismo.

(Ejemplo 4.26) Síntesis de 4-(5-cloro-4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Usando la 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (15 mg) obtenida en el (Ejemplo 4.25) y *N*-clorosuccinimida (5,4 mg), se obtuvo el compuesto del título (2,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro por el mismo método que en el (Ejemplo 1.4) <Etapa 1> o un método equivalente del mismo.

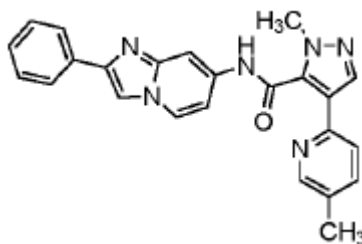
Se pretende que las realizaciones específicas divulgadas en la presente memoria descriptiva ilustren varias realizaciones de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención descrita y reivindicada en la presente memoria descriptiva no se limita al alcance tales realizaciones. Se pretende que cualquier realización equivalente dada se incluya en el alcance de la presente invención. De hecho, a partir de las descripciones anteriormente mencionadas, un experto en la técnica podrá entender que la presente invención incluye diversas modificaciones, así como las descritas en la presente memoria descriptiva. Se pretende que tales modificaciones también se incluyan en el alcance de las reivindicaciones adjuntas en el presente documento.

Las estructuras de los compuestos finales sintetizados en los ejemplos descritos anteriormente se mostrarán en los siguientes dibujos (fórmula estructural 1 a fórmula estructural 6). Los compuestos de los ejemplos 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 2.2, 2.9, 3.10, 3.12, 3.26, 4.3, 4.10 y 4.16 no son los compuestos definidos en la invención. Los datos de RMN (tabla 2 y tabla 3) y CL/EM (tabla 4) de los compuestos finales descritos en estos ejemplos también se mostrarán en las siguientes tablas.

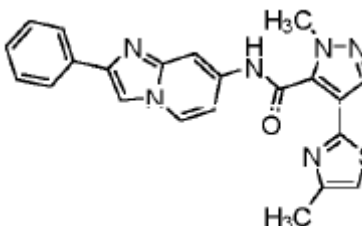
Además, las estructuras de los compuestos intermedios sintetizados en los ejemplos individuales se mostrarán en los siguientes dibujos (fórmula estructural 7 a fórmula estructural 12). Los datos de RMN (tabla 5) y los datos de CL/EM (tabla 6) de los compuestos intermedios también se mostrarán en las siguientes tablas.

Se observa que, con respecto a los compuestos intermedios, el compuesto obtenido en el (Ejemplo 1.3) <Etapa 1>, por ejemplo, se indica como (Ejemplo 1.3-1).

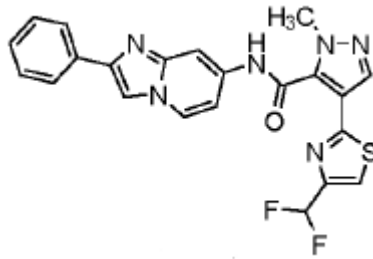
Fórmula estructural 1 y 2 (los ejemplos 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 2.2 y 2.9 son ejemplos de referencia)



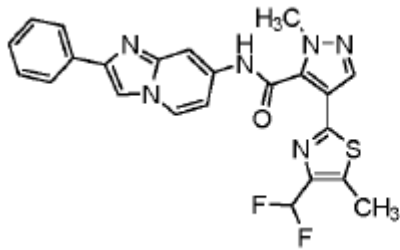
(Ejemplo 1.1)



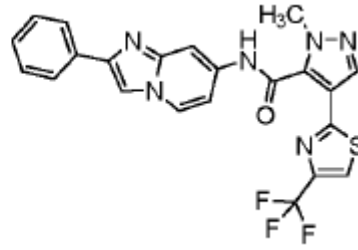
45



(Ejemplo 1.3)

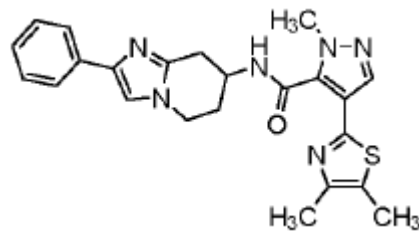


(Ejemplo 1.4)



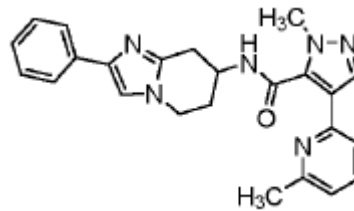
(Ejemplo 1.5)

5



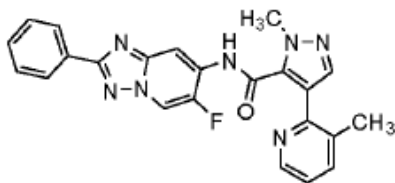
(Ejemplo 2.2)

10

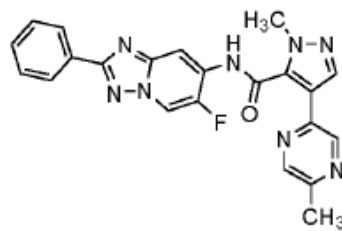


(Ejemplo 2.9)

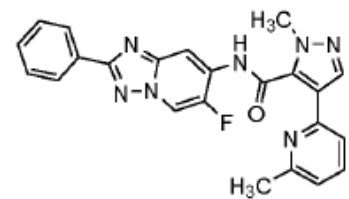
15 Fórmula estructural 2 y 3 (los ejemplos 3.10 y 3.12 son ejemplos de referencia)



(Ejemplo 3.1)

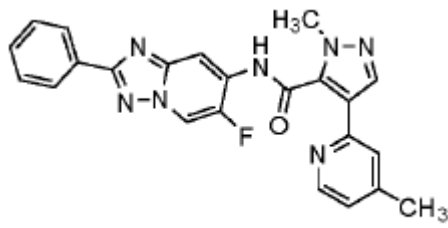


(Ejemplo 3.2)

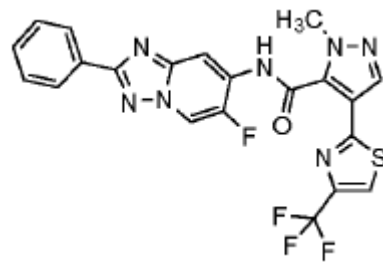


(Ejemplo 3.3)

20

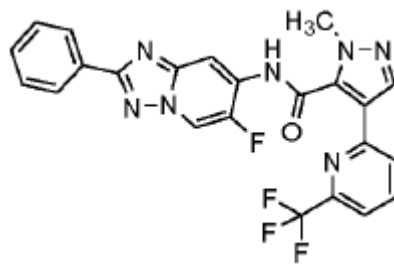


(Ejemplo 3.5)



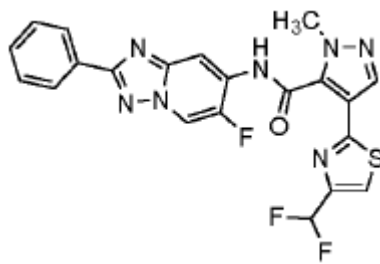
(Ejemplo 3.6)

5



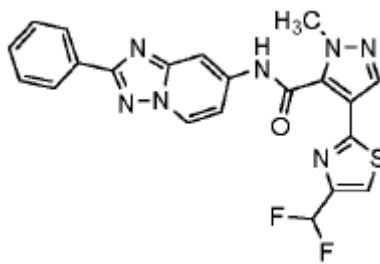
(Ejemplo 3.10)

10



(Ejemplo 3.12)

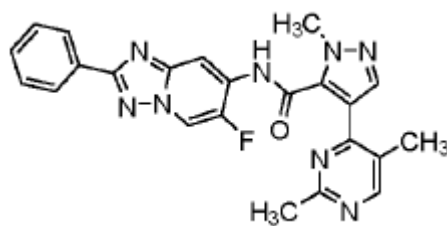
15



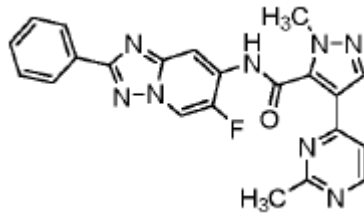
(Ejemplo 3.15)

Fórmula estructural 4

20

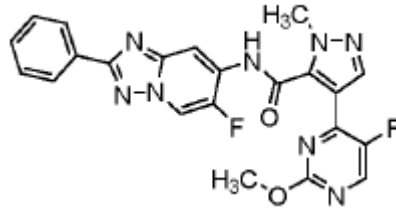


(Ejemplo 3.22)



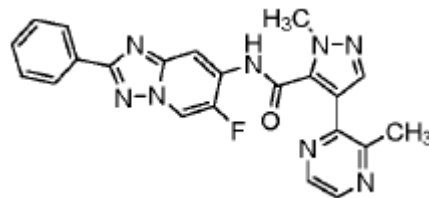
(Ejemplo 3.25)

5



(Ejemplo 3.27)

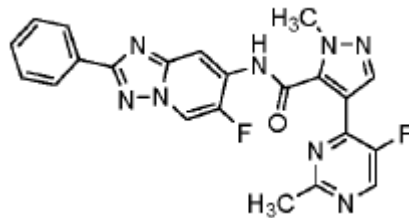
10



(Ejemplo 3.32)

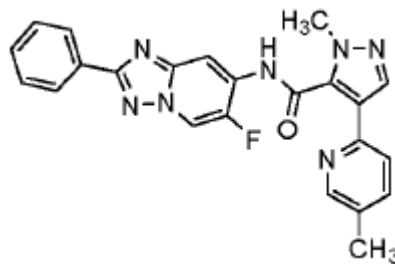
Fórmula estructural 5

15



(Ejemplo 3.36)

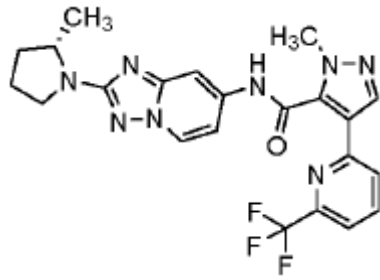
20



(Ejemplo 3.51)

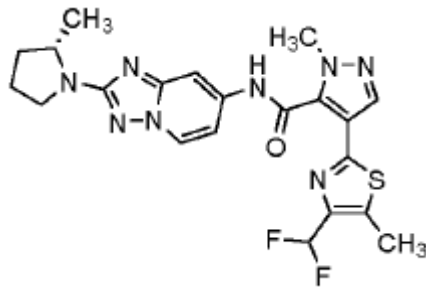
25

Fórmula estructural 6 (los ejemplos 4.3 y 4.10 son ejemplos de referencia)



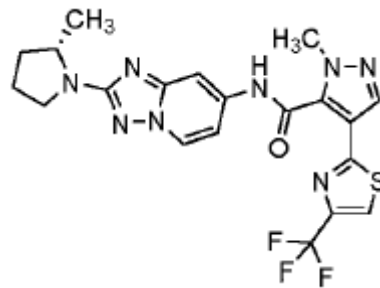
(Ejemplo 4.3)

5

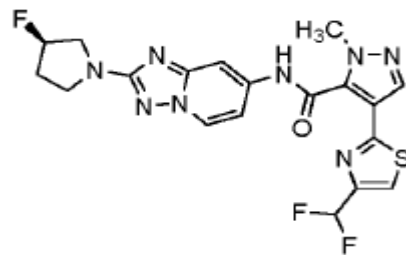


(Ejemplo 4.9)

10

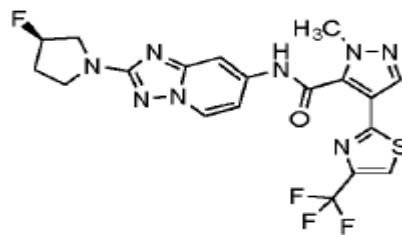


(Ejemplo 4.10)



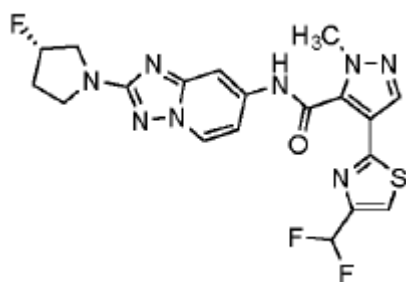
(Ejemplo 4.12)

15



(Ejemplo 4.13)

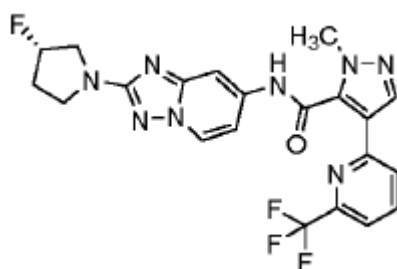
20



(Ejemplo 4.15)

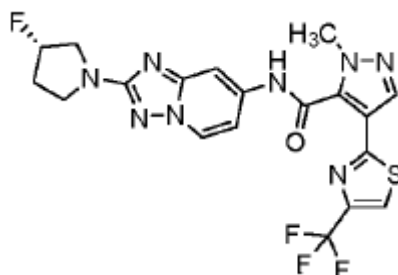
5 Fórmula estructural 7 (el ejemplo 4.16 es un ejemplo de referencia)

[Fórmula 7]



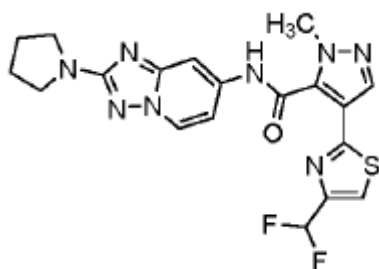
10

(Ejemplo 4.16)

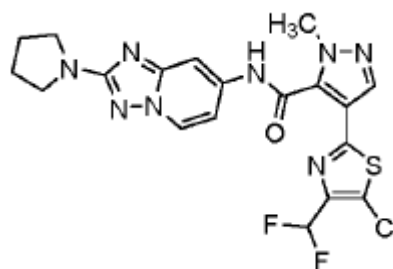


15

(Ejemplo 4.22)



(Ejemplo 4.25)



(Ejemplo 4.26)

20

[Tabla 2] Los ejemplos marcados con un [§] no son uno de los compuestos definidos en la invención.

Ejemplo	Datos de RMN (δ : ppm)
1.1 [§]	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ :8,66 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7 Hz), 7,98-7,93 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,84-7,72 (2H,m), 7,81 (1H,s), 7,68 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8 Hz), 7,48-7,42 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 7 Hz), 7,28-7,23 (1H, m), 4,36 (3H, s), 2,45 (3H, s).
1.3 [*]	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ :11,84 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 8 Hz), 8,48 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 2 Hz), 7,98-7,90 (2H, m), 7,60-7,45 (2H, m), 7,45-7,34 (1H, m), 7,23

	(1H, d, $J = 8$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 54$ Hz) 4,09 (3H, s).
2.9 [§]	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :11,56 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,75-7,71 (3H, m), 7,68 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,39-7,33 (2H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,65-4,54 (1H, m), 4,29 (3H, s), 4,15-4,05 (2H, m), 3,48-3,40 (1H, m), 2,97 (1H, dd, $J = 16,10$ Hz), 2,53 (3H, s), 2,48-2,39 (1H, m), 2,18-2,05 (1H, m).
3.1	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :13,28 (1H, s), 9,04 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,60-8,53 (2H, m), 8,27-8,23 (2H, m), 7,74-7,69 (2H, m), 7,54-7,44 (3H, m), 7,35-7,25 (1H, m), 4,31 (3H, s), 2,51 (3H, s).
3.3	¹ H-RMN ($DMSO-d_6$) δ :13,14 (1H, s), 9,30 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,17 (2H, dd, $J = 8,2$ Hz), 8,07 (1H, s), 7,81 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,54-7,45 (3H, m), 7,23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,16 (3H, s), 2,51-2,45 (3H, m).
3.6	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :12,32 (1H, s), 8,86-8,80 (1H, m), 8,65-8,60 (1H, m), 8,30-8,22 (2H, m), 7,96-7,90 (1H, m), 7,85-7,80 (1H, m), 7,54-7,43 (3H, m), 4,37 (3H, s).
3.12 [§]	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :12,85 (1H, s), 8,99 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,28-8,26 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,53-7,50 (3H, m), 6,88 (1H, t, $J = 39$ Hz), 4,39 (3H, s).
3.22	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :11,72 (1H, s), 8,78 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,63 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,27-8,24 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,51-7,49 (3H, m), 4,31 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,42 (3H, s).
3.25	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :13,39 (1H, s), 8,75-8,64 (3H, m), 8,28-8,26 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,52-7,47 (4H, m), 4,36 (3H, s), 2,79 (3H, s).
3.32	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :12,56 (1H, sa), 9,03, (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,57-8,51 (3H, m), 8,24 (2H, dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,51-7,44 (3H, m), 4,32 (3H, s), 2,76 (3H, s).
3.36	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :12,53 (1H, s), 8,74 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,62 (1H, s), 8,28-8,23 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,53-7,44 (3H, m), 4,33 (3H, s), 2,75 (3H, s).
4.1 [*]	¹ H-RMN ($DMSO-d_6$) δ :11,70 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,14-8,10 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 54$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,04-3,94 (1H, m), 3,57-3,38 (2H, m), 2,16-1,81 (3H, m), 1,70-1,61 (1H, m), 1,26 (3H, d, $J = 6$ Hz).
4.3 ^{*§}	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :11,86 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,04 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,80-7,88 (3H, m), 7,68 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 7,2$ Hz), 4,30 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 1,90-2,21 (3H, m), 1,68-1,77 (1H, m), 1,34 (3H, d, $J = 6$ Hz).
4.10 [§]	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :12,77 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,94 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,46 (1H, dd, $J = 7,2$ Hz), 4,37 (3H, s), 4,25-4,14 (1H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 3,64-3,52 (1H, m), 2,23-1,86 (3H, m), 1,81-1,73 (1H, m), 1,31 (3H, d, $J = 6$ Hz).

El n.º de ejemplo con el símbolo *: medido a RMN de 300 MHz; y el n.º de ejemplo sin el símbolo *: medido a RMN de 400 MHz.

5 [Tabla 3]

Ejemplo	Datos de RMN (δ : ppm)
4.13 [*]	¹ H-RMN ($CDCl_3$) δ :12,35 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,92 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 7,2$ Hz), 5,28-5,50 (1H, m), 4,37 (3H, s), 3,67-4,03 (4H, m), 2,00-2,48 (2H, m).
4.25 [*]	¹ H-RMN ($DMSO-d_6$) δ :11,70 (1H, s-a), 8,60 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,14 (1H, s), 8,12-8,09 (1H, m), 7,83 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,11 (1H, t, $J = 54$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 7,2$ Hz), 4,06 (3H, s), 3,46-3,39 (4H, m), 1,98-1,88 (4H, m).

El n.º de ejemplo con el símbolo *: medido a RMN de 300 MHz; y el n.º de ejemplo sin el símbolo *: medido a RMN de 400 MHz.

10

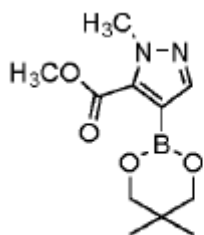
[Tabla 4] Los ejemplos marcados con un [§] no son uno de los compuestos definidos en la invención.

Ejemplo	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	Ejemplo	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
1.1 [§]	409	5,02	3.27 ^{##}	463	1,13
1.3 ^{##}	451	0,96	3.32	429	5,77
1.4 ^{##§}	465	0,99	3.36 ^{##}	447	1,14
1.5 ^{##§}	469	0,97	3.44 [#]	443	6,17
2.2 ^{#§}	433	4,37	3.51 ^{##}	428	1,33
2.9 ^{##§}	413	0,66	4.1	459	6,03
3.1 ^{##}	428	1,22	4.3 [§]	471	5,65

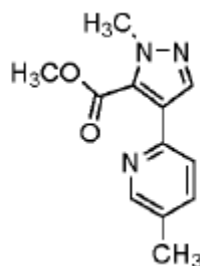
3.2 ^{##}	429	1,24	4.9	473	6,23
3.3 ^{##}	428	1,21	4.10 ^{\$}	477	6,13
3.5 ^{##}	428	1,31	4.12 ^{##}	463	1,10
3.6 ^{##}	488	1,25	4.13	481	5,72
3.10 ^{\$}	482	5,92	4.15 ^{##}	463	1,12
3.12 ^{##\$}	470	1,24	4.16 ^{\$}	475	5,23
3.15 ^{##}	452	1,25	4.22	481	5,72
3.22 ^{##}	443	1,13	4.25	445	5,83
3.25 ^{##}	429	1,16	4.26 ^{##}	479	1,16

El n.º de ejemplo sin el símbolo: sistema de HPLC (AcOH); el n.º de ejemplo con el símbolo #: sistema de HPLC (TFA); y el n.º de ejemplo con el símbolo ##: sistema UPLC.

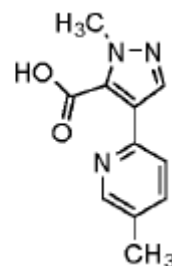
5 Fórmula estructural 8 (los ejemplos 1.1-1, 1.1-2, 1.1-3, 1.5-1, 2.2-1, 2.2-2, 2.9-1 son ejemplos de referencia)



(Ejemplo 1.1-1)

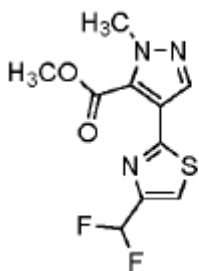


(Ejemplo 1.1-2)

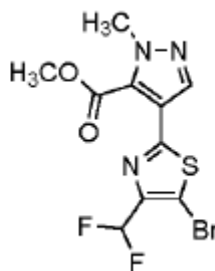


(Ejemplo 1.1-3)

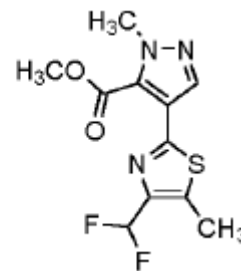
10



(Ejemplo 1.3-1)

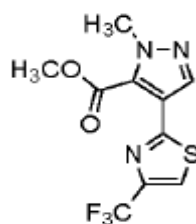


(Ejemplo 1.4-1)



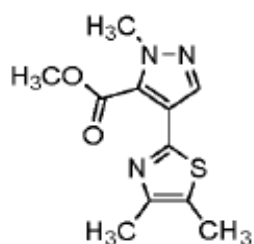
(Ejemplo 1.4-2)

15

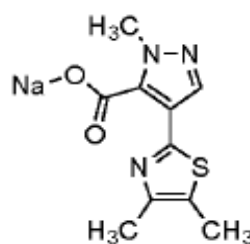


(Ejemplo 1.5-1)

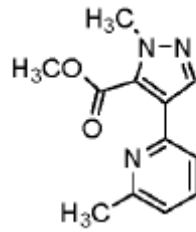
20



(Ejemplo 2.2-1)



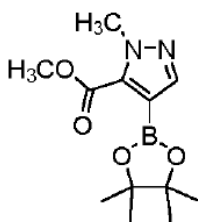
(Ejemplo 2.2-2)



5

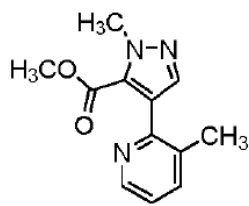
(Ejemplo 2.9-1)

Fórmula estructural 9 (los ejemplos 3.1-1, 3.10-1, 3.15-1 son ejemplos de referencia)

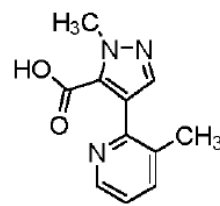


10

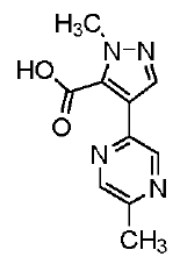
(Ejemplo 3.1-1)



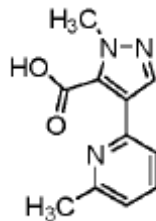
(Ejemplo 3.1-2)



(Ejemplo 3.1-3)

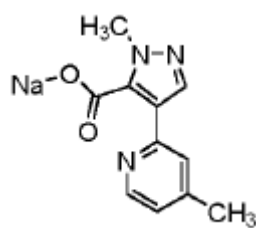


(Ejemplo 3.2-1)

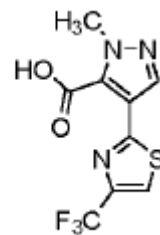


(Ejemplo 3.3-1)

15

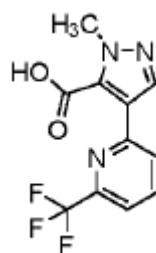


(Ejemplo 3.5-1)

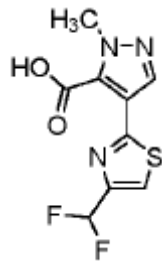


(Ejemplo 3.6-1)

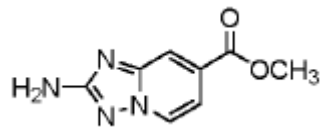
20



(Ejemplo 3.10-1)

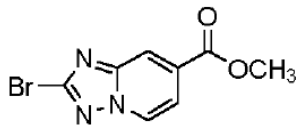


(Ejemplo 3.12-1)

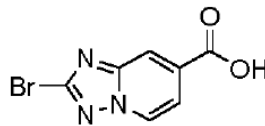


(Ejemplo 3.15-1)

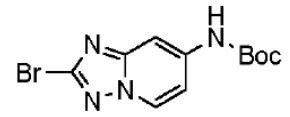
Fórmula estructural 10 (los ejemplos 3.15-2, 3.15-3, 3.15-4, 3.15-5, 3.15-6 son ejemplos de referencia)



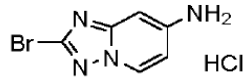
(Ejemplo 3.15-2)



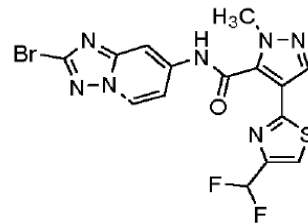
(Ejemplo 3.15-3)



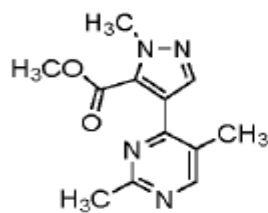
(Ejemplo 3.15-4)



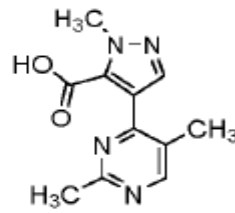
(Ejemplo 3.15-5)



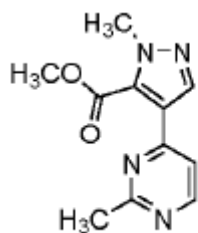
(Ejemplo 3.15-6)



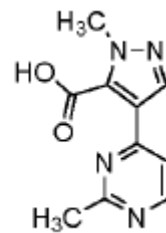
(Ejemplo 3.22-1)



(Ejemplo 3.22-2)

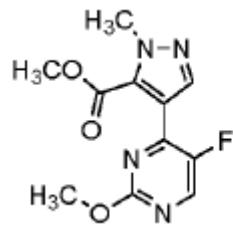


(Ejemplo 3.25-1)

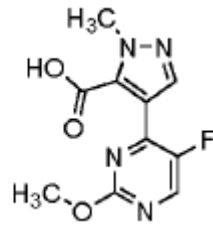


(Ejemplo 3.25-2)

Fórmula estructural 11

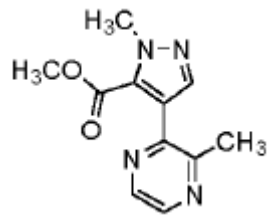


(Ejemplo 3.27-1)



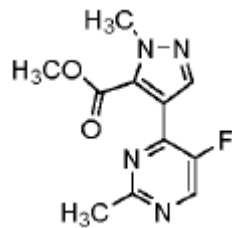
(Ejemplo 3.27-2)

5



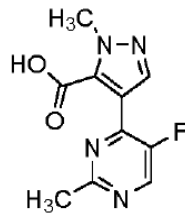
(Ejemplo 3.32-1)

10



(Ejemplo 3.36-1)

15

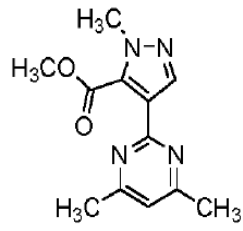


(Ejemplo 3.36-2)

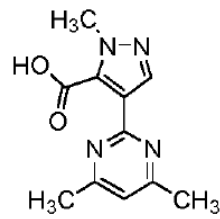
20

Fórmula estructural 12

25



(Ejemplo 3.44-1)

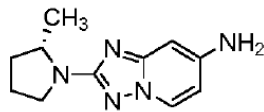


(Ejemplo 3.44-2)

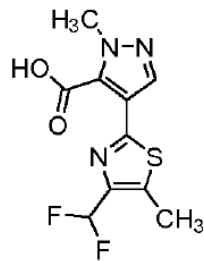
5

Fórmula estructural 13 (los ejemplos 4.3-1, 4.10-1 son ejemplos de referencia)

10

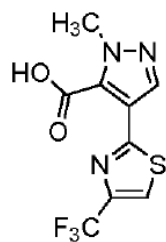


(Ejemplo 4.3-1)



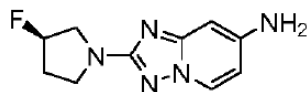
(Ejemplo 4.9-1)

15



(Ejemplo 4.10-1)

20



(Ejemplo 4.13-1)

5 [Tabla 5] Los ejemplos marcados con un [§] no son uno de los compuestos definidos en la invención.

Ejemplo	Datos de RMN (δ : ppm)
1.1-1 [§]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :7,58 (1H, s), 4,11 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,74 (4H, s), 1,05 (6H, s).
3.1-1 [§]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :7,62 (1H, s), 4,15 (3H, s), 3,89 (3H, s), 1,35 (12H, s).
1.1-2 [§]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :8,45 (1H, d, <i>J</i> = 2 Hz), 7,73 (1H, s), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,38 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 4,17 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,37 (3H, s).
1.1-3 [§]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :8,28 (1H, d, <i>J</i> = 2 Hz), 7,99 (1H, s), 7,79 (1H, dd, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,75 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 4,34 (3H, s), 2,44 (3H, s).
2.9-1 [§]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :7,72 (1H, s), 7,57 (1H, dd, <i>J</i> = 7,7 Hz), 7,25 (1H, d, <i>J</i> = 7 Hz), 7,07 (1H, d, <i>J</i> = 7 Hz), 4,15 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,57 (3H, s).
3.1-2 [*]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :8,45 (1H, d, <i>J</i> = 5 Hz), 7,58-7,51 (2H, m), 7,18 (1H, dd, <i>J</i> = 8,5 Hz), 4,22 (3H, s), 3,65 (3H, s), 2,18 (3H, s).
3.1-3 [*]	¹ H-RMN (<i>CD</i> ₃ <i>OD</i>) δ :8,46 (1H, d, <i>J</i> = 5 Hz), 8,11 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,56 (1H, dd, <i>J</i> = 8,5 Hz), 4,23 (3H, s), 2,54 (3H, s).
3.3-1	¹ H-RMN (<i>DMSO-d</i> ₆) δ :8,49-8,40 (1H, m), 8,14-8,05 (2H, m), 7,48-7,41 (1H, m), 4,18 (3H, s), 2,59 (3H, s).
3.22-1	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :8,49 (1H, s), 7,57 (1H, s), 4,21 (3H, s), 3,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,15 (3H, s).
3.22-2	¹ H-RMN (<i>DMSO-d</i> ₆) δ :8,49 (1H, s), 7,61 (1H, s), 4,07 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,15 (3H, s).
3.25-1 [*]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :8,62 (1H, d, <i>J</i> = 5 Hz), 7,85 (1H, s), 7,29 (1H, d, <i>J</i> = 5 Hz), 4,15 (3H, s), 3,87 (3H, s), 2,74 (3H, s).
3.25-2 [*]	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :8,79 (1H, d, <i>J</i> = 6 Hz), 8,09 (1H, s), 7,56 (1H, d, <i>J</i> = 6 Hz), 4,36 (3H, s), 2,81 (3H, s).
3.36-1	¹ H-RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ :8,47 (1H, d, <i>J</i> = 2 Hz), 7,83 (1H, d, <i>J</i> = 1 Hz), 4,16 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,73 (3H, d, <i>J</i> = 1 Hz).
3.36-2	¹ H-RMN (<i>DMSO-d</i> ₆) δ :8,78 (1H, d, <i>J</i> = 2 Hz), 7,89 (1H, d, <i>J</i> = 1 Hz), 4,10 (3H, s), 2,63 (3H, d, <i>J</i> = 1 Hz).

El n.^o de ejemplo con el símbolo *: medido a RMN de 300 MHz; y el n.^o de ejemplo sin el símbolo *: medido a RMN de 400 MHz.

10

[Tabla 6] Los ejemplos marcados con un [§] no son uno de los compuestos definidos en la invención.

Ejemplo	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	Ejemplo	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
1.1-1 ^{##§}	185 [*]	0,67	3.15-5 [§]	213	3,15
1.3-1	274	4,57	3.15-6 ^{##§}	454	1,15
1.4-1 ^{##}	352	1,11	3.22-1 ^{##}	247	0,73
1.4-2 ^{##}	288	1,01	3.22-2 ^{##}	233	0,65
1.5-1 ^{##§}	292	1,05	3.25-1 ^{##}	233	0,75
2.2-1 ^{##§}	252	0,95	3.25-2 ^{##}	219	0,67
2.2-2 ^{##§}	260 [§]	0,85	3.27-1 ^{##}	267	0,91
2.9-1 ^{##§}	232	0,52	3.27-2 ^{##}	275 ^{**}	0,81
3.1-1 ^{##§}	267	1,00	3.32-1 ^{##}	233	0,74
3.1-2 ^{##}	232	0,54	3.32-2 ^{##}	219	0,67
3.1-3 ^{##}	218	0,52	3.36-1 [#]	251	4,07
3.2-1 [#]	219	3,62	3.44-1 ^{##}	247	0,79
3.3-1 ^{##}	240 ^{**}	0,65	3.44-2 ^{##}	233	0,82
3.5-1 ^{##}	240 [§]	0,69	4.3-1 ^{##§}	218	0,72
3.6-1 [#]	278	4,98	4.9-1 ^{##}	296 ^{**}	0,93
3.10-1 ^{##§}	294 ^{**}	0,93	4.10-1 ^{##§}	278	4,96
3.12-1 ^{##}	260	0,85	4.13-1 ^{##§}	222	0,62

ES 2 723 876 T3

3.15-1##\$	193	0,65	4.16-1##\$	222	0,61
3.15-4\$	313	5,30			

El n.º de ejemplo sin símbolo: sistema HPLC (AcOH); el n.º de ejemplo con símbolo #: sistema HPLC (TFA); y el n.º de ejemplo con el símbolo ##: sistema UPLC.

- 5 En MS-ESI (m/z), *: [M-H]; y **: [M+Na]⁺; ♦: medido como [M+H]⁺ del correspondiente ácido borónico; \$: medido como [M+Na]⁺ de ácido carboxílico; y \$\$: medido como [M+H]⁺ de ácido carboxílico.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que se selecciona de:

- 5 4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
10 *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
15 *N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-pirazol-5-
carboxamida,
4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
20 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-
carboxamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
25 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-
carboxamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
30 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-
carboxamida,
4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-*N*-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-pirazol-5-
35 carboxamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
(S)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-
40 pirazol-5-carboxamida,
(S)-4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-
1-*H*-pirazol-5-carboxamida,
45 [(*R*)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-*N*-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-
pirazol-5-carboxamida,
(*R*)-*N*-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-
pirazol-5-carboxamida,
50 (S)-4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-*N*-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-1-*H*-
pirazol-5-carboxamida,
(S)-*N*-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1-*H*-
55 pirazol-5-carboxamida,
4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-
carboxamida, y
60 4-(5-cloro-4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-1-*H*-pirazol-5-
carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo o isómeros ópticos.

2. Composición farmacéutica que comprende, como un principio activo, al menos uno de un compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

3. Composición farmacéutica para tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en trastorno y estado mental, trastorno de ansiedad, trastorno motor, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en la que la composición farmacéutica comprende, como un principio activo, al menos uno de un compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o el estado.
4. Composición farmacéutica para tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en trastorno y estado mental, trastorno de ansiedad, trastorno motor, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en la que la composición farmacéutica comprende, como un principio activo, al menos uno de un compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la PDE10.
5. Agente para prevenir y/o tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en trastorno y estado mental, trastorno de ansiedad, trastorno motor, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en el que el agente comprende, como un principio activo, al menos uno de un compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
6. Agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con el receptor de PDE10, en el que el agente comprende, como un principio activo, al menos uno de un compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
7. Inhibidor de PDE10 que consiste en uno o más de un compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
8. Compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso en un método para tratar al menos una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en trastorno y estado mental, trastorno de ansiedad, trastorno motor, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en el que el método comprende administrar el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o el estado, a un sujeto que necesita tratamiento de la enfermedad o el estado, en el que la enfermedad o estado se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en (1) esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual, (2) trastorno esquizofreniforme, (3) trastorno esquizoafectivo paranoide o depresivo, (4) trastorno paranoide, (5) trastorno mental inducido por sustancias, (6) psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, droga alucinógena, opioide o fenciclidina, (7) trastorno de personalidad paranoica, (8) trastorno de personalidad esquizotípico, (9) enfermedad de Huntington, (10) discinesia asociada con terapia con agonistas de la dopamina, (11) enfermedad de Parkinson, (12) síndrome de las piernas inquietas, (13) temblor esencial, (14) trastorno obsesivo compulsivo, (15) síndrome de Tourette, (16) trastorno de tic, (17) trastorno de angustia, (18) agorafobia, (19) fobias específicas, (20) fobias sociales, (21) trastorno por estrés postraumático, (22) trastorno por estrés agudo, (23) trastorno de ansiedad generalizado, (24) demencia, (25) delirio, (26) trastorno amnésico, (27) retraso mental, (28) trastorno de aprendizaje, (29) trastorno por déficit de atención con hiperactividad, (30) deterioro cognitivo relacionado con la edad, (31) episodio depresivo mayor (tipo de nivel leve, moderado o grave), episodio maniaco, episodio afectivo mixto o episodio hipomaniaco, (32) depresión atípica, (33) depresión melancólica, (34) depresión catatónica, (35) episodio del estado de ánimo puerperal, (36) depresión posapoplética, (37) trastorno depresivo mayor, (38) trastorno distímico/distimia, (39) trastorno depresivo menor, (40) trastorno disfórico premenstrual, (41) trastorno depresivo posesquizofrénico, (42) trastorno depresivo mayor que se produce con trastorno mental, (43) trastorno bipolar, (44) trastorno ciclotímico, (45) neurodegeneración asociada con lesión cerebral, (46) neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular o neurodegeneración asociada con infarto cerebral, (47) neurodegeneración inducida por hipoglucemia, (48) neurodegeneración asociada con convulsión epiléptica, (49) neurodegeneración asociada con adicción neurotóxica, (50) atrofia sistémica múltiple y (51) neurodegeneración de neuronas espinosas medianas estriatales.
9. Compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso en un método para tratar al menos una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en trastorno y estado mental, trastorno de ansiedad, trastorno motor, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo, trastorno que implica déficits de atención y/o cognición, obesidad y drogadicción, en el que el método comprende administrar el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato, en una cantidad eficaz para inhibir la PDE10, a un sujeto que necesita tratamiento de la enfermedad o el estado.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la enfermedad o el estado es al menos una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en (1) esquizofrenia paranoide,

desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual, (2) trastorno esquizofreniforme, (3) trastorno esquizoafectivo paranoide o depresivo, (4) trastorno paranoide, (5) trastorno mental inducido por sustancias, (6) psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, droga alucinógena, opioide o fenciclidina, (7) trastorno de personalidad paranoica, (8) trastorno de personalidad esquizotípico, (9) enfermedad de Huntington, (10) discinesia asociada con terapia con agonistas de la dopamina, (11) enfermedad de Parkinson, (12) síndrome de las piernas inquietas, (13) temblor esencial, (14) trastorno obsesivo compulsivo, (15) síndrome de Tourette, (16) trastorno de tic, (17) trastorno de angustia, (18) agorafobia, (19) fobias específicas, (20) fobias sociales, (21) trastorno por estrés postraumático, (22) trastorno por estrés agudo, (23) trastorno de ansiedad generalizada, (24) demencia, (25) delirio, (26) trastorno amnésico, (27) retraso mental, (28) trastorno de aprendizaje, (29) trastorno por déficit de atención con hiperactividad, (30) deterioro cognitivo relacionado con la edad, (31) trastorno depresivo mayor (tipo de nivel leve, moderado o grave), episodio maníaco, episodio afectivo mixto o episodio hipomaníaco, (32) depresión atípica, (33) depresión melancólica, (34) depresión catatónica, (35) episodio del estado de ánimo puerperal, (36) depresión posapopléctica, (37) trastorno depresivo mayor, (38) trastorno distímico/distimia, (39) trastorno depresivo menor, (40) trastorno disfórico premenstrual, (41) trastorno depresivo posesquizofrénico, (42) trastorno depresivo mayor que se produce con trastorno mental, (43) trastorno bipolar, (44) trastorno ciclotímico, (45) neurodegeneración asociada con lesión cerebral, (46) neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular o neurodegeneración asociada con infarto cerebral, (47) neurodegeneración inducida por hipoglucemia, (48) neurodegeneración asociada con convulsión epiléptica, (49) neurodegeneración asociada con adicción neurotóxica, (50) atrofia sistémica múltiple y (51) neurodegeneración de neuronas espinosas medianas estriatales.

11. Composición farmacéutica, en la que al menos uno de un compuesto según la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo se usan en combinación con uno o más fármacos, en la que el uno o más fármacos se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en (1) agentes antipsicóticos atípicos, (2) agentes antipsicóticos típicos, (3) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), (4) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI), (5) inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina/dopamina (NDRI), (6) antidepresivos serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos (NaSSA), (7) antidepresivos de triazolopiridina (SARI), (8) antidepresivos tetracíclicos, (9) antidepresivos tricíclicos, (10) otros antidepresivos, (11) agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$, (12) moduladores de actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$, (13) moduladores parciales del receptor nicotínico $\alpha 7$, (14) otros inhibidores de PDE, (15) antagonistas de NK2, (16) antagonistas de NK3, (17) moduladores de actividad del receptor muscarínico M1 de acetilcolina, (18) moduladores de actividad del receptor muscarínico M2 de acetilcolina, (19) moduladores del receptor de adenosina, (20) moduladores de actividad del receptor muscarínico M4 de acetilcolina, (21) moduladores de actividad del receptor muscarínico M5 de acetilcolina, (22) moduladores del receptor de adenosina, (23) inhibidores del transportador 1 de glicina (GlyT1), (24) potenciadores de glutamato, (25) inhibidores de los receptores de NMDA, (26) moduladores de receptores de glutamato metabólicos (mGlu), (27) agentes antiangustia, (28) fármacos que inducen el sueño, (29) vacuna con β amiloide, (30) enzima de degradación de β amiloide, etc., (31) activadores de la función cerebral, (32) moduladores cannabinoides, (33) inhibidores de colinesterasa, (34) inhibidores de MAO-B, (35) agentes de tratamiento de la enfermedad de Parkinson, (36) agentes de tratamiento de diabetes, (37) fármacos antiobésicos, (38) agentes de tratamiento de hiperlipidemia, (39) agentes antihipertensivos, (40) agentes antiinflamatorios no esteroideos, (41) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), (42) agentes anticitocina, (43) fármacos esteroideos, (44) hormonas sexuales o derivados de las mismas y (45) hormona paratiroidea (PTH).

12. Compuesto que se selecciona de:

4-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 4-(5-bromo-4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 ácido 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 ácido 1-metil-4-(5-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 ácido 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 ácido 1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 ácido 1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico,

ácido 4-(4-difluorometil)tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 5 ácido 4-(2,5-dimetilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 10 ácido 1-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 ácido 4-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 15 1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 ácido 1-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 20 ácido 4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo,
 25 ácido 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico, y
 ácido 4-(4-(difluorometil)-5-metiltiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico,
 30 o una sal del mismo o un solvato del mismo.