

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 855 032**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 451/02** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2017 PCT/EP2017/077920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2018 WO18083103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2017 E 17797898 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 3535269**

54 Título: **Compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de PDE2**

30 Prioridad:

**02.11.2016 EP 16196943**

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

**23.09.2021**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**VAN ROOSBROECK, YVES, EMIEL, MARIA;  
BUIJNSTERS, PETER, JACOBUS, JOHANNES,  
ANTONIUS;  
TRESADERN, GARY;  
JACOBY, EDGAR;  
OEHLRICH, DANIEL y  
GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 855 032 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de PDE2

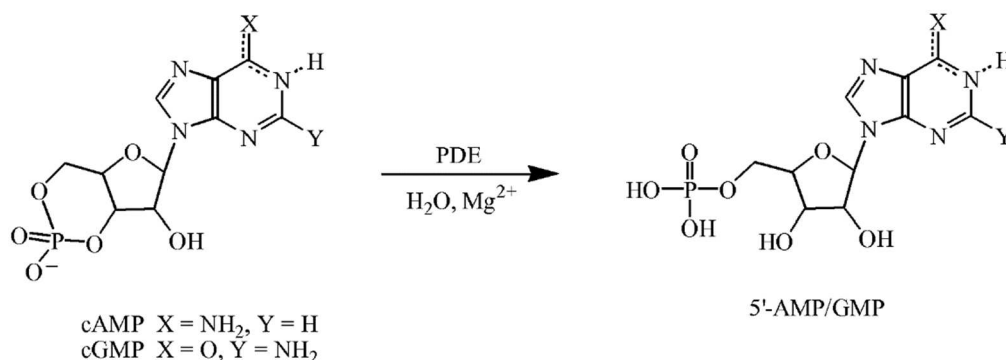
## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo novedosos como inhibidores de fosfodiesterasa 2 (PDE2). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para la prevención y el tratamiento de trastornos en los que está implicada la PDE2, tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de enzimas codificadas por 21 genes y subdivididas en 11 familias distintas según propiedades estructurales y funcionales. Estas enzimas inactivan metabólicamente los segundos mensajeros que se producen ampliamente adenosina monofosfato 3',5'-cíclico (cAMP) y guanosina monofosfato 3',5'-cíclico (cGMP). Estos dos mensajeros regulan una amplia variedad de procesos biológicos, incluyendo la producción y acción de mediadores proinflamatorios, la función de canales iónicos, la contracción muscular, el aprendizaje, la diferenciación, la apoptosis, la lipogénesis, la glicogenólisis y la gluconeogénesis. Hacen esto mediante la activación de la proteína cinasa A (PKA) y la proteína cinasa G (PKG), que a su vez fosforilan una amplia variedad de sustratos, incluyendo factores de transcripción y canales iónicos que regulan innumerables respuestas fisiológicas. En neuronas, esto incluye la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica así como en la diferenciación y supervivencia neuronales. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP se regulan estrictamente mediante la tasa de biosíntesis mediante ciclasas y mediante la tasa de degradación mediante PDE. Las PDE son hidrolasas que inactivan la cAMP y cGMP mediante la hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo (esquema A).

Esquema A



30 Basándose en la especificidad de sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: i) las PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, 7 y 8; ii) las enzimas selectivas de cGMP PDE5, 6 y 9; y iii) las PDE de sustrato dual, PDE1, 2 y 3, así como PDE10 y 11. Además, las PDE se expresan de manera diferencial por todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Por tanto, diferentes isozimas de PDE pueden tener diferentes funciones fisiológicas. Los compuestos que inhiben de manera selectiva las familias o isozimas de PDE pueden presentar una actividad terapéutica particular, menores efectos secundarios, o ambos.

La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) inactiva los mecanismos de señalización intracelular dependientes de la señalización de nucleótido cíclico mediada por cAMP y cGMP a través de su degradación (hidrolizando los segundos mensajeros biológicamente relevantes cAMP y cGMP para dar AMP y GMP no señalizantes, respectivamente). Se conoce que tales rutas de señalización desempeñan un papel en la regulación de genes implicados en la inducción de plasticidad sináptica. Por tanto, la inhibición farmacológica de PDE2 provoca niveles aumentados de plasticidad sináptica (un correlato subyacente del aprendizaje y la memoria), sugiriendo que la modulación de PDE2A puede ser una diana para aliviar déficits cognitivos vistos en personas que sufren trastornos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del SNC asociados con una disfunción cognitiva.

La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) se expresa de manera más abundante en el cerebro en relación con tejidos periféricos. La alta expresión de PDE2 en el sistema límbico (isocórtex, hipocampo, amígdala, habénula, ganglios basales) sugiere que la PDE2 puede modular la señalización neuronal implicada en la emoción, la percepción, la concentración, el aprendizaje y la memoria. Adicionalmente, la PDE2 se expresa en el núcleo accumbens, el bulbo olfatorio, el tubérculo

olfatorio y la amígdala, soportando la sugerencia de que la PDE2 también puede estar implicada en la ansiedad y la depresión (véase, por ejemplo, Lakics, V. *et al.* (2010) Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacol.* 59, 367-374). Adicionalmente, se ha mostrado que los inhibidores de PDE2 son beneficiosos en la reducción de la ansiedad inducida por estrés oxidativo, soportando su uso en el tratamiento de la ansiedad en trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos que implican estrés oxidativo, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

Se ha mostrado que los inhibidores de PDE2 aumentan la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica y mejoran la adquisición y consolidación de memoria en el reconocimiento de objetos y en las pruebas de reconocimiento sociales en ratas. Además, se ha mostrado que los inhibidores de PDE2 invierten el déficit de memoria funcional inducido por MK-801 en el laberinto T en ratones. También se ha mostrado que los inhibidores de PDE2 presentan actividad en la prueba de natación forzada y modelos de caja de luz/oscuridad; y muestran efectos de tipo ansiolítico en pruebas de laberinto en cruz elevado, de tablero de agujeros y de campo abierto e impiden cambios inducidos por estrés en la apoptosis y el comportamiento.

Por tanto, los inhibidores de PDE2 pueden ser útiles en el tratamiento de la deficiencia de memoria, trastornos cognitivos, la ansiedad, el trastorno bipolar y la depresión.

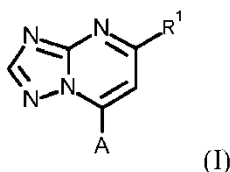
El documento WO2015/164508 (Dart Neuroscience, LLC) da a conocer compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo sustituidos como inhibidores de PDE2.

Sigue existiendo una necesidad de compuestos inhibidores de PDE2 con un equilibrio ventajoso de propiedades.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores novedosos de PDE2 que puedan ser potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de enzima PDE2.

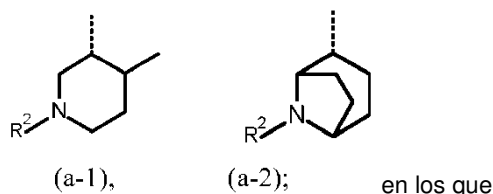
Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



y las formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R<sup>1</sup> es CHF<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub>;

A es un radical seleccionado de (a-1) y (a-2)



R<sup>2</sup> se selecciona de 2-piridilo, 1-isoquinolinilo, 4-quinazolinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ilo y furo[3,2-c]piridin-4-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH, -CN; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y 1-morfolinilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada mezclando un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Es ilustrativo de la invención un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en

el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Son adicionalmente ilustrativos de la invención métodos para aumentar la plasticidad neuronal que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

10 Son a modo de ejemplo de la invención métodos de tratamiento de un trastorno mediado por la enzima PDE2 que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

15 Son adicionalmente a modo de ejemplo de la invención métodos de inhibición de la enzima PDE2 que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

20 Un ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

25 Un ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo de trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y estados psicóticos; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; abuso de drogas; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o estados que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de memoria; accidente cerebrovascular; y trastornos autísticos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

35 Un ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

40 Un ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo de trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y estados psicóticos; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; abuso de drogas; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o estados que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de memoria; accidente cerebrovascular; y trastornos autísticos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

50 También es a modo de ejemplo de la invención un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso como medicamento.

55 Es adicionalmente a modo de ejemplo de la invención un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción de fosfodiesterasa 2 en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de fosfodiesterasa 2.

60 Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de diversos trastornos seleccionados de trastornos y estados psicóticos; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; abuso de drogas; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o estados que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de memoria; accidente cerebrovascular; y trastorno autístico.

65 Un ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de

Down, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

Otro ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con accidente cerebrovascular, (h) demencia asociada con enfermedad de Parkinson, (i) demencia asociada con beta-amiloide, (j) trastornos depresivos y (k) trastornos de ansiedad, en un sujeto que lo necesite.

#### DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Las Figuras 1a y 1b muestran el efecto del compuesto 1 sobre la inducción por HFS débil de potenciación a largo plazo (LTP) en la sinapsis de fibras musgosas. Se notificó que este compuesto tenía una escasa solubilidad y la penetración en el tejido no facilitaba la inducción de LTP.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

##### DEFINICIONES

“Alquilo C<sub>1-4</sub>” tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares. “Alquiloxi C<sub>1-4</sub>” designará un radical éter en el que alquilo C<sub>1-4</sub> es tal como se define en el presente documento. “Halo” designará flúor, cloro y bromo. “Cicloalquilo C<sub>3-7</sub>” designará ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Siempre que se use el término “sustituido” en la presente invención, pretende, a menos que se indique lo contrario o esté claro a partir del contexto, indicar que uno o más hidrógenos, preferiblemente desde 1 hasta 3 hidrógenos, o desde 1 hasta 2 hidrógenos, o 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa “sustituido” está reemplazado por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico.

El término “sujeto” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un humano, que es o ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” tal como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que busca un investigador, veterinario, doctor de medicina u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que esté tratándose.

Tal como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, el término “compuesto de fórmula (I)” pretende incluir las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

Los términos “estereoisómeros” o “formas estereoquímicamente isoméricas” anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento se usan de manera intercambiable.

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) ya sea como estereoisómero puro o como mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir no están relacionados como imágenes especulares. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos.

En los compuestos según la invención, los enlaces mostrados con una cuña de líneas paralelas (‘‘|||’’) representan enlaces que sobresalen por debajo del plano del dibujo, mientras que los enlaces mostrados con una cuña en negrita (‘‘■’’) representan enlaces que sobresalen por encima del plano del dibujo. La configuración absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse mediante (+) o (-) dependiendo del sentido en el que hagan rotar la luz polarizada plana.

5 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir asociando con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1%, de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S).

10 Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

15 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

25 Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

45 Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service (CAS) usando el software Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name versión de producto 10.01; desarrollo 15494, 1 de diciembre de 2006 o ACD/ChemSketch versión de producto 12.5; desarrollo 47877, 20 de abril de 2011) o según las reglas de nomenclatura acordadas por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) usando software Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name versión de producto 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. La otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

50 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente en el presente documento y a sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

55 En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>2</sup> se selecciona de 2-piridilo y 1-isoquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH, -CN; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

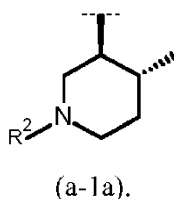
65 En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>2</sup> es 1-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH, -CN; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>2</sup> es 1-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

5 En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>2</sup> es 1-isoquinolinilo no sustituido o 1-isoquinolinilo sustituido con cloro o bromo.

10 En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que A es un radical (a-1) tal como se describe en el presente documento.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que A es un radical (a-1) de fórmula (a-1a)

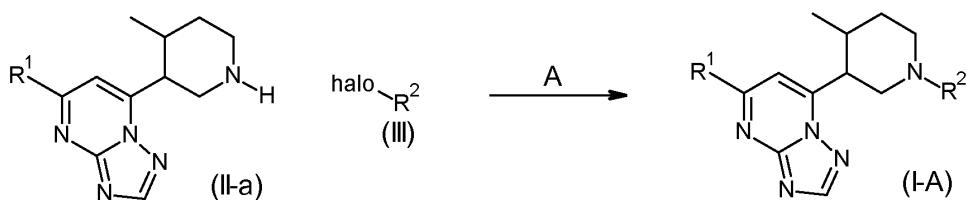


15

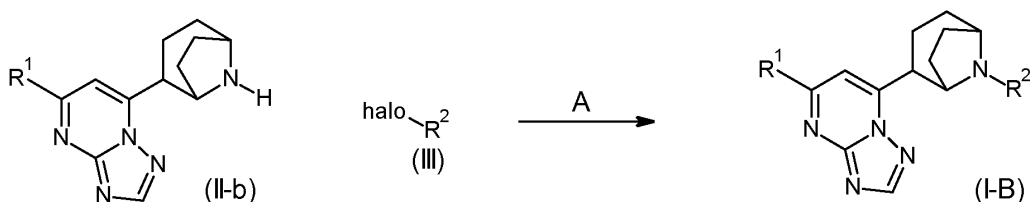
PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

20

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL 1



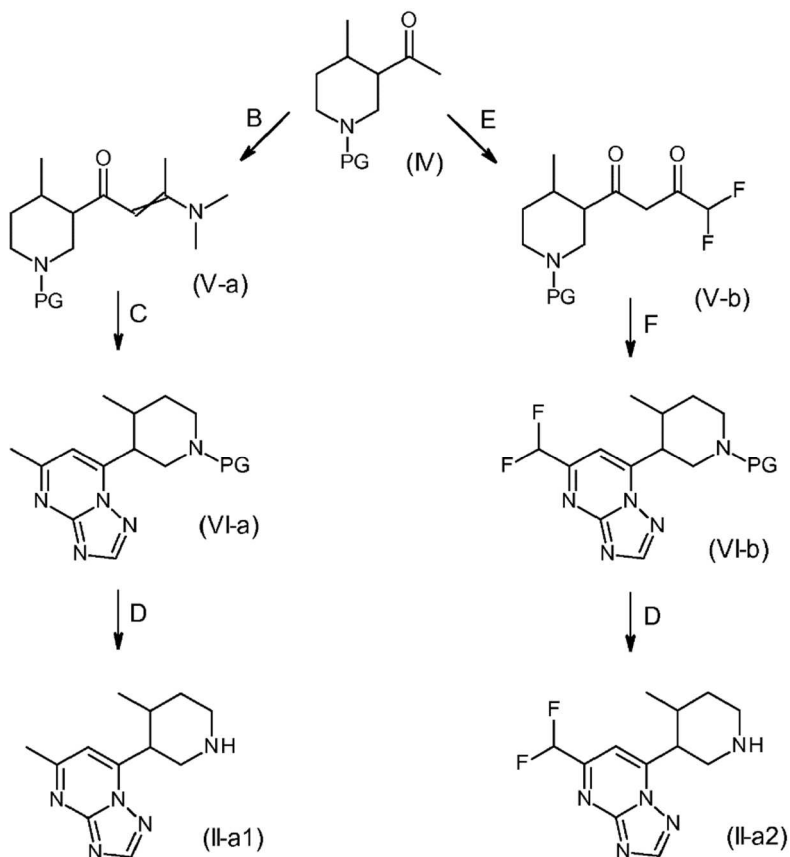
Esquema de reacción 1a



Esquema de reacción 1b

25 Los compuestos finales en los que R<sup>B</sup> es un radical de fórmula (a) o (b) en el presente documento denominados compuestos de fórmula (I-A) y fórmula (I-B), respectivamente, pueden prepararse convenientemente mediante la reacción con un haluro (III) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica (etapa de reacción A). Dicha conversión puede llevarse a cabo convenientemente mediante el tratamiento de la funcionalidad de tipo piperidina en los productos intermedios de fórmula (II-a) o (II-b) con (III) en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,  
 30 en presencia de un disolvente adecuado, tal como DCM o DMSO, en condiciones térmicas, tal como calentamiento hasta 100 - 160°C. Los reactivos de fórmula (III) o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

## PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL 2



Esquema de reacción 2

- 5 B: reacción con N,N-dimetilacetamida-dimetilacetil  
 C, F: reacción con hidroclicloruro de 1H-1,2,4-triazol-3-amina  
 D: escisión de grupo protector  
 10 E: reacción con éster etílico del ácido 2,2-difluoroacético

La formación de productos intermedios de fórmula (II-a), en la que R<sup>1</sup> es metilo o CHF<sub>2</sub>, en el presente documento denominados productos intermedios de fórmula (II-a1) y (II-a2), respectivamente, puede prepararse a partir de productos intermedios de fórmula (IV-a), en la que PG es un grupo protector de amino adecuado, tal como por ejemplo, terc-butiloxicarbonilo (Boc).

La reacción con N,N-dimetilacetamida-dimetilacetil puede realizarse de manera pura, en condiciones térmicas, tal como, por ejemplo, calentamiento a 100°C.

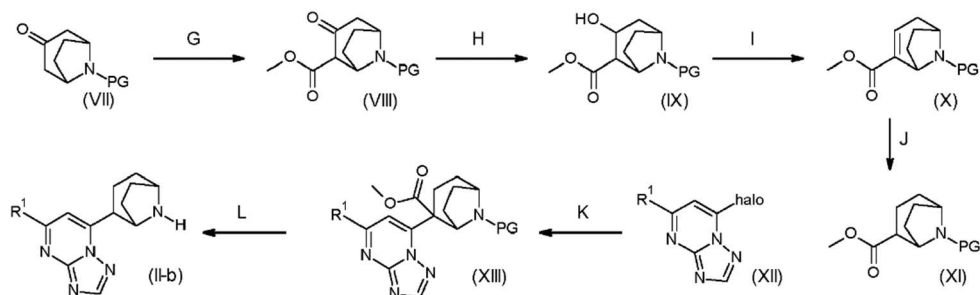
La reacción con éster etílico del ácido 2,2-difluoroacético puede realizarse en presencia de una base, tal como KO<sup>t</sup>Bu, en un disolvente inerte para la reacción, tal como tolueno, a una temperatura apropiada, tal como 0-5°C, entonces a TA.

25 El núcleo bicíclico puede formarse mediante la reacción de productos intermedios (V-a) o (V-b) con hidroclicloruro de 1H-1,2,4-triazol-3-amina en un disolvente inerte para la reacción, tal como por ejemplo, DMF, en condiciones térmicas, tal como, por ejemplo, calentamiento a 80°C.

30 La escisión del grupo protector en productos intermedios (VI-a) o (VI-b) puede realizarse según procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, cuando el grupo protector es Boc, la escisión puede realizarse en condiciones ácidas, tal como, por ejemplo, HCl en MeOH a TA, o TFA en DCM



PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL 3

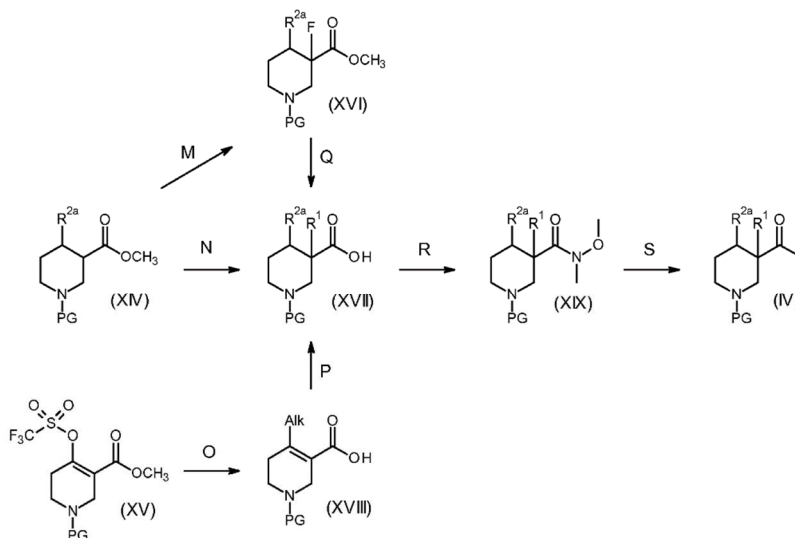


Esquema de reacción 3

- 5 G: reacción con cianoformiato de metilo
- H: reducción
- I: deshidratación
- 10 J: hidrogenación
- K: acoplamiento
- 15 L: descarboxilación y escisión de grupo protector

La formación de productos intermedios de fórmula (II-b) puede prepararse tal como se describe en el presente documento, y alternativamente, mediante una serie de etapas de síntesis partiendo de material de partida disponible comercialmente de fórmula (VII), tal como N-Boc-nortropinona [185099-67-6]. La reacción con cianoformiato de metilo en presencia de una base tal como nBuLi y NH<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub> en un disolvente inerte para la reacción, tal como THF a una temperatura apropiada, tal como a -78°C, produce ceto-éster (VIII), que entonces puede reducirse en condiciones conocidas en la técnica con NaBH<sub>4</sub>, por ejemplo, en MeOH a aproximadamente 0°C y posteriormente deshidratarse con, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético en presencia de una base tal como trietilamina y DMAP en un disolvente inerte para la reacción tal como DCM, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C. La hidrogenación en condiciones conocidas en la técnica, tal como, por ejemplo, en presencia de catalizador de paladio sobre carbono en MeOH produce el producto intermedio (XI), que entonces puede hacerse reaccionar con productos intermedios de fórmula (XII) que o bien están disponibles comercialmente o bien se elaboran según procedimientos conocidos en la técnica, en presencia de una base tal como, por ejemplo, LDA, en un disolvente inerte para la reacción, tal como THF a una temperatura de entre -78 y -60°C. La reacción con HCl concentrado en condiciones térmicas, tal como, por ejemplo, calentamiento a 150°C deja el producto intermedio (II-b) con escisión concomitante del grupo protector, cuando es lábil frente al ácido, tal como, por ejemplo, Boc.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL 4



Esquema de reacción 4

M: fluoración

N: metilación y/o saponificación

5

O: Suzuki (alquilación) y saponificación

P: hidrogenación

10

Q: saponificación

R: formación de amida de Weinreb

15

S: conversión de amida a cetona (por ejemplo, Grignard)

La formación del producto intermedio (IV) puede realizarse mediante una serie de interconversiones de grupos funcionales, partiendo de los productos intermedios (XIV), (XV) o (XVI) que o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse, por ejemplo, según procedimientos tales como los descritos en el presente documento.

20

Los compuestos de fórmula (XIV), en la que R<sup>2a</sup> es hidrógeno o metilo, y PG es Boc o bien están disponibles comercialmente o bien se elaboran según una serie de procedimientos conocidos, tales como los descritos en el presente documento. Pueden fluorarse o alquilarse según procedimientos conocidos en la técnica, tal como mediante la reacción con N-fluorobencenosulfonimida en presencia de una base tal como LDA en un disolvente inerte para la reacción tal como THF, o mediante la alquilación con yoduro de alquilo tras el tratamiento con una base tal como LiHMDS; opcionalmente, la saponificación posterior en condiciones conocidas en la técnica, produce (XI).

25

Los compuestos de fórmula (XV) también se conocen en la técnica, pueden alquilarse por medio de procedimientos de tipo Suzuki, usando condiciones conocidas por el experto en la técnica, tal como el uso de un ácido/éster borónico, en presencia de un catalizador, tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, en un disolvente inerte para la reacción, tal como 1,4-dioxano, en condiciones térmicas, tal como calentamiento. La saponificación e hidrogenación posteriores en condiciones análogas a las descritas en el presente documento proporcionan el producto intermedio de fórmula (XVII).

30

La formación de amida de Weinreb y la conversión de amida a cetona con Grignard posteriores, tal como se describen en el presente documento, producen el producto intermedio deseado (IV).

35

## FARMACOLOGÍA

Los compuestos según la invención inhiben la actividad de la enzima PDE2, en particular PDE2A, y por tanto elevan los niveles de cAMP o cGMP dentro de células que expresan PDE2. Por consiguiente, la inhibición de la actividad de la enzima PDE2 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por cantidades deficientes de cAMP o cGMP en células. Los inhibidores de PDE2 también pueden ser beneficiosos en casos en los que la elevación de la cantidad de cAMP o cGMP por encima de niveles normales da como resultado un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE2 pueden usarse para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos.

40

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la presente invención, para su uso como medicamento, así como al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de, en particular tratamiento de, un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 2. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de, en particular tratamiento de, un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 2.

45

50

55

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención, o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de fosfodiesterasa 2 en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de fosfodiesterasa 2.

60

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y

65

psiquiátricos asociados con la disfunción de fosfodiesterasa 2 en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de fosfodiesterasa 2.

5 Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o composición según la invención para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un sujeto, por ejemplo, un mamífero, se entiende que tal uso debe interpretarse en ciertas jurisdicciones como método de, por ejemplo, tratamiento de un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que necesite tal, por ejemplo, tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o composición según la invención.

10 En particular, las indicaciones que pueden tratarse con inhibidores de PDE2, ya sea solos o en combinación con otros fármacos, incluyen, pero no se limitan a, aquellas enfermedades de las que se cree que están medidas en parte por los ganglios basales, el córtex prefrontal y el hipocampo.

15 Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y estados psicóticos; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; abuso de drogas; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o estados que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de memoria; accidente cerebrovascular; y trastorno autístico o autismo.

20 En particular, los trastornos y estados psicóticos asociados con la disfunción de PDE2 incluyen uno o más de los siguientes estados o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo, de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, tal como de tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tal como psicosis inducida por alcohol, amfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.

25 En particular, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno por estrés postraumático; trastorno por estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

30 En particular, los trastornos del movimiento incluyen enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de las piernas inquietas y temblor esencial. Adicionalmente, pueden estar incluidos síndrome de Tourette y otros trastornos de tic.

35 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol; dependencia del alcohol; abstinencia de alcohol; delirio por abstinencia de alcohol; trastorno psicótico inducido por alcohol; dependencia de amfetaminas; abstinencia por amfetaminas; dependencia de la cocaína; abstinencia por cocaína; dependencia de la nicotina; abstinencia por nicotina; dependencia de opioides y abstinencia por opioides.

40 En particular, los trastornos del estado de ánimo y episodios de estado de ánimo incluyen depresión, manía y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo de trastornos bipolares (I y II); trastorno ciclotímico; depresión; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor; depresión resistente al tratamiento; y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

45 En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer; demencia por infartos múltiples; demencia relacionada con SIDA o demencia frontotemporal. El trastorno o estado neurodegenerativo comprende disfunción de respuestas de neuronas espinosas medias del estriado.

50 En particular, los trastornos o estados que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición incluyen demencia, tal como enfermedad de Alzheimer; demencia por infartos múltiples; demencia debida a enfermedad por cuerpos de Lewy; demencia alcohólica o demencia persistente inducida por sustancias; demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral; demencia asociada con enfermedad de Huntington; demencia asociada con enfermedad de Parkinson; demencia relacionada con SIDA; demencia debida a enfermedad de Pick; demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés postraumático; accidente cerebrovascular; parálisis supranuclear progresiva; retraso mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno por déficit de atención/hiperactividad (ADHD); trastorno cognitivo leve; 55 síndrome de Asperger; deterioro cognitivo relacionado con la edad; y deterioro cognitivo relacionado con percepción, concentración, aprendizaje o memoria.

60 En particular, los trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de memoria incluyen, trastornos de la memoria, tales como pérdidas de memoria asociadas con la edad, deficiencia de memoria.

65

Preferiblemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

5 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad y trastorno esquizoide, esquizotípico.

10 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor; depresión resistente al tratamiento; y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

10 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

15 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a HIV enfermedad, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

20 Preferiblemente, los trastornos tratados mediante los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos de la presente invención se seleccionan de esquizofrenia; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de ansiedad generalizada; enfermedad de Huntington; discinesia; enfermedad de Parkinson; depresión; trastornos bipolares; demencia tal como enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; abuso de drogas; accidente cerebrovascular; y autismo.

25 Preferiblemente, los trastornos tratados mediante los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos de la presente invención son esquizofrenia, incluyendo síntomas positivos y negativos de la misma, y déficits cognitivos, tales como atención o memoria alterada.

30 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés posttraumático; trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve son de particular importancia.

35 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención/hiperactividad y enfermedad de Alzheimer son de particular importancia.

40 Otros trastornos del sistema nervioso central incluyen trastorno de esquizoansiedad, y depresión comórbida y ansiedad, en particular trastorno depresivo mayor con trastorno de ansiedad generalizada comórbida, trastorno de ansiedad social, o trastorno de pánico; se entiende que la depresión comórbida y la ansiedad también pueden denominarse mediante los términos depresión ansiosa, depresión por ansiedad mixta, trastorno por ansiedad-depresivo mixto, o trastorno depresivo mayor con síntomas de ansiedad, que se usan indistintamente en el presente documento.

45 En la actualidad, la cuarta edición de Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, y que estos evolucionan con los progresos médicos y científicos. Por ejemplo, "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5™) utiliza términos tales como trastornos depresivos, en particular, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno depresivo inducido por sustancias-medicación; trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto mayores como leves), en particular, trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, NCD vascular (tal como NCD vascular presente con infartos múltiples), NCD debido a infección por VIH, NCD debido a lesión cerebral traumática (TBI), NCD debido a enfermedad de Parkinson, NCD debido a enfermedad de Huntington, NCD frontotemporal, NCD debido a enfermedad por priones y NCD inducido por sustancias/medicación; trastornos de desarrollo neurológico, en particular, discapacidad intelectual, trastorno de aprendizaje específico, trastorno motor de desarrollo neurológico, trastorno de comunicación, y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (ADHD); trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, en particular, trastorno por uso de alcohol, trastorno por uso de anfetaminas, trastorno por uso de cannabis, trastorno por uso de cocaína, trastorno por uso de otros alucinógeno, trastorno por uso de tabaco, trastorno por uso de opioides, y trastorno por uso de fenciclidina; espectro de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, en particular, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación; y trastorno ciclotímico (que según DSM-5™ cae dentro de la categoría de trastornos bipolares y relacionados). Tales términos pueden usarse por el experto en la técnica como nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o estados a los que se hace referencia en el presente documento. Un trastorno de desarrollo neurológico adicional

incluye trastorno del espectro autista (ASD) que abarca, según DSM-5™, trastornos conocidos previamente mediante los términos autismo infantil temprano, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamiento, autismo atípico, trastorno general del desarrollo no especificado de otro modo, trastorno disociativo de la infancia y trastorno de Asperger.

5 Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

10 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

15 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención, para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de la presente invención puede administrarse a mamíferos, preferiblemente humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

30 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, según la invención, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad mencionado anteriormente en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

35 Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención a animales de sangre caliente, incluyendo humanos.

40 Por tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo según la invención a un paciente que lo necesite.

45 El inhibidor de PDE2 descrito en el presente documento puede usarse solo, en combinación o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas de  $\alpha$ -7 nicotínicos, inhibidores de PDE4 (rolipram, GEBR-7b, GSK356278, GSK256066, apremilast, MK-0952, roflumilast, AN2898, AN2728, Ariflo, cilomilast, drotaverina, ronmilast, elbimilast, revamilast, tetomilast, E6005, GDP-1116, HT0712, MK-0873), inhibidores de PDE5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, avanafil, mirodenafil, lodenafil, dasantafil, PF-00489791), PDE9 (PF-04447943), otros inhibidores de PDE2 (Bay 60-7550, PF-999, ND-7001), inhibidores de PDE10 (PF-02545920, AMG579), inhibidores de PDE2 y 10, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores m1 y m2 muscarínicos, moduladores de los receptores de adenosina, ampaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides, inhibidores de HDAC (vorinostat, SAHA, panobinostat, quisinostat, ácido valproico) e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo de la presente invención puede utilizarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o estados para los que el compuesto de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, siendo la combinación de los fármacos juntos más segura o más efectiva que cualquier fármaco solo.

65 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de PDE2 de la presente invención es la cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE2 y que esta cantidad varía, entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente.

Generalmente, una cantidad de inhibidor de PDE2 que debe administrarse como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la inhibición de la enzima PDE2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en el presente documento, se determinará según el caso por un médico tratante.

5 Generalmente, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del inhibidor de PDE2 en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200  $\mu$ M, y más habitualmente de 5 nM a 50  $\mu$ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite tratamiento probablemente se le administrarán entre 0,001 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,01 mg/kg hasta 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,01 hasta 1,5 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,1 mg/kg hasta 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en este caso principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, naturalmente, de un caso a otro con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que esté tratándose. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, el compuesto según la invención se formula preferiblemente antes de la admisión. Tal como se describe a continuación en el presente documento, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando componentes ampliamente conocidos y fácilmente disponibles.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

20 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la inhibición de PDE2 es beneficiosa, tal como trastornos neurológicos y psiquiátricos. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no ser perjudicial para los receptores del mismo.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método ampliamente conocido en la técnica de la farmacia. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como principio activo se combina en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están de manera deseable en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por medio de inhalación, un spray nasal, colirio o por medio de una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provocan ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como unción puntual o como pomada.

55 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma unitaria de dosificación por la facilidad de administración y la uniformidad de dosificación. Una forma unitaria de dosificación tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

60

65

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá desde el 0,05 hasta el 99% en peso, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del principio activo, y desde el 1 hasta el 99,95% en peso, preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

El presente compuesto puede usarse para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por medio de inhalación, un spray nasal, colirio o por medio de un crema, gel, champú o similar. El compuesto se administra preferiblemente por vía oral.

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto, el estado particular que esté tratándose, la gravedad del estado que esté tratándose, la edad, el peso, el sexo, el grado de trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, tal como se conoce ampliamente por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe el compuesto de la presente invención.

La cantidad del compuesto de fórmula (I) que puede combinarse con un material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas para el compuesto de la presente invención pueden, por ejemplo, contener preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es de entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es de entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es de entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso de sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso de sujeto por administración, y tal terapia puede extenderse durante varias semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté tratándose; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, tal como se entiende ampliamente por los expertos en el campo.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez al día, o, múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación en el tiempo tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente mayor de componente activo. El efecto de liberación en el tiempo puede obtenerse mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente mediante presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se indica que el médico o médico tratante sabrá cómo y cuándo iniciar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia en relación con la respuesta del paciente individual.

Para las composiciones, los métodos y los kits proporcionados anteriormente, un experto en la técnica entenderá que el compuesto preferido para su uso en cada caso es el compuesto indicado en el presente documento.

## PARTE EXPERIMENTAL

Tal como se usa en el presente documento, el término "ACN" significa acetonitrilo, "AcOH" significa ácido acético, "DMAP" 4-dimetilaminopiridina, "DSC" significa calorimetría diferencia de barrido, "LCMS" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento, "RP HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa, "ac." significa acuoso, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa diisopropil éter, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "EtOH" significa etanol, "Et<sub>2</sub>O" significa dietil éter, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina, "HBTU" significa hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "THF" significa tetrahydrofurano, "min" significa minutos, "h" significa horas, "MeOH" significa metanol, "MTBE" significa metil terc-butil éter, "iPrOH" significa 2-propanol, "MR" significa mezcla de reacción, "TA" significa temperatura ambiente, "OL" significa fase orgánica, "R<sub>t</sub>" significa tiempo de retención (en minutos), "cuant." significa cuantitativo, "sat." significa saturado, "disol." significa disolución, "p.f." significa punto de fusión, "q.s." significa cantidad suficiente.

Se llevó a cabo una cromatografía de capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad para reactivo. Se realizó una cromatografía en columna abierta sobre gel de sílice, tamaño de partícula de 230-400 de malla y tamaño de poro de 60 Å (Merck) con técnicas estándar. Se realizó una cromatografía en columna ultrarrápida automatizada usando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de

partícula de 15-40 µm (columnas ultrarrápidas desechables de fase normal) en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

5 Cuando un estereocentro se indica con 'RS' esto significa que se obtuvo una mezcla racémica en el centro indicado, a menos que se indique lo contrario. La configuración estereoquímica para los centros en algunos compuestos puede designarse "R" o "S" cuando la(s) mezcla(s) se separó/separaron; para algunos compuestos, la configuración estereoquímica en los centros indicados se ha designado como "R" o "S" cuando la estereoquímica absoluta es indeterminada, aunque el propio compuesto se haya aislado como un único estereoisómero y sea enantioméricamente/diastereoméricamente puro.

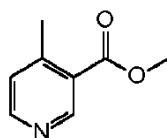
10 La configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos se determinó usando dicroísmo circular vibracional (VCD). Se midieron en un Bruker Equinox 55 equipado con un PMA 37, en una célula líquida de KBr usando CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (PEM: 1350 cm<sup>-1</sup>, LIA: 1 mV, resolución: 4 cm<sup>-1</sup>). Una descripción sobre el uso de VCD para la determinación de la configuración absoluta puede encontrarse en Dyatkin A.B. *et al.*, Chirality, 14:215-219 (2002).  
15 Cálculos desde el principio: Se realizó un estudio conformacional meticuloso a nivel de mecánica molecular usando Macromodel para hacer un muestreo torsional/de modo bajo mixto con el campo de fuerza OPLS-2005. Los mínimos localizados se optimizaron usando Jaguar en el nivel de B3LYP/6-31G\*\* con un modelo de solvatación continuo de Poisson-Boltzmann para imitar un disolvente de diclorometano. Se usaron todas las conformaciones dentro del intervalo de 10 kJ/mol para simular el espectro de VCD y IR. Se calcularon las fuerzas dipolares y rotacionales en el mismo nivel de B3LYP/6-31G\*\*, usando Jaguar. Los espectros de VCD calculados, generados tras escalar las frecuencias con un factor de 0,97, convirtiendo a una forma de banda lorentziana, y sumando la contribución de cada conformero asumiendo un conjunto de Boltzmann, se compararon visualmente con los espectros experimentales para asignar la estereoquímica correcta.

25 Tal como entiende un experto en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos indicados pueden existir como solvato, por ejemplo, hidrato, y/o contener disolvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como forma de sal, pueden ser estequiométricos de número entero es decir mono- o disales, o de estequiometría intermedia.

30 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, el alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

#### 35 A. SÍNTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS

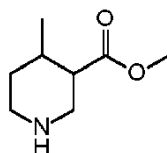
##### PRODUCTO INTERMEDIO 1



40 Procedimiento a: Se añadió hidrocloreuro del ácido 4-metil-3-piridinocarboxílico (1:1) (40 g, 230,4 mmol) a una mezcla a reflujo de ácido sulfúrico (20 ml) y MeOH (400 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, entonces se evaporó y la suspensión resultante se añadió a una disolución fría de NaHCO<sub>3</sub> (64 g) en agua (360 ml). El producto se extrajo con DCM y la OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, proporcionando el producto intermedio 1 (28,70 g, 83%).

45 Procedimiento b: Se cargó un reactor de metal con 3-bromo-4-metil-piridina (200 g, 0,116 mol) y una mezcla de DMF/MeOH (1 l/1 l). A esto se le añadió Et<sub>3</sub>N (400 g, 0,395 mol), acetato de paladio (II) (8 g, 0,036 mol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (16 g, 0,029 mol). El reactor se cerró y se presurizó con gas de CO (3 MPa) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó durante la noche a 140°C. La MR se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: EtOAc/éter de petróleo desde 1/1 hasta 1/0). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó para dar el producto intermedio deseado 1 (90 g, 51%).

##### PRODUCTO INTERMEDIO 2

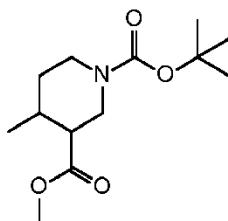




Procedimiento a: Se cargó un matraz de hidrogenación con AcOH (500 ml) y entonces se añadió PtO<sub>2</sub> (15,02 g, 66,2 mmol). Se añadió el producto intermedio 1 (50 g, 330,8 mmol) y se hidrogenó la mezcla a 50°C durante 7 días. La MR se filtró sobre dicalite® y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto intermedio 2 (52 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento b: Se añadió óxido de platino (5 g, 0,022 mol) a una disolución del producto intermedio 1 (90 g, 0,595 mol) y AcOH (1 l). La MR se agitó y se hidrogenó durante 5 días a 50°C a una presión de 3,5 kPa. La MR enfriada se concentró a vacío para dar el producto intermedio 2 como sal de ácido acético (140 g, 97%, 90% de pureza determinada mediante <sup>1</sup>H-RMN).

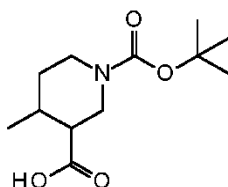
### PRODUCTO INTERMEDIO 3



Procedimiento a: A una disolución del producto intermedio 2 (52 g, 330,8 mmol) en DCM (869 ml) se le añadieron DIPEA (85,5 g, 661,5 mmol) y DMAP (4,04 g, 33,08 mmol). Entonces se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (72,19 g, 330,8 mmol) a esta disolución en pequeñas porciones y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La MR se lavó con agua y salmuera y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: DCM, MeOH al 1% en DCM, 2%, 4%). Las fracciones deseadas se evaporaron, proporcionando el producto intermedio 3 (64,1 g, 75%).

Procedimiento b: A una disolución agitada y enfriada (0°C) del producto intermedio 2 (140 g, 0,595 mol) en DCM (1,5 l) se le añadieron secuencialmente dicarbonato de di-terc-butilo (130 g, 0,596 mol), Et<sub>3</sub>N (225 g, 1,74 mol) y DMAP (10 g, 0,082 mol) y se continuó agitando a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre H<sub>2</sub>O (500 ml) y se extrajo con DCM (2x 100 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente para dar el producto intermedio bruto 3 (150 g, 90%, 90% de pureza determinada mediante <sup>1</sup>H-RMN) que se usó tal cual a continuación.

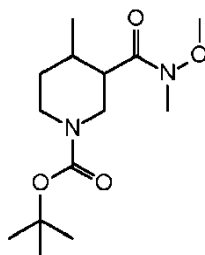
### PRODUCTO INTERMEDIO 4



Procedimiento a: Se agitó el producto intermedio 3 (64,1 g, 249,1 mmol) en MeOH (500 ml) a TA. Se añadió NaOH (2 M, 747,3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La MR se acidificó con HCl 1 N y el producto se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La OL se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, proporcionando el producto intermedio 4 (59,70 g) como un sólido blanco.

Procedimiento b: A una disolución agitada del producto intermedio 3 (150 g, 90% de pureza, 0,524 mol) en MeOH (0,9 l) se le añadió una disolución de NaOH 2 M (1,8 mol). Tras 14 h a TA, la MR se extrajo con MTBE (2 x 0,8 l). La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico al 10% y entonces se extrajo con EtOAc (4 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio bruto 4 (142 g, 90% de pureza determinada mediante <sup>1</sup>H-RMN, 100%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

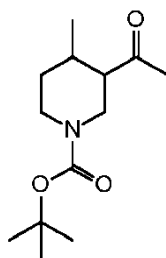
### PRODUCTO INTERMEDIO 5



5 Procedimiento a: A una disolución del producto intermedio 4 (59,7 g, 0,25 mol) en THF (800 ml) se le añadió di-1H-imidazol-1-il-metanona (54 g, 0,33 mol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. En otro matraz, a una suspensión de hidrocloreto de N-metoxi-metanamina (1:1) (32,93 g, 0,34 mol) en ACN (500 ml) se le añadió trimetilamina (35,75 g, 0,35 mol). Ambas mezclas se combinaron y se agitaron a 50°C mientras se monitorizaba. El producto intermedio cristalizó de la MR y no reaccionó con N-metoxi-metanamina para formar el producto deseado. Se añadió DCM hasta que se disolvió el producto intermedio. La reacción se dejó agitando durante 1 semana a 80°C. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua, disolución de AcOH al 20% y finalmente con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. La OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: MeOH al 2% en DCM, 4%). Las fracciones puras se evaporaron, proporcionando el producto intermedio 5 (70 g, cuantitativos).

15 Procedimiento b: A una disolución agitada y enfriada con hielo del producto intermedio 4 (140 g, 0,518 mol) en DCM (2 l) se le añadieron N,O-dimetilhidroxilamina (113 g, 1,16 mol) y Et<sub>3</sub>N (113 g, 1,79 mol). Entonces se añadió HATU (235 g, 0,618 mol) y se continuó agitando durante 14 h. El disolvente se evaporó y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (0,5 l) y entonces se extrajo con DCM (3 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1-10% en éter de petróleo para dar el producto intermedio 5 (152 g, 100%).

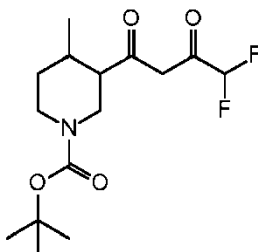
20 PRODUCTO INTERMEDIO 6



25 Procedimiento a: Se cargó el producto intermedio 5 (70 g, 244,4 mmol) en THF (250 ml) en un matraz bajo N<sub>2</sub> y se enfrió hasta -15°C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF 75/25, 206 ml), con la temperatura no superando los 0°C. Tras la adición, la MR se agitó a TA durante 1 h. Entonces se vertió la MR sobre hielo con 20 ml de AcOH. El producto se extrajo con Et<sub>2</sub>O y la OL se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%. La OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el producto intermedio 6 (53,35 g, 90%).

30 Procedimiento b: A una disolución agitada y enfriada (0°C) del producto intermedio 5 (150 g, 0,524 mol) en THF (2 l) se le añadió gota a gota una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (0,75 l, 2,25 mol) y se continuó agitando a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1-5% en éter de petróleo para dar el producto intermedio 6 (120 g, 95%).

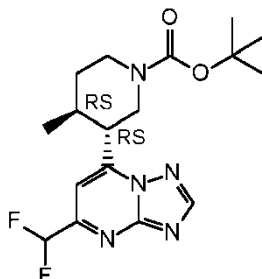
35 PRODUCTO INTERMEDIO 7



El producto intermedio 6 (53,35 g, 0,22 mol) se agitó en tolueno (1500 ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió terc-butóxido de potasio (34,14 g) a 0-5°C y se añadió gota a gota éster etílico del ácido 2,2-difluoroacético (33,01 g, 0,27 mol) a 0-5°C. La MR se agitó a TA durante 2 h, entonces se lavó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% en agua y la OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, proporcionando el producto intermedio 7 (70,50 g, cuantitativos).

5

## PRODUCTO INTERMEDIO 8



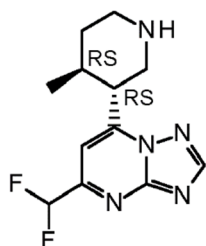
10 El producto intermedio 7 (70,5 g, 220,8 mmol), hidrocloreto de 1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (1:1) (53,22 g, 441,52 mmol) y DMF (1500 ml) se agitaron a 80°C durante 24 h. Se añadieron Et<sub>3</sub>N (20 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (20 g). La mezcla se agitó durante 30 min, se evaporó y entonces se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se observaron cuatro isómeros. La primera fracción cristalizó en Et<sub>2</sub>O. Los cristales se eliminaron mediante filtración y se secaron, proporcionando el producto intermedio 8 (24,60 g, 30%). El agua madre proporcionó una segunda fracción del compuesto. Los cristales se eliminaron mediante filtración y se secaron, proporcionando el producto intermedio 8 (2,53 g, 3%).

15

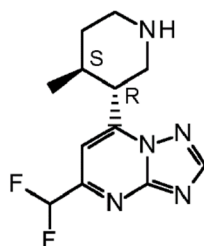
N.B. "RS" significa que el producto intermedio es una mezcla racémica de dos enantiómeros de configuración relativa *trans*.

20

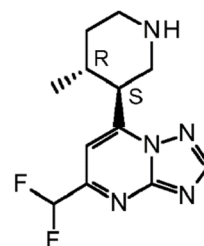
## PRODUCTOS INTERMEDIOS 9, 9A Y 9B



Producto intermedio 9



Producto intermedio 9a



Producto intermedio 9b

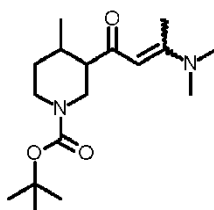
25 A una disolución del producto intermedio 8 (24,6 g, 67 mmol) en MeOH (350 ml) se le añadió HCl-*i*-PrOH (350 ml) y la MR se agitó durante 2 h a TA. La MR se evaporó y el producto se cristalizó en EtOH. Los cristales se eliminaron mediante filtración y se secaron, proporcionando 20,33 g de un producto bruto, al que se le añadieron agua, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DCM. La OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, proporcionando 12,80 g del producto intermedio 9. Esta base libre se separó en enantiómeros 9a y 9b mediante purificación mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, ((MeOH-*i*-PrOH 50/50) con *i*PrNH<sub>2</sub> al 0,4%), proporcionando el producto intermedio 9a (5g, 19%, R<sub>t</sub> = 7,57 min) y el producto intermedio 9b (5,13 g, 19%, R<sub>t</sub> = 9,36 min).

30

Los productos intermedios 9a y 9b se aislaron como bases libres o alternativamente se disolvieron en MeOH, seguido de la adición de HCl/*i*-PrOH y se evaporó la mezcla. Las sales de hidrocloreto (en cada caso, .HCl) se cristalizaron en ACN, se eliminaron mediante filtración y se secaron.

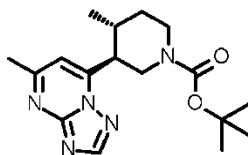
35

## PRODUCTO INTERMEDIO 10



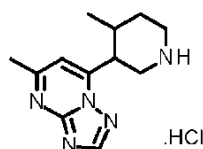
Una mezcla agitada de I-6 (7,3 g, 0,03 mol) en N,N-dimetilacetamida-dimetilacetal (20 ml, 0,91 g/ml, 0,14 mol) se calentó a 100°C durante 4 h. La MR se concentró a vacío, se evaporó conjuntamente con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar I-7 como un residuo marrón (9,4 g, rendimiento del 100,1%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

## 5 PRODUCTO INTERMEDIO 11 (1-11)



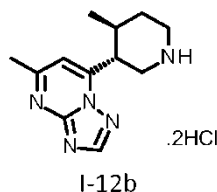
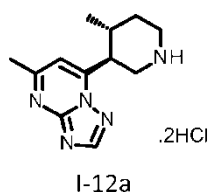
10 A una mezcla de I-10 (9,4 g, 0,03 mol) en AcOH (50 ml, 1,05 g/ml, 1,75 mol) se le añadió una mezcla de 3-amino-1,2,4-triazol (2,68 g, 0,03 mol) en HOAc (50 ml, 1,05 g/ml, 1,75 mol) y la MR siguiente se calentó sobre un bloque de calentamiento de metal Drysyn® de 130°C durante 15 min. La MR se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con DCM (0,2 l) y se trató con NaOH 1 hasta pH~8. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml).  
 15 Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una columna ultrarrápida Redisep® 120 g eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 7 N al 0-3%/MeOH en DCM para dar el producto intermedio 11 como un aceite tostado, en una mezcla ~1:4 = cis:trans (2,15 g, rendimiento del 21,42%).

## PRODUCTO INTERMEDIO 12



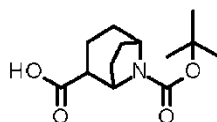
20 Una mezcla agitada de I-11 (2,15 g, 0,0065 mol) en MeOH (50 ml, 0,79 g/ml, 1,23 mol) se trató con HCl (6 M en iPrOH) (50 ml, 6 M, 0,3 mol) y tras 16 h a TA la MR se concentró a vacío para dar un sólido blanquecino. Esto se trituroó con una mezcla de Et<sub>2</sub>O (200 ml) y ACN (30 ml) durante 16 h. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para dar el producto intermedio 12 como un sólido blanquecino como una mezcla cis/trans (18%/82%) (1,7 g, rendimiento del 97,87%).

## PRODUCTO INTERMEDIO 12A Y PRODUCTO INTERMEDIO 12B



35 Una mezcla agitada de I-11 (23 g, 0,0694 mol) en MeOH (165 ml) se trató con HCl (6 M en iPrOH) (165 ml, 6 M, 0,986 mol) y tras 16 h a TA la MR se concentró a vacío para dar un sólido blanquecino. Esto se diluyó con agua y DCM y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó usando SCF (fase estacionaria: Chiralpak® Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH-iPrOH (50-50) + 0,4% iPrNH<sub>2</sub>) para dar los productos intermedios 12a y 12b y. Esto se disolvió en MeOH (100 ml) y se trató con HCl (6 M en iPrOH) (100 ml) a 0°C durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo resultante se agitó a 0°C en Et<sub>2</sub>O para dar el producto intermedio 12a (9,25 g, 43%) y el producto intermedio 12b (8,8 g, 42%).  
 40 Estos se disolvieron en MeOH (100 ml) y se trataron con HCl (6 M en iPrOH) (100 ml) a 0°C durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida y los residuos resultantes se agitaron a 0°C en Et<sub>2</sub>O para dar el producto intermedio 12a (9,25 g, 43%, R<sub>t</sub> = 3,54 min, [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -17,47° (c 0,54, DMF)) y el producto intermedio 12b (8,8 g, 42%, R<sub>t</sub> = 3,24 min, [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +16,5° (c 0,52, DMF)).

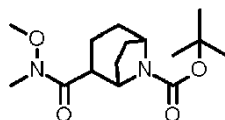
## PRODUCTO INTERMEDIO 13



Se agitaron ácido 8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxílico, éster 8-(1,1-dimetiletil)2-metílico [1033820-28-8] (4,77 g, 17,71 mmol) en MeOH (41,608 ml) a TA. Se añadió NaOH (106 ml, 1 M, 106 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. El MeOH se evaporó. La MR se acidificó con HCl 1 N y el producto se extrajo con cloroformo. La OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el producto intermedio 13 (4,52 g, 100%).

5

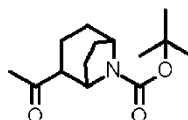
## PRODUCTO INTERMEDIO 14



El producto intermedio 13 (4,52 g, 17,704 mmol) se disolvió en DCM (200 ml). Entonces se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,454 g, 35,407 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5,37 g, 53,1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Entonces se añadió HATU (7,41 g, 19,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió a NaHCO<sub>3</sub> ac. (100 ml). La OL se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyente: DCM -> MeOH al 1% en DCM. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó para dar el producto intermedio 14 (3,03 g, 57%).

15

## PRODUCTO INTERMEDIO 15



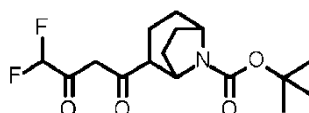
20

El producto intermedio 14 (3,03 g, 10,2 mmol) en THF (50 ml) se llevó a un matraz bajo N<sub>2</sub> y se enfrió hasta -15°C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (12,7 ml, 1,4 M, 17,8 mmol), la temperatura no superó los 0°C. Tras la adición, la MR se agitó durante 1 h a TA. Entonces la MR se vertió sobre hielo con AcOH (20 ml). El producto se extrajo con Et<sub>2</sub>O y la OL se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%. La OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó y se purificó sobre gel de sílice, eluyente: DCM. Las fracciones puras se evaporaron para dar el producto intermedio 15 (2,57 g, 100%).

25

## PRODUCTO INTERMEDIO 16

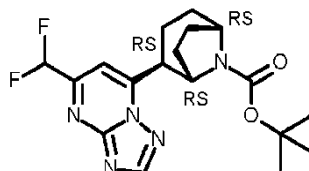
30



El producto intermedio 15 (2,57 g, 0,0101 mol) se agitó en tolueno (150 ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió terc-butóxido de potasio (1,59 g, 14,2 mmol) a 0-5°C, se añadió gota a gota difluoroacetato de etilo (1,52 g, 0,0122 mol) a 0-5°C. La MR se agitó a TA durante 2 h. La MR se lavó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% en agua y la OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto intermedio 16 (3,34 g, 99%).

35

## PRODUCTO INTERMEDIO 17



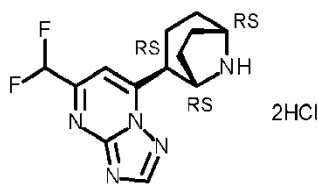
40

El producto intermedio 16 (3,34 g, 10,1 mmol) e hidrocloreto de 1H-1,2,4-triazol-5-amina (2,43 g, 20,2 mmol) en DMF (30 ml) se agitaron a 80°C durante 16 h. La MR se evaporó, se añadió DCM y se añadieron 2 g de (Boc)<sub>2</sub>O y Et<sub>3</sub>N (2 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, se lavó con agua, la OL se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El producto (4 isómeros) se purificó sobre gel de sílice, eluyente: DCM -> MeOH al 2% en DCM. Las fracciones se evaporaron, proporcionando 3,07 g de un producto bruto que se purificó por medio de HPLC prep. (fase estacionaria: Uptisphere® C18 ODB - 10 μm, 200 g, 5 cm de D. l., fase móvil: disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua, MeOH) para dar el producto intermedio 17 (1,07 g, 28%).

45

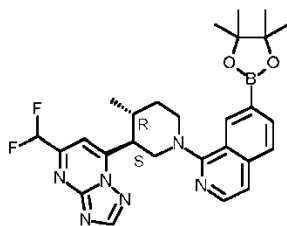
## PRODUCTO INTERMEDIO 18

50



5 Al producto intermedio 17 (1,07 g, 2,82 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió HCl (6 M en iPrOH 30 ml, 6 M, 179 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Los disolventes se evaporaron y el producto se cristalizó en éter. Los cristales se eliminaron mediante filtración y se secaron para proporcionar el producto intermedio 18 como la sal de ácido clorhídrico (1,12 g, 112%).

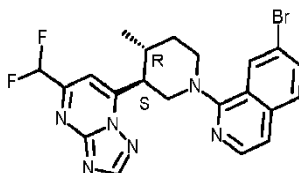
#### PRODUCTO INTERMEDIO 19



10 Se disolvieron el compuesto 1 (213 mg, 0,45 mmol), bis(pinacolato)diborano [73183-34-3] (120 mg, 0,47 mmol), KOAc [127-08-2] (132,5 mg, 1,35 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano [95464-05-4] (18 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano anhidro [123-91-1] (4 ml, 1,033 g/ml, 46,898 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentaron a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con KHSO<sub>4</sub> acuoso al 10%. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron entonces, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio 19 (138 mg) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

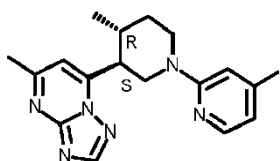
#### 20 SÍNTESIS B DE COMPUESTOS FINALES

##### COMPUESTO 1



25 Se añadieron DIPEA [7087-68-5] (4,26 ml, 24,7 mmol) y 7-bromo-1-cloroisoquinolina [215453-51-3] (2,4 g, 9,88 mmol) a TA a una disolución del producto intermedio 9b (1,5 g, 4,94 mmol) en n-butanol [71-36-3] (8 ml). La mezcla resultante se agitó entonces durante 4 h a 160°C bajo irradiación de microondas. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente DCM-MeOH (9:1, v/v)/DCM, de 0/100 a 5/95. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se recrystalizó en heptano, para dar el compuesto 1 (1,02 g, 43,6%).

##### 35 COMPUESTO 16

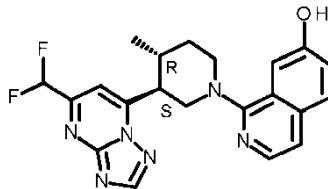


40 Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [584-08-7] (546 mg, 3,95 mmol) a TA a una disolución del producto intermedio 12a (1,00 g, 3,29 mmol) y 2-fluoro-4-yodopiridina [22282-70-8] (734 mg, 3,29 mmol) en DMSO [67-68-5] (100 ml). La mezcla resultante se agitó entonces durante 14 h a 100°C, entonces se enfrió hasta TA y se trató con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1X), entonces se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre gel

de sílice, usando como eluyente un gradiente DCM-MeOH (9:1, v/v)/DCM, de 0/100 a 1/99, para dar el compuesto 16 (0,7 g, 45,2%).

## COMPUESTO 18

5



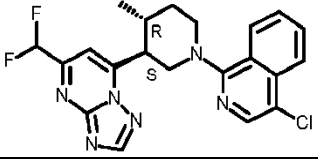
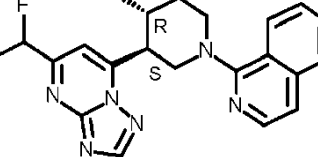
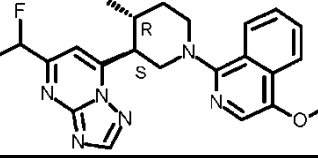
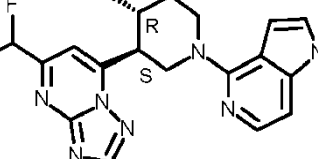
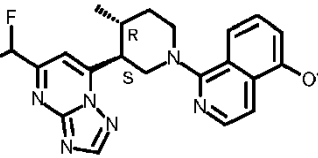
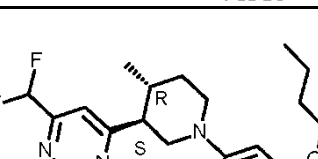
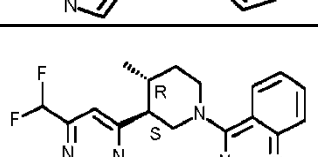
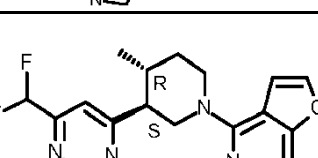
A una disolución del producto intermedio 19 (138 mg, 0,26 mmol) en acetona [67-64-1] (6,3 ml, 0,786 g/ml, 84,93 mmol) se le añadió una disolución de peroximonosulfato de potasio [10058-23-8] (318 mg, 2,09 mmol) en agua (1,255 ml, 0,998 g/ml, 69,53 mmol) gota a gota, a lo largo de un periodo de 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se diluyó con disolución de bisulfato de sodio acuosa y se agitó durante 20 min adicionales y entonces se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El residuo acuoso resultante se filtró y el pH del filtrado se ajustó a 5. La fase acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las OL combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente DCM -> MeOH al 1,5% en DCM, para dar el compuesto 18 (24 mg, 22% de rendimiento).

Usando un procedimiento análogo a la preparación del Comp. n.º 1 (con la excepción de los compuestos 16 y 18), partiendo de las piperidinas (productos intermedios) 9a, 9b, 12a o 18 y las piridinas o quinolinas preparadas, conocidas o disponibles comercialmente correspondientes, se obtuvieron los siguientes ejemplos.

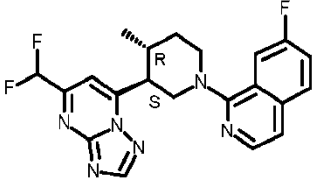
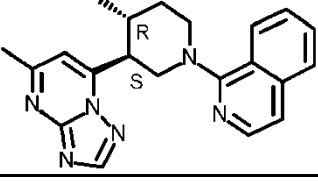
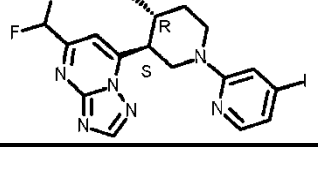
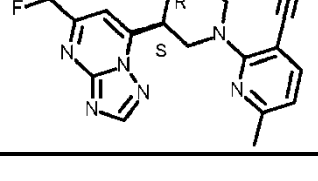
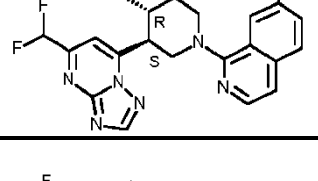
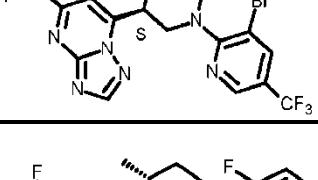
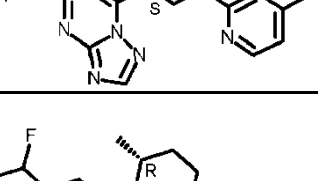
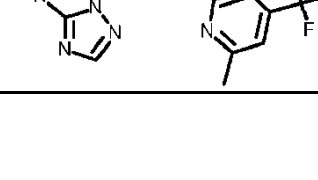
20

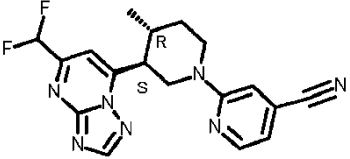
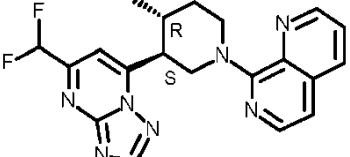
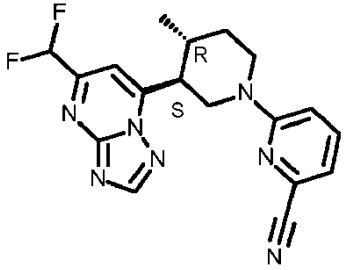
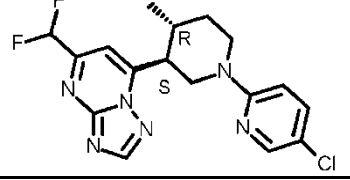
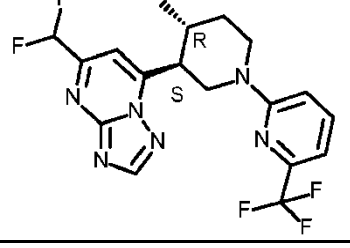
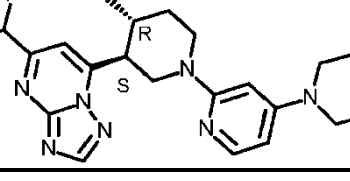
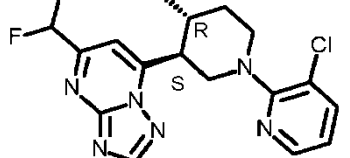
TABLA 1

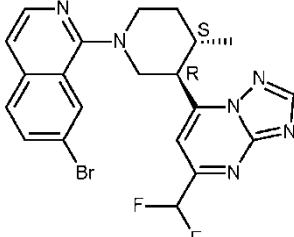
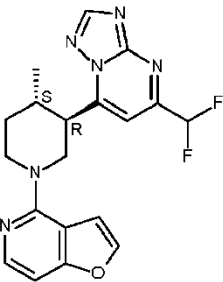
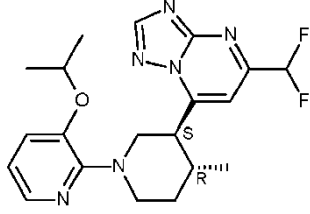
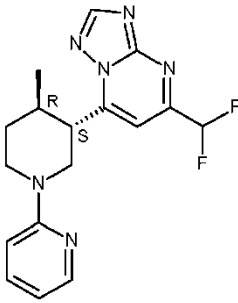
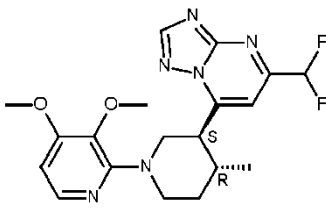
Comp. n.º	Estructura	Preparado a partir de	Rendimiento (%)
2		7-bromo-1-cloroisoquinolina [215453-51-3]	56
3		1,7-dicloroisoquinolina [70810-24-1]	31
4		1,7-dicloroisoquinolina [70810-24-1]	26
5		7-bromo-1-cloroisoquinolina [215453-51-3]	0,7

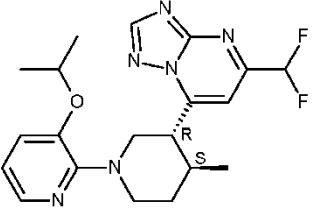
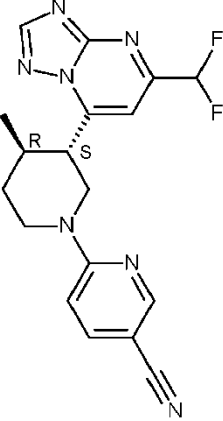
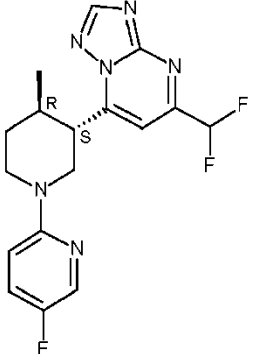
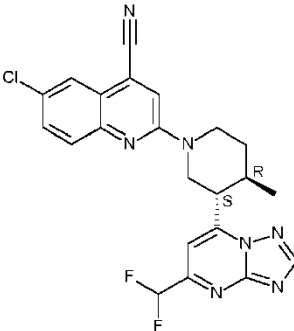
6		1,4-dicloroisoquinolina [15298-58-5]	33
7		1-cloroisoquinolina [19493-44-8]	36
8		1-cloro-4-metoxiisoquinolina [3336-60-5]	
9		4-cloro-1H-pirrololo[3,2-C]piridina [152170-30-4]	10
10	 . HCl	1-bromo-5-metoxiisoquinolina [1207448-19-8]	51
11		4-butoxi-2-cloropiridina [1098093-35-6]	4
12		4-cloroquinazolina [5190-68-1]	48
13		4-bromofuro[3,2-c]piridina [76312-04-4]	37

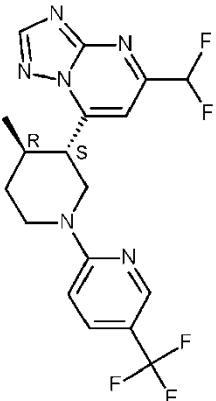
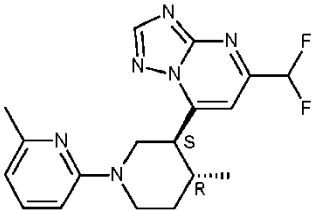
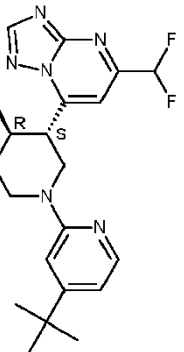
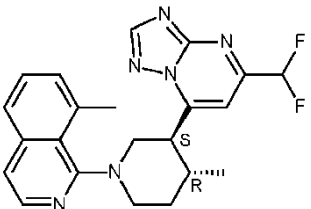
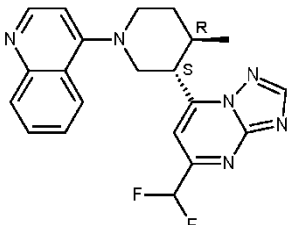


14		1-cloro-7-fluoroisoquinolina [630422-89-8]	7
15		1-cloroisoquinolina [19493-44-8]	26
16		Véase el procedimiento anterior	45
17		2-cloro-6-metil-3-piridinocarbonitrilo [28900-10-9]	37
18		En 2 etapas a partir del compuesto 1 Véase el procedimiento anterior	22
19		3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina [71701-92-3]	11%
20		2-cloro-8-fluoroquinolina [124467-23-8]	35
21		2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)piridina [22123-14-4]	22

22	 <p>The structure shows a pyridine ring with a cyano group (-C≡N) at the 4-position and a chlorine atom at the 2-position. This pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position (indicated with a wedge bond) and is further substituted at the 4-position with a complex heterocyclic system consisting of a benzimidazole-like core with a fluorine atom at the 2-position.</p>	2-cloro-4-cianopiridina [33252-30-1]	21
23	 <p>The structure shows a naphthridine ring system with a chlorine atom at the 8-position. This naphthridine ring is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position (indicated with a wedge bond) and is further substituted at the 4-position with a complex heterocyclic system consisting of a benzimidazole-like core with a fluorine atom at the 2-position.</p>	8-cloro-1,7-naftiridina [13058-77-0]	44
24	 <p>The structure shows a pyridine ring with a cyano group (-C≡N) at the 2-position and a chlorine atom at the 6-position. This pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position (indicated with a wedge bond) and is further substituted at the 4-position with a complex heterocyclic system consisting of a benzimidazole-like core with a fluorine atom at the 2-position.</p>	6-cloropiridino-2-carbonitrilo [33252-29-8]	31
25	 <p>The structure shows a pyridine ring with a fluorine atom at the 2-position and a chlorine atom at the 5-position. This pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position (indicated with a wedge bond) and is further substituted at the 4-position with a complex heterocyclic system consisting of a benzimidazole-like core with a fluorine atom at the 2-position.</p>	2-fluoro-5-cloropiridina [1480-65-5]	52
26	 <p>The structure shows a pyridine ring with a chlorine atom at the 2-position and a trifluoromethyl group (-CF<sub>3</sub>) at the 6-position. This pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position (indicated with a wedge bond) and is further substituted at the 4-position with a complex heterocyclic system consisting of a benzimidazole-like core with a fluorine atom at the 2-position.</p>	2-cloro-6-(trifluorometil)piridina [39890-95-4]	32
27	 <p>The structure shows a pyridine ring with a chlorine atom at the 2-position. This pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position (indicated with a wedge bond) and is further substituted at the 4-position with a complex heterocyclic system consisting of a benzimidazole-like core with a fluorine atom at the 2-position. Additionally, the pyridine ring is connected at the 4-position to a morpholine ring.</p>	2-cloro-4-morfolinopiridina [937202-67-0]	14
28	 <p>The structure shows a pyridine ring with chlorine atoms at the 2 and 3 positions. This pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position (indicated with a wedge bond) and is further substituted at the 4-position with a complex heterocyclic system consisting of a benzimidazole-like core with a fluorine atom at the 2-position.</p>	2,3-dicloropiridina [22245-83-6]	29

29		7-bromo-1-yodoisoquinolina [1203578-97-5]	25
30		4-bromofuro[3,2-C]piridina [76312-04-4]	42
31	 <p style="text-align: center;">. HCl</p>	2-bromo-3-(propan-2-iloxi) piridina [113503-65-4]	10
32	 <p style="text-align: center;">. HCl</p>	2-fluoropiridina [372-48-5]	35
33	 <p style="text-align: center;">. HCl</p>	2-bromo-3,4-dimetoxipiridina [104819-52-5]	3

<p>34</p>	 <p>. HCl</p>	<p>2-bromo-3-(propan-2-iloxi)piridina [113503-65-4]</p>	<p>9</p>
<p>35</p>		<p>2-cloro-5-cianopiridina [33252-28-7]</p>	<p>39</p>
<p>36</p>		<p>2-bromo-5-fluoropiridina [41404-58-4]</p>	<p>13</p>
<p>37</p>		<p>2,6-dicloroquinolino-4-carbonitrilo [50504-14-8]</p>	<p>19</p>

38		2-cloro-5-(trifluorometil)piridina [52334-81-3]	46
39		2-cloro-6-metilpiridina [18368-63-3]	9
40		4-terc-butil-2-cloropiridina [81167-60-4]	18
41		1-cloro-8-metilisoquinolina [174873-81-5]	41
42		4-cloroquinolina [611-35-8]	28

## PARTE ANALÍTICA

## PUNTOS DE FUSIÓN

Los valores son o bien valores pico o bien intervalos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están asociadas comúnmente con este método analítico.

El punto de fusión se determinó con un DSC823e (Mettler-Toledo). El punto de fusión se midió con un gradiente de temperatura de 10°C/min. La temperatura máxima era de 300°C.

TABLA 2

Comp. n.º	PF (°C)
1	129,91
4	135,42
13	182,59
20	179,73
21	124,81
Comp. n.º	PF
23	111,34
29	134,49
30	184,03
37	235,11

## MÉTODOS DE LC/MS

La medición de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una bomba de LC, una red de diodos (DAD) o un detector UV y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos. Si fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de métodos más adelante).

El flujo desde la columna se llevó al espectrómetro de masas (MS) que se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Está dentro del conocimiento del experto en la técnica fijar los parámetros de ajuste (por ejemplo, rango de barrido, tiempo de permanencia...) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal (MW) del compuesto. La obtención de datos se realizó con software apropiado. Los compuestos se describen mediante sus tiempos de retención ( $R_t$ ) experimentales e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular notificado corresponde a  $[M+H]^+$  (molécula protonada) y/o  $[M-H]^-$  (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$ , etc...). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor notificado es el obtenido para la menor masa de isótopo. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que está asociadas comúnmente con el método usado. A continuación en el presente documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo simple, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice puenteado, "DAD" detector de red de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia.

TABLA 3A. Códigos de método de LCMS

(flujo expresado en ml/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos)

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T de col.	Tiempo de ejecución (min)
Método A	Waters: Acquity® UPLC - DAD - SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1*50 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en un 95% de H <sub>2</sub> O + un 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Desde el 95% de A hasta el 5% de A en 1,3 min, mantenido durante 0,7 min.	0,8 ----- 55	2
Método C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1*100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en un 95% de H <sub>2</sub> O + un 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Desde el 100% de A hasta el 5% de A en 2,10 min, hasta el 0% de A en 0,90 min, hasta el 5% de A en 0,5 min	0,7 ----- 55	3,5

ES 2 855 032 T3

TABLA 3B. DATOS DE LCMS ANALÍTICOS -  $R_t$  significa tiempo de retención (en minutos),  $[M+H]^+$  significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para el análisis de (LC)MS.

Comp. n.º	$R_t$ (min)	$[M+H]^+$	$[M+H]^-$	Método
1	1,23	473	471	A
2	2,2	437	495 $[M+CH_3COO]^-$	C
3	2,18	393	391	C
4	1,21	429	427	A
5	1,32	487	485	A
6	1,27	429	427	A
7	1,14	395	393	A
8	1,19	425	483	A
9	1,56	384	382	C
10	1,14	425	423	A
11	1,19	417	415	A
12	0,89	396	394	A
13	1	385	383	A
14	2,16	413	411	C
15	1,96	359		C
16	1,15	471	469	A
17	2,03	384	382	C
18	1,78	411	409	C
19	2,34	491	489	C
20	2,15	413	411	C
21	2,3	427	425	C
22	1,92	370	368	C
23	1,95	396	394	C
24	0,99	370	368	A
25	2,11	379	377	C
26	2,16	413	411	C
27	1,7	430	428	C
28	2,08	379	377	C
29	1,27	473	-	A
30	1,04	385	-	A
31	1,13	403		A
32	0,99	345	343	A
33	0,97	405	403	A
34	1,1	403	461 $[M+CH_3COO]^-$	A
35	1,83	370	368	C
36	1,96	363	361	C
37	2,35	454	452	C
38	2,14	413	411	C
39	2,06	359	357	C
40	2,24	401	399	C
41	1,26	409	407	A
42	0,95	395	393	A

## RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN se registró o bien en un espectrómetro Bruker DPX-400 con secuencias de pulsos estándar, que funciona a 400 MHz o bien en un Bruker DPX-360 que funciona a 360 MHz, usando DMSO- $d_6$  (DMSO deuterado, dimetil- $d_6$ -sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Comp. n.º 1  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (d,  $J=6,59$  Hz, 3 H) 1,72 - 1,90 (m, 1 H) 2,03 (d a,  $J=10,25$  Hz, 1 H) 2,34 - 2,48 (m, 1 H) 3,01 - 3,26 (m, 2 H) 3,83 (d a,  $J=12,81$  Hz, 1 H) 3,88 - 4,05 (m, 1 H) 7,12 (t,  $J=53,80$  Hz, 1 H) 7,43 (d,  $J=5,85$  Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,14 (d,  $J=5,85$  Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

Comp. n.º 3  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,92 (d,  $J=6,60$  Hz, 3 H) 1,78 (qd,  $J=12,43$ , 4,07 Hz, 1 H) 2,02 (dd a,  $J=13,20$ , 3,52 Hz, 1 H) 2,26 - 2,46 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,08 - 3,13 (m, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 2 H) 3,94 (dd a,  $J=12,43$ , 2,31 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,40 (d,  $J=5,72$  Hz, 1 H) 7,70 (dd,  $J=8,69$ , 2,09 Hz, 1 H) 7,91 (d,  $J=8,80$  Hz, 1 H) 8,11 (d,  $J=5,72$  Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 1 H) 8,55 (s, 1 H).

Comp. n.º 4  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (d,  $J=6,22$  Hz, 3 H) 1,73 - 1,86 (m, 1 H) 1,99 - 2,07 (m, 1 H) 2,30 - 2,46 (m, 1 H) 3,00 - 3,25 (m, 2 H) 3,79 - 3,88 (m, 1 H) 3,88 - 4,02 (m, 2 H) 7,12 (t,  $J=52,30$  Hz, 1 H) 7,44 (d,  $J=5,49$  Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,65$  Hz, 1 H) 7,95 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 8,12 (d,  $J=5,85$  Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H).

Comp. n.º 7  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J=6,59$  Hz, 3 H) 1,75 - 1,87 (m, 1 H) 1,97 - 2,04 (m, 1 H) 2,31 - 2,48 (m, 1 H) 3,07 - 3,19 (m, 1 H) 3,20 - 3,29 (m, 1 H) 3,85 - 4,01 (m, 3 H) 7,12 (t,  $J=54,20$  Hz, 1 H) 7,39 (d,  $J=5,85$  Hz, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 7,74 - 7,76 (m, 1 H) 7,88 (d,  $J=7,68$  Hz, 1 H) 8,08 (d,  $J=5,85$  Hz, 1 H) 8,19 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H).

## EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de PDE2, particularmente de PDE2A. Los resultados de las pruebas de los compuestos en varios ensayos farmacológicos se muestran a continuación.

ENSAYO *IN VITRO* DE PDE2A

Se expresó PDE2A recombinante humana (hPDE2A) en células Sf9 usando un constructo de baculovirus rPDE10A recombinante. Las células se recogieron tras 48 h de infección y la proteína de hPDE2A se purificó mediante cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sefarsa 6FF. Los compuestos sometidos a prueba se disolvieron y se diluyen en DMSO al 100% hasta una concentración 100 veces la concentración final en el ensayo. Se añadieron diluciones de compuesto (0,4  $\mu\text{l}$ ) en placas de 384 pocillos a 20  $\mu\text{l}$  de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8,  $\text{MgCl}_2$  8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de enzima hPDE2A en tampón de incubación y se inició la reacción mediante la adición de 10  $\mu\text{l}$  de sustrato hasta una concentración final de cGMP 10  $\mu\text{M}$  y  $^3\text{H}$ -cGMP 0,01  $\mu\text{Ci}$ . La reacción se incubó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Tras la incubación, la reacción se detuvo con 20  $\mu\text{l}$  de disolución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de perlas PDE SPA (ensayo de proximidad de centelleo) suplementadas con  $\text{ZnCl}_2$  200 mM. Tras la sedimentación de las perlas durante 30 minutos se midió la radiactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresan como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se reemplazó por tampón de incubación. Se obtuvieron valores control mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1% en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de suma de mínimos cuadrados a la representación gráfica del % de valor control restado con el valor de blanco frente a la concentración de compuesto y el valor de concentración inhibitoria máxima media ( $\text{CI}_{50}$ ) se deriva de esta curva.

ENSAYO *IN VITRO* DE PDE3A

Se suministró PDE3A recombinante humana (hPDE3A) como un lisado de células de insecto parcialmente purificado por Scottish Biomedical, se clonó a partir de cerebro humano y se expresó en células Sf9. Los compuestos sometidos a prueba se disolvieron y se diluyeron en DMSO al 100% hasta una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Se añadieron diluciones de compuesto (0,4  $\mu\text{l}$ ) en placas de 384 pocillos a 20  $\mu\text{l}$  de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8,  $\text{MgCl}_2$  8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de enzima hPDE3A en tampón de incubación y se inició la reacción mediante la adición de 10  $\mu\text{l}$  de sustrato hasta una concentración final de cAMP 0,4  $\mu\text{M}$  y  $^3\text{H}$ -cAMP 2,4  $\mu\text{Ci/ml}$ . La reacción se incubó durante 60 min a temperatura ambiente. Tras la incubación, la reacción se detuvo con 20  $\mu\text{l}$  de disolución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de perlas PDE SPA (ensayo de proximidad de centelleo) suplementadas con  $\text{ZnCl}_2$  200 mM. Tras la sedimentación de las perlas durante 30 min se midió la radiactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresan como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se reemplazó por tampón de incubación. Se obtuvieron valores control mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1% en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de suma de mínimos cuadrados a la representación gráfica del % de valor control



sustraído con el valor de blanco frente a la concentración de compuesto y el valor de concentración inhibitoria máxima media (CI<sub>50</sub>) se deriva de esta curva.

#### ENSAYO *IN VITRO* DE PDE10A

5 Se expresó PDE10A recombinante de rata (rPDE10A2) en células Sf9 usando un constructo de baculovirus rPDE10A recombinante. Las células se recogieron tras 48 h de infección y la proteína de rPDE10A se purificó mediante cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sefariosa 6FF. Los compuestos sometidos a prueba se disolvieron y se diluyeron en DMSO al 100% hasta una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Se expresó PDE10A recombinante humana (hPDE2A) en células Sf9 usando un baculovirus hPDE10A recombinante que se elaboró y amplificó de manera interna. Las células se recogieron tras 72 h de infección y la proteína de hPDE10A se purificó mediante cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sefariosa. Se añadieron diluciones de compuesto (0,4 µl) en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl<sub>2</sub> 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de enzima rPDE10A o hPDE10A en tampón de incubación y se inició la reacción mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de cAMP 60 nM y <sup>3</sup>H-cAMP 0,008 µCi. La reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Tras la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de disolución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de perlas de PDE SPA (ensayo de proximidad de centelleo). Tras la sedimentación de las perlas durante 30 minutos se midió la radiactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresan como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se reemplazó por tampón de incubación. Se obtuvieron valores control mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1% en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de suma de mínimos cuadrados a la representación gráfica del % de valor control sustraído con el valor de blanco frente a la concentración de compuesto y el valor de concentración inhibitoria máxima media (CI<sub>50</sub>) se deriva de esta curva.

25

TABLA 4

Comp. n.º	hPDE2A pCl <sub>50</sub>	hPDE2A E <sub>máx</sub>	hPDE3B pCl <sub>50</sub>	hPDE3B E <sub>máx</sub>	hPDE10A2 pCl <sub>50</sub>	hPDE10A2 E <sub>máx</sub>
1	8,65	96	5,25	73	6,26	98
2	8,97	100	5,45	89	7,13	102
3	8,52	100	5,49	88	7,08	100
4	8,47	100	5,39	82	6,46	101
5	8,17	100	5,27	76	6,37	97
6	8,05	99	5,21	67	6,38	101
7	7,97	101	5,22	69	6,21	98
8	7,97	101	5,22	73	5,99	97
9	7,9	101	5,13	60	6,15	92
10	7,89	99	5,53	84	6,31	100
11	7,86	99	6,02	99	6,45	97
12	7,84	100	5,25	67	6,19	96
13	7,8	98	5,07	54	6,34	91
14	7,77	101	5,29	62	6,41	98
15	7,76	100	5,21	69	6,79	98
16	7,74	100	6,19	95	6,65	99
17	7,71	100	5,15	66	6,99	97
18	7,6	101	5,14	65	6,48	97
19	7,52	100	<5	38	6,38	96
20	7,43	100	5,41	81	6,57	97
21	7,21	101	5,83	93	6,57	95
22	7,17	100	5,5	82	5,94	90
23	7,13	95	<5	54	6,18	93
24	7,1	100	5,17	68	6,24	94
25	7,08	101	<5	45	6,16	92
26	7,04	99	5,43	80	6,34	95

Comp. n.º	hPDE2A pCl <sub>50</sub>	hPDE2A E <sub>máx</sub>	hPDE3B pCl <sub>50</sub>	hPDE3B E <sub>máx</sub>	hPDE10A2 pCl <sub>50</sub>	hPDE10A2 E <sub>máx</sub>
27	6,97	100	5,07	48	5,58	80
28	6,96	99	4,96	50	6,16	90
29	5,53	8	5,85	99	5,6	84
30	5,07	9	5,02	53	<5	41
31	6,59	81	<5	27	5,89	91
32	6,77	86	<5	38	5,78	87
33	6,78	89	<5	40	5,77	82
34	5,62	30	<5	2	<5	33
35	6,79	99	<5	31	5,86	85
36	6,61	100	5,01	56	5,82	84
37	6,89	102	5,17	70	6,44	96
38	6,77	99	<5	49	6,12	92
39	6,84	99	5,13	58	5,89	87
40	6,81	100	5,78	87	6,32	94
41	6,51	99	5,14	65	5,33	76
42	7,69	99	5,27	70	5,91	91

## OCUPACIÓN DE PDE2 MEDIANTE LOS COMPUESTOS DE PRUEBA

### 5 MÉTODOS

La ocupación de PDE2A se evaluó mediante autorradiografía *ex vivo* usando [<sup>3</sup>H]B-17a (descrita en el documento WO2013/000924) como radioligando (compuesto 12 en Buijnster *et al.*, (2014). Structure-Based Design of a Potent, Selective, and Brain Penetrating PDE2 Inhibitor with Demonstrated Target Engagement. ACS Med Chem Lett. 5(9):1049-53). Se trataron ratas Wistar macho (200-250 g) mediante la administración oral de vehículo o dosis crecientes de [<sup>3</sup>H]B-17a y se sacrificaron una hora después. Los cerebros se retiraron inmediatamente del cráneo y se congelaron rápidamente en 2-metilbutano enfriado con hielo seco (-40°C). Se cortaron secciones del estriado de veinte µm de grosor usando un criostato-microtomo Leica CM 3050 (van Hopplynus, Bélgica), se montaron con descongelación sobre portaobjetos de microscopio (SuperFrost Plus Slides, LaboNord, Francia) y se almacenaron a -20°C hasta su uso.

Tras la descongelación, las secciones se secaron bajo una corriente fría de aire y se incubaron durante un minuto con [<sup>3</sup>H]B-17a 30 nM en Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) que contenía BSA al 0,3%. Las secciones de cerebro de animales tratados con fármaco y tratados con vehículo se incubaron en paralelo. La unión no específica se midió en secciones de cerebelo, un área del cerebro que no contiene la enzima PDE2A. Tras la incubación, se eliminó mediante lavado el exceso de [<sup>3</sup>H]B-17a en tampón helado 2 veces durante 10 minutos, seguido de una inmersión rápida en agua destilada. Las secciones se secaron entonces bajo una corriente de aire frío.

Las secciones de cerebro se cargaron en un β-imager (Biospace, París) durante 4 h y se cuantificó la radioactividad que surgía del área del cerebro delineada usando el programa Beta vision (Biospace, París). La unión específica se determinó como la diferencia entre la unión total en el estriado y la unión no específica en el cerebelo. El porcentaje de ocupación del receptor del fármaco administrado al animal correspondía al 100% menos el porcentaje de receptor etiquetado en el animal tratado. Para la determinación de valores de ED<sub>50</sub>, el porcentaje de ocupación del receptor se representó gráficamente frente a la dosis y la curva de dosis-efecto sigmoideal logarítmica de mejor ajuste se calculó mediante análisis de regresión no lineal, usando el programa GraphPad Prism. Las ED<sub>50</sub> (la dosis de fármaco que produce un 50% de ocupación del receptor) con límites de confianza del 95% se calcularon a partir de las curvas de dosis-respuesta.

TABLA 5. PO = oral; SC = subcutánea

Comp. n.º	Ocupación de PDE2 a 10 mg/kg	Ocupación de la vía de PDE2 a 10 mg/kg	Ocupación de PDE ED <sub>50</sub>	Ocupación de la vía ED <sub>50</sub>
1	94	PO	5,9 2,6 6,7	PO PO SC
2	96	PO	2,6	PO
3	90 89	PO PO	2,12	PO
4	93	PO	8,1	PO
6	3	PO		PO
7	81	SC	29	PO
9	36	SC		
10	53	SC	20	PO
12	1	PO		
13	41 67	SC SC		
16	-14	SC		
17	-18	PO		
18	-6	SC		
20	18	PO		
21	9	PO		
22	0	PO		
23	5	SC		
27	0	SC		
32	18	PO		
35	0	PO		
41	-8	SC		
42	-8	PO		

## 5 EFECTO DE LOS COMPUESTOS DE PRUEBA SOBRE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA

## REACTIVOS CRÍTICOS

10 El tampón de disección de sacarosa contenía (en mM) sacarosa (150), NaCl (40), KCl (4), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (0,3), MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (7), NaHCO<sub>3</sub> (26), CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0,5), D-glucosa (10), equilibrada con una mezcla de gas del 95% de O<sub>2</sub> y del 5% de CO<sub>2</sub>. El líquido cefalorraquídeo artificial (ACSF) usando durante el equilibrado y el registro contenía (en mM): NaCl (124), KCl (2,7), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (1,25), MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O (1,3), NaHCO<sub>3</sub> (26), CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (2), D-glucosa (10), ácido ascórbico (2), equilibrado con una mezcla de gas del 95% de O<sub>2</sub> y del 5% de CO<sub>2</sub>. Se prepararon CNQX y ácido quinurénico en ACSF a una concentración de 50 µM y 1 mM respectivamente. Los compuestos de prueba se prepararon nuevos a partir de disolución de reserva (con DMSO) en ACSF y con una concentración de DMSO final que no superaba el 0,1%. Todos los reactivos eran de Sigma-Aldrich, a menos que se indique lo contrario.

## ANIMALES (ESPECIES, PESO Y GÉNERO)

20 Los animales usados eran ratas Sprague-Dawley macho con un intervalo de peso de entre 145 y 200 g proporcionadas por Charles River Germany.

## PREPARACIÓN DE CORTES DEL HIPOCAMPO

25 Se obtuvieron cortes de cerebro horizontales (300 µm) del hipocampo medio a ventral de ratas Sprague-Dawley macho anestesiadas con isoflurano según un protocolo estándar. Se cortaron cortes usando un cortador de tejidos vibratorio

(Leica VT1200S) en tampón de disección de sacarosa frío (4°C) a una velocidad de 0,1 mm/s. Tras cortar, se pusieron los cortes para el equilibrado a 35°C durante 20 min y entonces se permitió que se recuperasen hasta TA durante al menos una hora en líquido ceforraquídeo artificial (ACSF). Se prepararon de tres a cuatro cortes de un cerebro.

## 5 SISTEMA DE PRUEBA

Todos los datos se registraron con un sistema MEA disponible comercialmente de MultiChannel Systems MCS GmbH (Reutlingen, Alemania) compuesto por un generador de estímulos de 4 canales y un amplificador de 60 canales Headstage conectado a una tarjeta A/D de 60 canales. Los softwares para estimulación, registros y análisis son los disponibles comercialmente de Multi Channel Systems: MC Stim (II 2.0.0 versión) y MC Rack (3.8.1.0 versión), respectivamente. Todos los experimentos se llevaron a cabo con MEA tridimensional (Ayanda Biosystems, S.A., CH-1015 Lausana, Suiza) que consistía en 60 electrodos en forma de punta y de 60 µm de altura separados por 100 µm. Los electrodos de MEA están hechos de platino con 600 kΩ < impedancia < 900 kΩ.

## 15 DISEÑO EXPERIMENTAL

El efecto de los compuestos de prueba sobre la transmisión sináptica se investigó registrando los potenciales de campos extracelulares en cortes de hipocampo. Está ampliamente establecido que la transmisión sináptica a puede generar una deflexión del potencia de campo extracelular que refleja la actividad sináptica sincronizada en la población de neuronas que rodean al electrodo de registro.

Registros de potencial de campo extracelular. Tras la recuperación, se montaron cortes de cerebro sobre chip de MEA bajo microscopio y ubicando los 60 electrodos de registro en la región de sinapsis de fibras musgosas (giro dentado - CA3) del hipocampo. Se perfundieron de manera continua disoluciones de ACSF a una tasa de 2 ml/min. La temperatura de la cámara de MEA se mantuvo a  $32 \pm 0,1^\circ\text{C}$  con un elemento Peltier ubicado en el amplificador de MEA Headstage. Todos los datos se registraron con un sistema MEA disponible comercialmente de MultiChannel Systems MCS GmbH (Reutlingen, Alemania). Se seleccionaron dos electrodos adyacentes del chip para estimular las fibras musgosas en la región hilar del giro dentado y se registró el fEPSP del área de zona terminal de la región CA3 del hipocampo. Se provocaron potenciales postsinápticos extracelulares de campo (fEPSP) mediante la estimulación del aporte de fibras musgosas con dos pulsos eléctricos consecutivos separados por 30 ms y repetidos cada 60 s (anchura de pulso 100 µs, e intensidad de estimulación de corriente (µA) 40% de la amplitud máxima relativa). Se realizaron experimentos control simultáneamente a partir de cortes que se asignaron aleatoriamente para tratarse con vehículo (DMSO). N representa el número de cortes y habitualmente se usaron 3-4 cortes por animal. Las respuestas provocadas a nivel de neuronas postsinápticas (fEPSP) se registran si satisfacen ciertos criterios de calidad incluyendo: ubicación correcta, nivel de referencia estable (fluctuación dentro de  $\pm 10\%$  durante diez minutos consecutivos, amplitud  $>100 \mu\text{V}$ ). Los fEPSP de electrodos seleccionados se muestrearon a 5 kHz y se registraron en el disco duro de un ordenador para su análisis fuera de línea. En paralelo, se compilaron en línea las amplitudes de fEPSP de electrodos seleccionados (con el programa MC Rack) para monitorizar y para seguir la calidad del experimento. Los datos se representan gráficamente en un archivo de hoja de cálculo para el análisis fuera de línea.

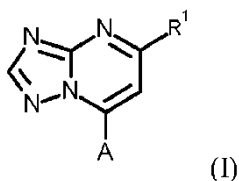
Se provocó potenciación a largo plazo (LTP) débil mediante un único estímulo de alta frecuencia (HFS) para producir una potenciación menor de la máxima del fEPSP.

Los resultados de esta prueba se muestran en la Figura 1 para el efecto del compuesto 1. Se notificó que este compuesto tiene una escasa solubilidad y la penetración en el tejido no facilitaba la inducción de LTP.

Variaciones razonables no deben considerarse como que se apartan del alcance de la invención. Será obvio que la invención así descrita puede variarse de muchas maneras por los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

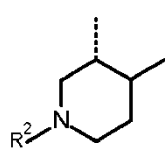
1.- Un compuesto que tiene la fórmula (I)



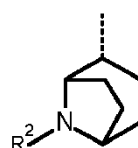
o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

R¹ es CHF₂ o CH₃;

A es un radical seleccionado de (a-1) y (a-2)



(a-1),



(a-2);

en los que

R² se selecciona de 2-piridilo, 1-isoquinolinilo, 4-quinazolinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ilo y furo[3,2-c]piridin-4-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH, -CN; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y 1-morfolinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

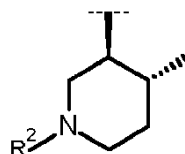
2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona de 2-piridilo y 1-isoquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH, -CN; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

3.- El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R² es 1-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH, -CN; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

4.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es 1-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

5.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es (a-1).

6.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es un radical (a-1) que tiene la fórmula (a-1a)



(a-1a).

7.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ es CHF₂.

8.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

9.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, de una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso como medicamento.

10.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos y estados psicóticos; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; abuso de drogas; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o estados que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de memoria; accidente cerebrovascular; y trastorno autístico.

11.- Un compuesto o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en el que

los trastornos psicóticos se seleccionan del grupo de esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias; trastornos de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide;

los trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo de trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno por estrés postraumático; trastorno por estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada;

los trastornos del movimiento se seleccionan del grupo de enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de las piernas inquietas y temblor esencial; síndrome de Tourette y otros trastornos de tic;

los trastornos relacionados con sustancias se seleccionan del grupo de abuso de alcohol; dependencia del alcohol; abstinencia de alcohol; delirio por abstinencia de alcohol; trastorno psicótico inducido por alcohol; dependencia de anfetaminas; abstinencia por anfetaminas; dependencia de la cocaína; abstinencia por cocaína; dependencia de la nicotina; abstinencia por nicotina; dependencia de opioides y abstinencia por opioides;

los trastornos del estado de ánimo se seleccionan de depresión; manía; trastorno bipolar I, trastorno bipolar II; trastorno ciclotímico; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor; depresión resistente al tratamiento; y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias;

los trastornos neurodegenerativos se seleccionan del grupo de enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia; enfermedad de Alzheimer; demencia por infartos múltiples; demencia relacionada con SIDA o demencia frontotemporal;

los trastornos o estados que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición se seleccionan del grupo de demencia asociada con enfermedad de Alzheimer; demencia por infartos múltiples; demencia debida a enfermedad por cuerpos de Lewy; demencia alcohólica o demencia persistente inducida por sustancias; demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral; demencia asociada con enfermedad de Huntington; demencia asociada con enfermedad de Parkinson; demencia relacionada con SIDA; demencia debida a enfermedad de Pick; demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés postraumático; accidente cerebrovascular; parálisis supranuclear progresiva; retraso mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno por déficit de atención/hiperactividad (ADHD); deterioro cognitivo leve; síndrome de Asperger; deterioro cognitivo relacionado con la edad; y deterioro cognitivo relacionado con percepción, concentración, aprendizaje o memoria;

los trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de memoria se seleccionan de trastornos de la memoria.

12.- Un proceso para preparar una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 8, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

13.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado tal como se cita en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11.

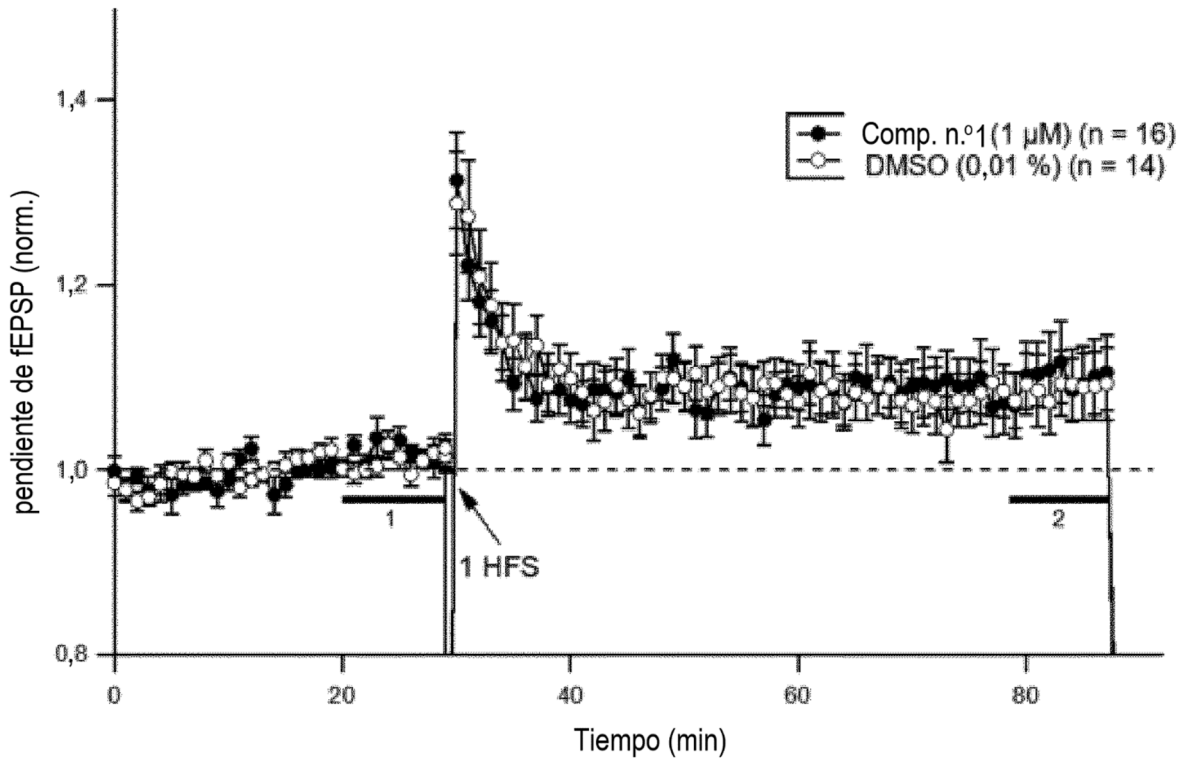
14.- Un producto que comprende

(a) un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y

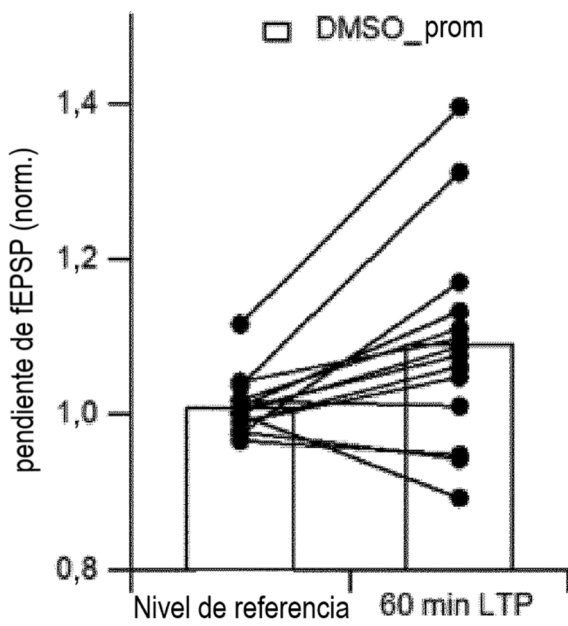
(b) un agente farmacéutico adicional,

como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de un estado tal como se cita en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11.

**Fig. 1a**



**Fig. 1b<sub>1</sub>**



**Fig. 1b<sub>2</sub>**

