



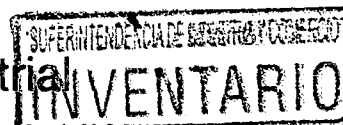
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



10-159483
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVOS DERIVADOS DE FENILIMIDAZOL COMO INHIBIDORES
DE LA ENZIMA PDE10A

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

20-01-2011

(FORMA P-10)



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159483- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:50:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottiliavej 9, 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual Número 35.456.344 T.P 23.555	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Andreas RITZÉN Hyltebjerg Alle 48B, 3.tv., 2720 Vanløse, Dinamarca 3. Morten LANGGÅRD Rågevej 20, 2600 Glostrup, Dinamarca 5. John Paul KILBURN Kærsgårdvej 7 4690 Haslev, Dinamarca	2. Jan KEHLER Nymøllevej 28, 2800 Kgs. Lyngby, Dinamarca 4. Jacob NIELSEN Dannebrogsgade 17, 1.th., 1660 Copenhagen V, Dinamarca 6. Mohamed M. FARAH 11 Sutherland Mount, Leeds LS9 6DP, Reino Unido	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2009/050134</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/152825 A1</u>	Fecha: <u>19 de junio de 2009</u> Fecha: <u>23 de diciembre de 2009</u>	
6	Título (54) <u>NUEVOS DERIVADOS DE FENILIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA</u> <u>PDE10A</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 403/012</u>		
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u> <u>DK</u> <u>DK</u>	(32) Fecha <u>20 de junio de 2008</u> <u>24 de marzo de 2009</u> <u>22 de abril de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>PA200800855</u> <u>PA200900402</u> <u>PA200900519</u>

2

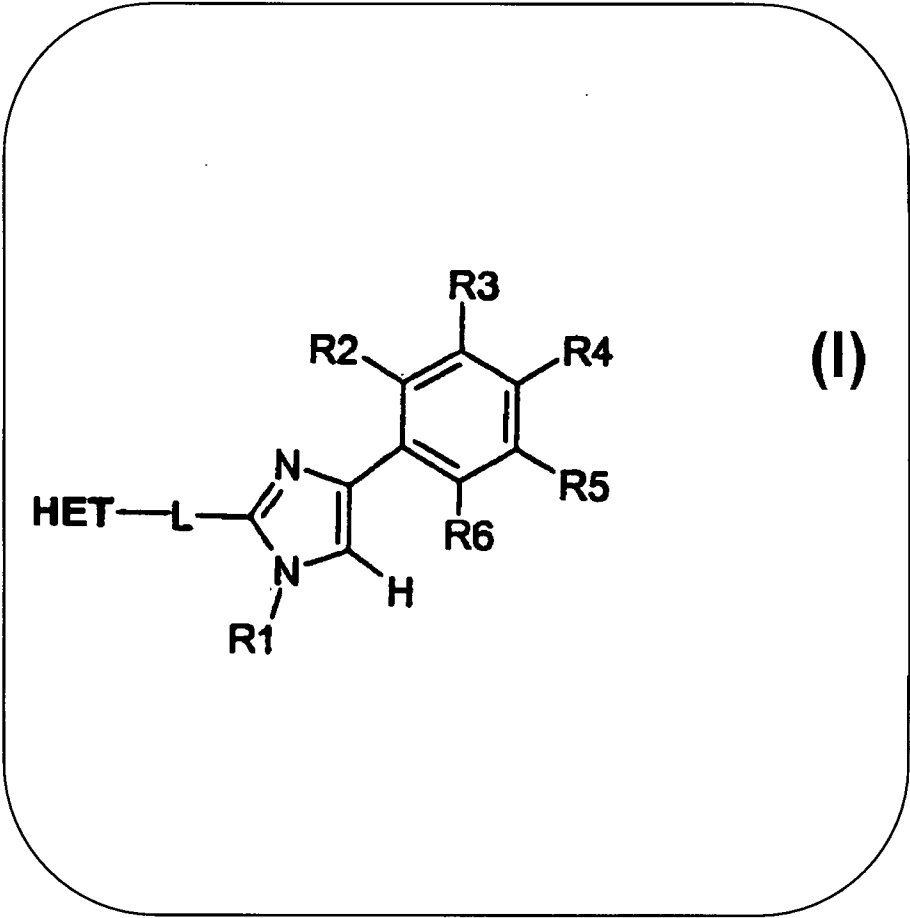
9	Comprobante de pago No.: <u>10-106,129</u>	Fecha: <u>13 de diciembre de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-106,147</u>	Fecha: <u>13 de diciembre de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-106,150</u>	Fecha: <u>13 de diciembre de 2010</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
☒	Comprobante de pago por 20 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$520.000.oo.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia Solórzano
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

ASA

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/152825 A1

Descripción:

Páginas 73 en el idioma original

Páginas 83 en español

Reivindicaciones: Número (s) 30

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names; trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify the acts done by representatives.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

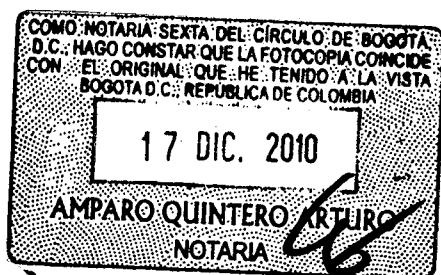
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

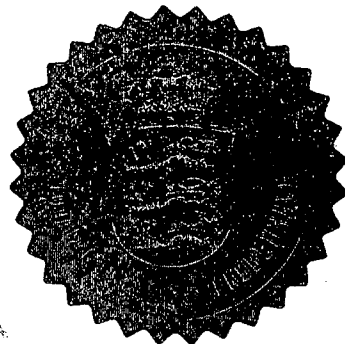
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

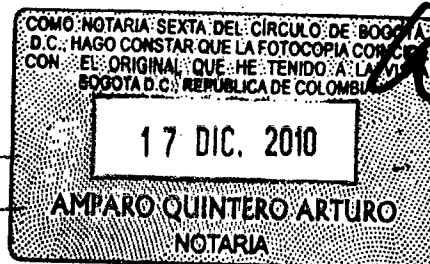


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

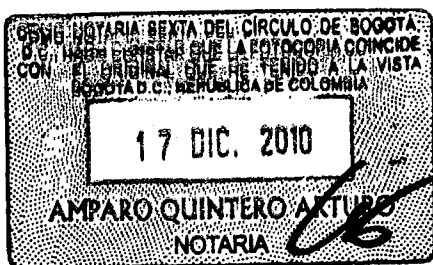
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUNI 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Ingeborg Blagaard
INGEBORG BLAGAARD



Notary public of C
Denmark



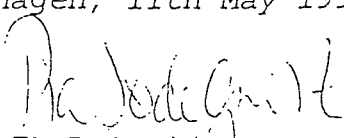


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

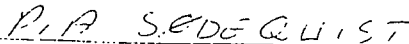
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.

Copenhagen, 11th May 1998

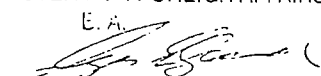

Pia Sødequist

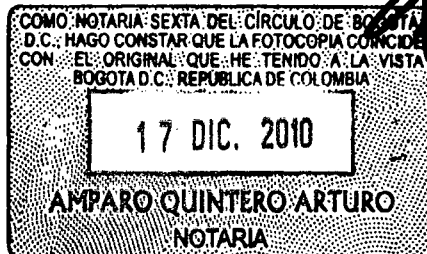
THE TRUE SIGNATURE OF


Pia Sødequist

FOR THE COMPANY.

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.


INGER ELGAARD



CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

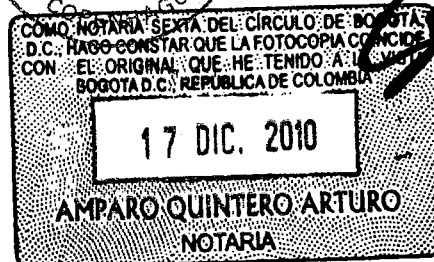
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

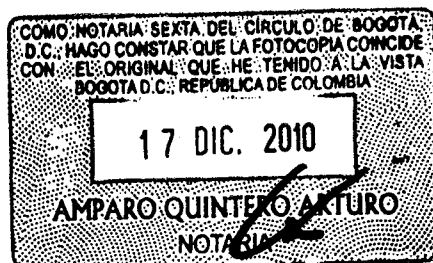
98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248

Carla Pinzón
CUBIERTA PARA EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS



9

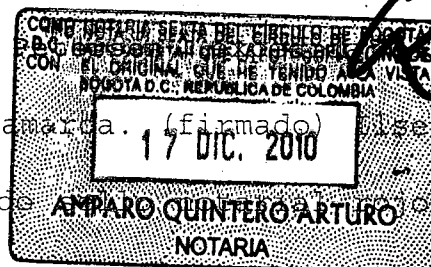
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn
11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
Greby, Notario Público (Aparece adherido de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

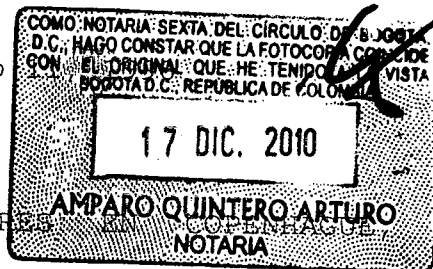
La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

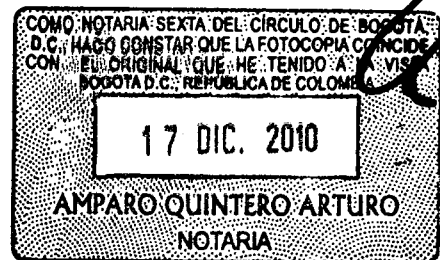
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NOTARIO SEXTA DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

René A. Gorarito

CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (S)LOS, EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.
SANTAFE DE BOGOTA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

17 DIC. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

BOGOTA D.C. 17 DIC 2010

BOGOTA D.C. 17 DIC 2010

BOGOTA D.C. 17 DIC 2010

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

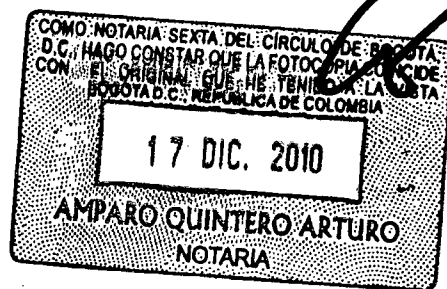
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

19 MAYO 1999

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

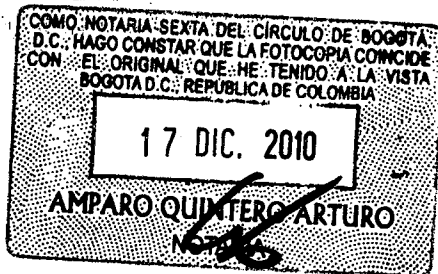
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

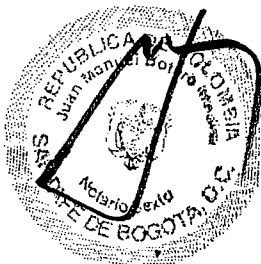
800 - 882
31929

(identificado) en Bogotá y declaro que la
firmado en el presente documento según lo
contenido del mismo es cierto
La autenticidad no puede ser dudada



[Signature]

[Signature]



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

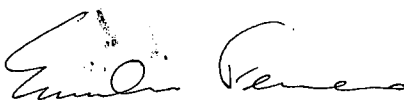
Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

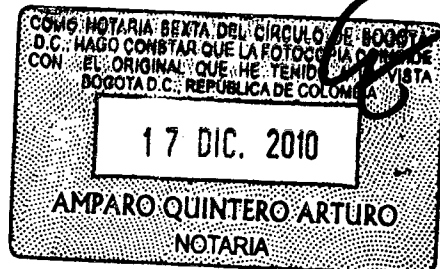
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

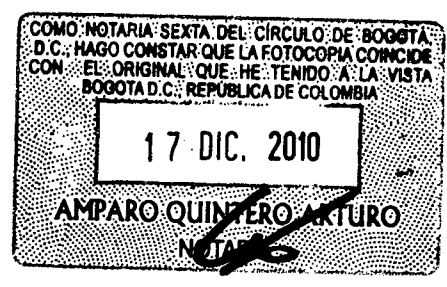
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparado(aron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clementina
Suárez de Róz
Culiente(s) exhibi(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 35456344 TP 23555
Y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clementina Suárez de Róz



chd

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2009 (23.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/152825 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4353 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

FARAH, Mohamed M. [DK/GB]; 11 Sutherland Mount,
Leeds LS9 6DP (GB).

(74) Common Representative: H. Lundbeck A/S; Ottiliavej
9, DK-2500 Valby (DK).

(21) International Application Number:

PCT/DK2009/050134

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:

19 June 2009 (19.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA200800855 20 June 2008 (20.06.2008) DK
PA200900402 24 March 2009 (24.03.2009) DK
PA200900519 22 April 2009 (22.04.2009) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
Lundbeck A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby
(DK).

(72) Inventors; and

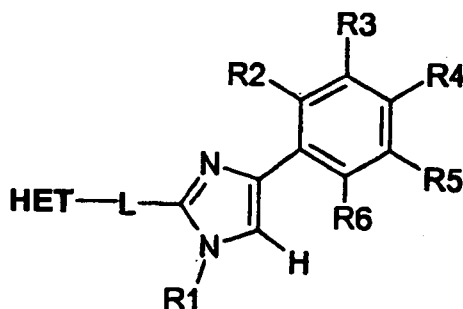
(75) Inventors/Applicants (for US only): RITZÉN, Andreas
[SE/DK]; Hyltebjerg Alle 48B, 3.tv., DK-2720 Vanløse
(DK). KEHLER, Jan [DK/DK]; Nymøllevej 28,
DK-2800 Kgs. Lyngby (DK). LANGGÅRD, Morten
[DK/DK]; Rågevej 20, DK-2600 Glostrup (DK).
NIELSEN, Jacob [DK/DK]; Dannebrogsgade 17, 1.th.,
DK-1660 Copenhagen V (DK). KILBURN, John Paul
[GB/DK]; Kærsgårdvej 7, DK-4690 Haslev (DK).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NOVEL PHENYLIMIDAZOLE DERIVATIVES AS PDE10A ENZYME INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: This invention is directed to compounds, which are PDE10A enzyme inhibitors. The invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective, amount of a compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention also provides processes for the preparation of the compounds of formula (I). The present invention further provides a method of treating a subject suffering from a neurodegenerative disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The present invention also provides a method of treating a subject suffering from a drug addiction comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The present invention further provides a method of treating a subject suffering from a psychiatric disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

Novel Phenylimidazole derivatives as PDE10A enzyme inhibitors

Field of the Invention

The present invention provides compounds that are PDE10A enzyme inhibitors, and as such are useful to treat neurodegenerative and psychiatric disorders. Especially, the invention provides compounds that are highly selective for PDE10 over other PDE subtypes. The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising compounds of the invention and methods of treating disorders using the compounds of the invention.

Background of the Invention

Throughout this application, various publications are referenced in full. The disclosures of these publications are hereby incorporated by reference into this application to describe more fully the state of the art to which this invention pertains.

The cyclic nucleotides cyclic-adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic-guanosine monophosphate (cGMP) function as intracellular second messengers regulating a vast array of processes in neurons. Intracellular cAMP and cGMP are generated by adenylyl and guanylyl cyclases, and are degraded by cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs). Intracellular levels of cAMP and cGMP are controlled by intracellular signaling, and stimulation/repression of adenylyl and guanylyl cyclases in response to GPCR activation is a well characterized way of controlling cyclic nucleotide concentrations (Antoni, F.A. *Front. Neuroendocrinol.* **2000**, 21, 103-132). cAMP and cGMP levels in turn control activity of cAMP- and cGMP-dependent kinases as well as other proteins with cyclic nucleotide response elements, which through subsequent phosphorylation of proteins and other processes regulate key neuronal functions such as synaptic transmission, neuronal differentiation and survival.

There are 21 phosphodiesterase genes that can be divided into 11 gene families. There are ten families of adenylyl cyclases, two of guanylyl cyclases, and eleven of phosphodiesterases. PDEs are a class of intracellular enzymes that regulate levels of cAMP and cGMP via hydrolysis of the cyclic nucleotides into their respective nucleotide monophosphates. Some PDEs degrade cAMP, some cGMP and some both. Most

PDEs have a widespread expression and have roles in many tissues, while some are more tissue-specific.

Phosphodiesterase 10A (PDE10A) is a dual-specificity phosphodiesterase that can convert both cAMP to AMP and cGMP to GMP (Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127 and Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076). PDE10A is primarily expressed in the neurons in the striatum, n. accumbens and in the olfactory tubercle (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551-557 and Seeger, T.F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113-126).

Mouse PDE10A is the first identified member of the PDE10 family of phosphodiesterases (Fujishige, K. *et al. J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 18438-18445 and Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117) and N-terminal splice variants of both the rat and human genes have been identified (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551-557 and Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127). There is a high degree of homology across species. PDE10A is uniquely localized in mammals relative to other PDE families. mRNA for PDE10 is highly expressed in testis and brain (Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127; Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076 and Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117). These studies indicate that within the brain, PDE10 expression is highest in the striatum (caudate and putamen), n. accumbens and olfactory tubercle. More recently, an analysis has been made of the expression pattern in rodent brain of PDE10A mRNA (Seeger, T.F. *et al. Abst. Soc. Neurosci.* **2000**, 26, 345.10) and PDE10A protein (Menniti, F.S. *et al. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease'*, Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

PDE10A is expressed at high levels by the medium spiny neurons (MSN) of the caudate nucleus, the accumbens nucleus and the corresponding neurons of the olfactory tubercle. These constitute the core of the basal ganglia system. The MSN has a key role in the cortical-basal ganglia-thalamocortical loop, integrating convergent cortical/thalamic input, and sending this integrated information back to the cortex. MSN express two functional classes of neurons: the D₁ class expressing D₁ dopamine

A

receptors and the D₂ class expressing D₂ dopamine receptors. The D₁ class of neurons is part of the 'direct' striatal output pathway, which broadly functions to facilitate behavioral responses. The D₂ class of neurons is part of the 'indirect' striatal output pathway, which functions to suppress behavioral responses that compete with those being facilitated by the 'direct' pathway. These competing pathways act like the brake and accelerator in a car. In the simplest view, the poverty of movement in Parkinson's disease results from over-activity of the 'indirect' pathway, whereas excess movement in disorders such as Huntington's disease represent over-activity of the direct pathway. PDE10A regulation of cAMP and/or cGMP signaling in the dendritic compartment of these neurons may be involved in filtering the cortico/thalamic input into the MSN. Furthermore, PDE10A may be involved in the regulation of GABA release in the substantia nigra and globus pallidus (Seeger, T.F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113-126).

Dopamine D₂ receptor antagonism is well established in the treatment of schizophrenia. Since the 1950's, dopamine D₂ receptor antagonism has been the mainstay in psychosis treatment and all effective antipsychotic drugs antagonise D₂ receptors. The effects of D₂ are likely to be mediated primarily through neurons in the striatum, n. accumbens and olfactory tubercle, since these areas receive the densest dopaminergic projections and have the strongest expression of D₂ receptors (Konradi, C. and Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, **2001**, 50, 729-742). Dopamine D₂ receptor agonism leads to decrease in cAMP levels in the cells where it is expressed through adenylate cyclase inhibition, and this is a component of D₂ signalling (Stoof, J. C.; Kebabian J. W. *Nature* **1981**, 294, 366-368 and Neve, K. A. *et al. Journal of Receptors and Signal Transduction* **2004**, 24, 165-205). Conversely, D₂ receptor antagonism effectively increases cAMP levels, and this effect could be mimicked by inhibition of cAMP degrading phosphodiesterases.

Most of the 21 phosphodiesterase genes are widely expressed; therefore inhibition is likely to have side effects. Because PDE10A, in this context, has the desired expression profile with high and relatively specific expression in neurons in striatum, n. accumbens and olfactory tubercle, PDE10A inhibition is likely to have effects similar to D₂ receptor antagonism and therefore have antipsychotic effects.

- While PDE10A inhibition is expected to mimic D₂ receptor antagonism in part, it might be expected to have a different profile. The D₂ receptor has signalling components besides cAMP (Neve, K. A. *et al. Journal of Receptors and Signal Transduction* **2004**, 24, 165-205), wherefore interference with cAMP through PDE10A inhibition may negatively modulate rather than directly antagonise dopamine signaling through D₂ receptors. This may reduce the risk of the extrapyramidal side effects that are seen with strong D₂ antagonism. Conversely, PDE10A inhibition may have some effects not seen with D₂ receptor antagonism. PDE10A is also expressed in D₁ receptors expressing striatal neurons (Seeger, T. F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113-126). Since D₁ receptor agonism leads to stimulation of adenylate cyclase and resulting increase in cAMP levels, PDE10A inhibition is likely to also have effects that mimic D₁ receptor agonism. Finally, PDE10A inhibition will not only increase cAMP in cells, but might also be expected to increase cGMP levels, since PDE10A is a dual specificity phosphodiesterase. cGMP activates a number of target protein in cells like cAMP and also interacts with the cAMP signalling pathways. In conclusion, PDE10A inhibition is likely to mimic D₂ receptor antagonism in part and therefore has antipsychotic effect, but the profile might differ from that observed with classical D₂ receptor antagonists.
- 20 The PDE10A inhibitor papaverine is shown to be active in several antipsychotic models. Papaverine potentiated the cataleptic effect of the D₂ receptor antagonist haloperidol in rats, but did not cause catalepsy on its own (WO 03/093499). Papaverine reduced hyperactivity in rats induced by PCP, while reduction of amphetamine induced hyperactivity was insignificant (WO 03/093499). These models suggest that PDE10A inhibition has the classic antipsychotic potential that would be expected from theoretical considerations. WO 03/093499 further discloses the use of selective PDE10 inhibitors for the treatment of associated neurologic and psychiatric disorders. Furthermore, PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats (Rodefer *et al. Eur. J. Neurosci.* **2005**, 4, 1070-1076). This model suggests that PDE10A inhibition might alleviate cognitive deficits associated with schizophrenia.

The tissue distribution of PDE10A indicates that PDE10A inhibitors can be used to raise levels of cAMP and/or cGMP within cells that express the PDE10 enzyme,

19

especially neurons that comprise the basal ganglia, and the PDE10A inhibitors of the present invention would therefore be useful in treating a variety of associated neuropsychiatric conditions involving the basal ganglia such as neurological and psychiatric disorders, schizophrenia, bipolar disorder, obsessive compulsive disorder, and the like, and may have the benefit of not possessing unwanted side effects, which are associated with the current therapies on the market.

Furthermore, recent publications (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869–2873) suggest that PDE10A inhibitors may be useful for treatment of obesity and non-insulin dependent diabetes.

With respect to inhibitors of PDE10A, EP 1250923 discloses the use of selective PDE10 inhibitors in general, and papaverine in particular, for the treatment of certain neurologic and psychiatric disorders.

WO 05/113517 discloses benzodiazepine stereospecific compounds as inhibitors of phosphodiesterase, especially types 2 and 4, and the prevention and treatment of pathologies involving a central and/or peripheral disorder. WO 02/88096 discloses benzodiazepine derivatives and their uses as inhibitors of phosphodiesterase, especially type 4 in the therapeutic field. WO 04/41258 discloses benzodiazepinone derivatives and their uses as inhibitors of phosphodiesterase, especially type 2 in the therapeutic field.

Pyrrolodihydroisoquinolines and variants thereof are disclosed as inhibitors of PDE10 in WO 05/03129 and WO 05/02579. Piperidinyl-substituted quinazolines and isoquinolines that serve as PDE10 inhibitors are disclosed in WO 05/82883. WO 06/11040 discloses substituted quinazoline and isoquinoline compounds that serve as inhibitors of PDE10. US 20050182079 discloses substituted tetrahydroisoquinoliny derivatives of quinazoline and isoquinoline that serve as effective phosphodiesterase (PDE) inhibitors. In particular, US 20050182079 relates to said compounds, which are selective inhibitors of PDE10. Analogously, US 20060019975 discloses piperidine derivatives of quinazoline and isoquinoline that serve as effective phosphodiesterase (PDE) inhibitors. US 20060019975 also relates to compounds that are selective

inhibitors of PDE10. WO 06/028957 discloses cinnoline derivatives as inhibitors of phosphodiesterase type 10 for the treatment of psychiatric and neurological syndromes.

- 5 However, these disclosures do not pertain to the compounds of the invention, which are structurally unrelated to any of the known PDE10 inhibitors (Kehler, J. *et al. Expert Opin. Ther. Patents* **2007**, 17, 147-158), and which have now been found by the inventors to be highly active and selective PDE10A enzyme inhibitors.
- 10 The compounds 2-(5-Phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-benzoimidazole (CAS Registry no. 348125-42-8) and 2-(5-Phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-1H-benzoimidazole (CAS Registry no. 296791-07-6) appear in the chemical libraries of Scientific Exchange, Inc. and Zelinsky Institute of Organic Chemistry, respectively, but no pharmacological data appear to have been published. The compounds are both
- 15 disclaimed from the scope of the present invention.

The compounds of the invention may offer alternatives to current marketed treatments for neurodegenerative and/or psychiatric disorders, which are not efficacious in all patients. Hence, there remains a need for alternative methods of treatment.

20

Summary of the Invention

The objective of the present invention is to provide compounds that are selective PDE10A enzyme inhibitors.

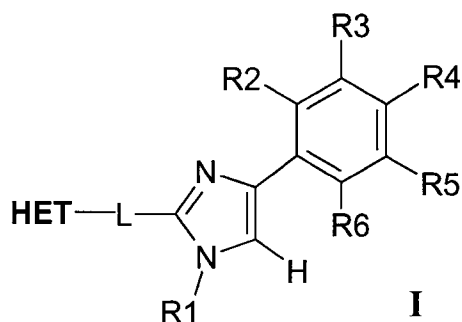
25

A further objective of the present invention is to provide compounds which have such activity, and which have improved solubility, metabolic stability and/or bioavailability compared to prior art compounds.

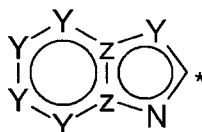
- 30 Another objective of the invention is to provide an effective treatment, in particular long-term treatment, of a human patient, without causing the side effects typically associated with current therapies for neurological and psychiatric disorders.

Further objectives of the invention will become apparent upon reading the present specification.

Accordingly, in one aspect the present invention relates to compounds of formula I:



wherein **HET** is a heteroaromatic group of formula II containing from 2 to 4 nitrogen atoms:



wherein Y can be N or CH, Z can be N or C, and wherein **HET** may optionally be substituted with up to three substituents R7, R8 and R9 individually selected from H; C₁-C₆ alkyl such as Me; halogen such as chlorine and bromine; cyano; halo(C₁-C₆)alkyl such as trifluoromethyl; aryl such as phenyl; alkoxy, preferably C₁-C₆ alkoxy, such as methoxy, dimethoxy, ethoxy, methoxy-ethoxy and ethoxy-methoxy, and C₁-C₆ hydroxyalkyl such as CH₂CH₂OH, and wherein * denotes the attachment point,

-L- is a linker selected from -S-CH₂-, -CH₂-S-, -CH₂-CH₂- or -CH=CH-,

R₁ is selected from H; C₁-C₆ alkyl such as methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, isobutyl; C₁-C₆ alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl such as cyclopropylmethyl; C₁-C₆ hydroxyalkyl such as hydroxyethyl; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; C₁-C₆ arylalkyl such as benzyl and 4-chlorobenzyl; and C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl such as tetrahydropyran-4-yl-methyl and 2-morpholin-4-yl-ethyl;

22

R2-R6 are each selected independently from H; C₁-C₆ alkoxy such as methoxy; and halogen such as chlorine or fluorine;

5 and tautomers and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, and polymorphic forms thereof, with the proviso that the compound is not 2-(5-Phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-benzoimidazole or 2-(5-Phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-1H-benzoimidazole

10 In a particular embodiment, the invention relates to a compound of formula I in the form of a single tautomer or a polymorph.

In separate embodiments of the invention, the compound of formula I is selected among the specific compounds disclosed in the Experimental Section herein.

15 The invention further provides a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for use as a medicament.

20 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

25 The invention further provides the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a neurodegenerative or psychiatric disorder.

30 Furthermore, in yet another aspect, the present invention provides a method of treating a subject suffering from a neurodegenerative disorder, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. In a still further aspect, the present invention provides a method of treating a subject suffering from a psychiatric disorder, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. In another embodiment, the present invention provides a method of treating a subject suffering from a drug addiction, such as an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction.

23

Detailed Description of the Invention

Definition of Substituents

As used in the context of the present invention, the terms "halo" and "halogen" are used interchangeably and refer to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term "C₁-C₆ alkyl" refers to a straight-chain or branched saturated hydrocarbon having from one to six carbon atoms, inclusive. Examples of such groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-butyl, and n-hexyl. The expression "C₁-C₆ hydroxyalkyl" refers to a C₁-C₆ alkyl group as defined above which is substituted with one hydroxy group. The term "halo(C₁-C₆)alkyl" refers to a C₁-C₆ alkyl group as defined above which is substituted with up to three halogen atoms, such as trifluoromethyl.

The expression "C₁-C₆ alkoxy" refers to a straight-chain or branched saturated alkoxy group having from one to six carbon atoms, inclusive, with the open valency on the oxygen. Examples of such groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-butoxy, 2-methyl-pentoxy and n-hexyloxy.

The term "C₃-C₈ cycloalkyl" typically refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl. The expression "C₁-C₆ alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl" refers to a C₃-C₈ cycloalkyl as defined above which is substituted with a straight-chain or branched C₁-C₆ alkyl. Examples of such groups include, but are not limited to, cyclopropylmethyl.

The term "heterocycloalkyl" refers to a four to eight membered ring containing carbon atoms and up to three N, O or S atoms, provided that the four to eight membered ring does not contain adjacent O or adjacent S atoms. The open valency is on either the heteroatom or carbon atom. Examples of such groups include, but are not limited to, azetidiny, oxetanyl, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny and [1,4]diazepany. The term "hydroxyheterocycloalkyl" refers to a heterocycloalkyl as defined above which is substituted with one hydroxy group. The term "C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl" refers to a heterocycloalkyl as defined above which is substituted with a C₁-C₆ alkyl group.

Examples of such groups include, but are not limited to, tetrahydropyran-4-yl-methyl and 2-morpholin-4-yl-ethyl.

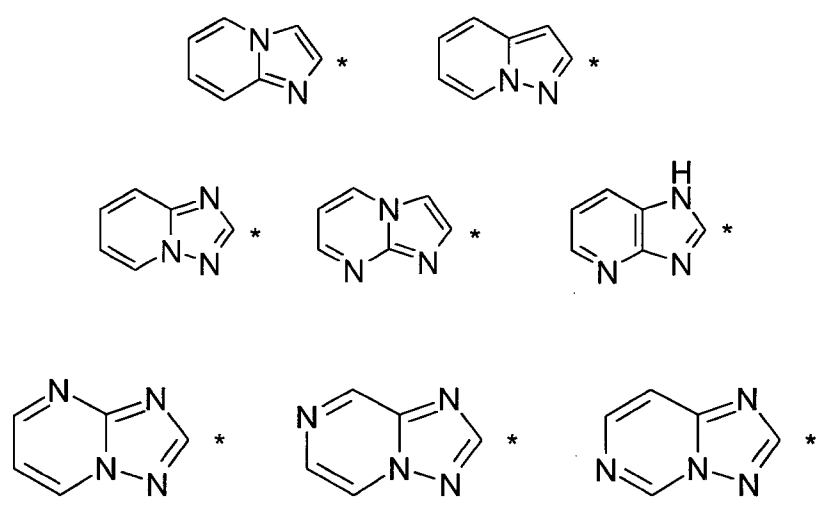
The term "aryl" refers to a phenyl ring, optionally substituted with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy or halo(C₁-C₆)alkyl as defined above. Examples of such groups include, but are not limited to, phenyl and 4-chlorophenyl.

The term "C₁-C₆arylalkyl" refers to an aryl as defined above which is substituted with a straight-chain or branched C₁-C₆ alkyl. Examples of such groups include, but are not limited to, benzyl and 4-chlorobenzyl.

Additionally, the present invention further provides certain embodiments of the invention, which are described below.

In one embodiment of the invention, **HET** is a heteroaromatic group of formula II containing 2 nitrogen atoms. In another embodiment of the invention, **HET** is a heteroaromatic group of formula II containing 3 nitrogen atoms. In yet another embodiment of the invention, **HET** is a heteroaromatic group of formula II containing 4 nitrogen atoms.

HET is preferably chosen among the following heteroaromatic groups, wherein "*" denotes the attachment point:



25

In a further embodiment, the heteroaromatic group **HET** is substituted with one substituent R7 selected from H; C₁-C₆ alkyl such as methyl; halogen such as chlorine or bromine; cyano; halo(C₁-C₆)alkyl such as trifluoromethyl; aryl such as phenyl; and C₁-C₆ hydroxyalkyl such as CH₂CH₂OH. In another embodiment, **HET** is substituted with
5 two substituents R7 and R8 individually selected from H; C₁-C₆ alkyl such as methyl; halogen such as chlorine or bromine; cyano; halo(C₁-C₆)alkyl such as trifluoromethyl; aryl such as phenyl; and C₁-C₆ hydroxyalkyl such as CH₂CH₂OH. In a further embodiment, **HET** is substituted with three substituents R7, R8 and R9 individually selected from H; C₁-C₆ alkyl such as methyl; halogen such as chlorine or bromine;
10 cyano; halo(C₁-C₆)alkyl such as trifluoromethyl; aryl such as phenyl; and C₁-C₆ hydroxyalkyl such as CH₂CH₂OH.

In a specific embodiment, R₇, R₈ and R₉ are all hydrogen. In a different embodiment, at least one of R₇, R₈ and R₉ is C₁-C₆ alkyl such as methyl. In a further embodiment, at
15 least one of R₇, R₈ and R₉ is halogen such as chlorine or bromine.

Specific embodiments of the compound for which the **HET** radical is derived are given below.

20 In a specific embodiment, **HET** is imidazo[1,2-a]pyrimidine. In a second specific embodiment, **HET** is [1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine. In a third specific embodiment, **HET** is imidazo[1,2-a]pyridine. In a fourth specific embodiment, **HET** is imidazo [4,5-b]pyrimidine. In a fifth specific embodiment, **HET** is pyrazolo[1,5-a] pyridine. In a sixth specific embodiment, **HET** is [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidine. In a seventh specific
25 embodiment, **HET** is [1,2,4]Triazolo[1,5-c]pyrimidine. In an eight specific embodiment, **HET** is [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrazine.

In another specific embodiment, **HET** is [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine. In another specific embodiment, **HET** is [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile. In another
30 specific embodiment, **HET** is 1-methyl-1H-benzoimidazole. In another specific embodiment, **HET** is 1-phenyl-1H-benzoimidazole. In another specific embodiment, **HET** is 2-(6-chloro-benzoimidazol-1-yl)-ethanol. In another specific embodiment, **HET** is 5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 5,7-

26

dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 5-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 5-methyl-imidazo [1,2-a]pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 5-trifluoromethyl-imidazo [1,2-a]pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 6-Bromo-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 6-bromo-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 6-chloro-8-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. In another specific embodiment, **HET** is 8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine. In another specific embodiment, **HET** is imidazo[1,2-a] pyridine-7-carbonitrile. In another specific embodiment, **HET** is 5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine.

Typically, **HET** is 5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine or [1,2,4]Triazolo[1,5-c]pyrimidine or [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrazine.

In another embodiment of the invention, -L- is -S-CH₂-. In a further embodiment, -L- is -CH₂-S-. In yet another embodiment, -L- is -CH₂-CH₂-. In a still further embodiment, -L- is -CH=CH-.

In a further embodiment of the invention, R₁ is H. In another embodiment, R₁ is C₁-C₆ straight or branched chain alkyl. In another embodiment, R₁ is C₁-C₆ hydroxyalkyl. In another embodiment, R₁ is C₁-C₆ alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl. In a further embodiment, R₁ is C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl. In another embodiment, R₁ is C₁-C₆ arylalkyl. In a further embodiment, R₁ is CH₂CN. In a still further embodiment, R₁ is CH₂C(O)NH₂.

In a specific embodiment, R₁ is methyl. In another specific embodiment, R₁ is ethyl. In another specific embodiment, R₁ is 1-propyl. In another specific embodiment, R₁ is 2-propyl. In another specific embodiment, R₁ is isobutyl. In another specific embodiment, R₁ is hydroxyethyl. In another specific embodiment, R₁ is cyclopropylmethyl. In another specific embodiment, R₁ is tetrahydropyran-4-yl-methyl. In another specific embodiment, R₁ is 2-morpholin-4-yl-ethyl. In another specific embodiment, R₁ is benzyl. In another specific embodiment, R₁ is 4-chlorobenzyl. In another specific embodiment, R₁ is CH₂CN. In another specific embodiment, R₁ is CH₂C(O)NH₂.

In one embodiment of the invention, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are all hydrogen. In another embodiment, at least one of R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 is C_1 - C_6 alkoxy such as methoxy. In a further embodiment of the invention, at least one of R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 is halogen such as chlorine or fluorine.

5

In one embodiment of the invention, R_2 is hydrogen. In another embodiment, R_2 is C_1 - C_6 alkoxy such as methoxy. In a further embodiment, R_2 is halogen such as chlorine or fluorine.

10 In one embodiment of the invention, R_3 is hydrogen. In another embodiment, R_3 is C_1 - C_6 alkoxy such as methoxy. In a further embodiment, R_3 is halogen such as chlorine or fluorine.

15 In one embodiment of the invention, R_4 is hydrogen. In another embodiment, R_4 is C_1 - C_6 alkoxy such as methoxy. In a further embodiment, R_4 is halogen such as chlorine or fluorine.

20 In one embodiment of the invention, R_5 is hydrogen. In another embodiment, R_5 is C_1 - C_6 alkoxy such as methoxy. In a further embodiment, R_5 is halogen such as chlorine or fluorine.

25 In one embodiment of the invention, R_6 is hydrogen. In another embodiment, R_6 is C_1 - C_6 alkoxy such as methoxy. In a further embodiment, R_6 is halogen such as chlorine or fluorine.

It should be understood that the various aspects, embodiments, implementations and features of the invention mentioned herein may be claimed separately, or in any combination, as illustrated by the following non-limiting examples:

30 In a specific embodiment, **HET** is 5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine; -L- is -S-CH₂- or -CH₂-S-; R_1 is selected from hydrogen, methyl, 1-propyl, isobutyl, cyclopropyl-methyl, benzyl and 2-morpholin-4-yl-ethyl; and R_2 – R_6 are all hydrogen.

In another specific embodiment, **HET** is selected from 5,7-dimethyl-imidazo [1,2-a]pyrimidine, 5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, 5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, 5-trifluoromethyl-imidazo [1,2-a]pyridine, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and 6-chloro-8-methyl-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine; -L- is selected from -S-CH2-, -CH2-S- and -CH2CH2-; R₁ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, 2-propyl, CH₂CN and tetrahydropyran-4-yl-methyl; and R₂ – R₆ are all hydrogen.

In separate embodiments of the invention, the compound of formula I is selected among the following specific compounds, in the form of the free base, one or more tautomers thereof or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. Table 1 lists compounds of the invention and the corresponding IC₅₀ values determined as described in the section “PDE10A inhibition assay”. Each of the compounds constitutes an individual embodiment, of the present invention:

Table 1: Compounds of the invention and IC₅₀ values

Compound	IC50 (nM)
5,7-Dimethyl-2-[1-(3-methyl-butyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine	5.4
5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine	9.1
2-(1-Cyclopropylmethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	12
5,7-dimethyl-2-((1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylthio)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidine	20
5,7-Dimethyl-2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine	22
5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	26
2-(1-Cyclopropylmethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	34
2-(1-Benzyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	48
[2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetonitrile	52
5,7-Dimethyl-2-[4-phenyl-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine	59
5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	61
5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	64
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5-	66

trifluoromethyl-imidazo[1,2-a]pyridine	
2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	68
5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine	68
[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetonitrile	69
2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	70
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	75
2-(1-Benzyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	84
2-(4-Phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	87
6-Chloro-8-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	91
trans-5,7-Dimethyl-2-[(E)-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine	92
2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	92
2-[4-(3-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	100
2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	100
2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-ylamine	110
5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine	140
2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	170
7-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	170
2-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	180
2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	180
2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetamide	210
2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	210
5-Chloro-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine	220
8-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine	230
2-[4-(2-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	240
2-[4-(2-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	250

30

2-[2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetamide	250
2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	260
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1-phenyl-1H-benzoimidazole	330
2-[4-(2-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	330
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-7-carbonitrile	360
2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	380
2-[1-(4-Chloro-benzyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	410
6-Bromo-5,7-dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	420
2-[4-(3-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	430
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine	430
5-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine	480
2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	570
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-1-phenyl-1H-benzoimidazole	580
2-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	810
2-(6-Chloro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-ylamine	830
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine	840
6-Chloro-8-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine	890
2-[4-(4-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	1100
6-Bromo-7-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	1200
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	1500
2-[2-(1-Amino-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-6-chloro-benzoimidazol-1-yl]-ethanol	1500
2-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-ylamine	1500
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine	1500

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile	1600
2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	1600
1-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-benzoimidazole	1800
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine	2900
8-Methyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine	370
2-[1-(4-Chloro-benzyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	470
4-(2-(2-((8-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine	17
8-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	12
8-Methyl-2-{2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	8.1
5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	14
5-Methyl-2-{2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	8.1
4-(2-(2-((5-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine	33
5,7-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	17
4-(2-(2-(2-(5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine	6
6,8-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	19
5,7-dimethyl-2-(2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	15
5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	12
2-(2-(1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	36
5,7-dimethyl-2-(2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	26
5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	5.3
5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	24
5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	0.32

5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	25
5-Methyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	2.8
2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	4.2
5,7-Dimethyl-2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	5
5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	6.9
2-[2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	1.6
2-[2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	23
1-Methyl-3-(2-{2-[2-(5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-imidazolidin-2-one	2.8
5-Methyl-2-{2-[4-phenyl-1-(3-piperidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	25
Diisopropyl-(2-{2-[2-(5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-amine	7.3
8-Methoxy-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	40
1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-ethyl}-3-methyl-imidazolidin-2-one	25
5,6,7-Trimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	15
5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	2.8
5-Methyl-2-{2-[4-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	1.3
2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	80
5-Ethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	7.5
5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	120
5,7-Dimethyl-2-{2-[4-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	2.7
2-[2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	1.3
2-[2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	3.4
1-(2-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-3-methyl-imidazolidin-2-one	4.4
(2-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-diisopropyl-amine	8.7

83

5,7-Dimethyl-2-[2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	1.4
5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	0.69
1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol	13
(S)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol	5.5
8-methoxy-5-methyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	2.5
(R)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol	11
8-fluoro-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	120
1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-2-methyl-propan-2-ol	29
8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine	1.1
5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-propyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	3.6
5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine	1.8
7-Methoxy-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine	160
7-Isopropyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	4.8
2-[2-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	79
7-Methoxy-5,8-dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine	29
5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine	7.2
2-[2-[4-(2-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	32
{5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}-methanol	15
8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	0.93
5,8-Dimethoxy-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	33

In a particular embodiment of the present invention the compounds of the present invention have an IC₅₀ value of less than 50 nM, such as in the range of 0.2 – 20 nM, particularly in the range of 0.2 – 10 nM, such as in the range of 0.2 – 5 nM or in the range of 0.2 – 1 nM.

5

Selected compounds have been tested for their ability to reverse phencyclidine (PCP) induced hyperactivity. The reversal of the PCP effect is measured as described in the section "Phencyclidine (PCP) induced hyperactivity".

5 Results of the experiments showed that the tested compounds of the invention are in vivo active compounds that reverse the PCP induced hyperactivity to the % shown in the table.

Table 2: Reversal of PCP induced hyperactivity

10

Compound	% reversal of PCP induced hyperactivity
8-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	69
5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	66
5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	84
5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	38
5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	67
5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	17
Diisopropyl-(2-{2-[2-(5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-amine	27
8-Methoxy-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	26
5,6,7-Trimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	14
2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	36
(2-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-diisopropyl-amine	14
5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	3
1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol	15
8-methoxy-5-methyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	57
1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-2-methyl-propan-2-ol	33

8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine	85
5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine	99
7-Isopropyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	30
7-Methoxy-5,8-dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine	41
5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine	96
8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine	31

Pharmaceutically Acceptable Salts

- 5 The present invention also comprises salts of the compounds, typically, pharmaceutically acceptable salts. Such salts include pharmaceutically acceptable acid addition salts. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids.
- 10 Representative examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like. Representative examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane
- 15 sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline and the like. Further examples of pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid addition
- 20 salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, the contents of which are hereby incorporated by reference.

Furthermore, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and

25 the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

36

Pharmaceutical compositions

The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of one of the specific compounds disclosed in the Experimental Section herein and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) routes. It will be appreciated that the route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the active ingredient.

Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, the compositions may be prepared with coatings such as enteric coatings or they may be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art. Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as

sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Other suitable administration forms include, but are not limited to, suppositories, sprays, ointments, creams, gels, inhalants, dermal patches and implants.

- 5 Typical oral dosages range from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day. Typical oral dosages also range from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day. Typical oral dosages further range from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day. Oral dosages are usually administered in one or more dosages, typically, one to three dosages per day. The exact dosage will depend upon the
- 10 frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

- The formulations may also be presented in a unit dosage form by methods known to
- 15 those skilled in the art. For illustrative purposes, a typical unit dosage form for oral administration may contain from about 0.01 to about 1000 mg, from about 0.05 to about 500 mg, or from about 0.5 mg to about 200 mg.

- For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar
- 20 administration, typical doses are in the order of half the dose employed for oral administration.

- The present invention also provides a process for making a pharmaceutical composition comprising admixing a therapeutically effective amount of a compound of
- 25 formula I and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent. In an embodiment, of the present invention, the compound utilized in the aforementioned process is one of the specific compounds disclosed in the Experimental Section herein.

- The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a
- 30 pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is an acid addition salt of a compound having the utility of a free base. When a compound of formula I contains a free base such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of a free base of formula I with a molar equivalent of a pharmaceutically

acceptable acid. Representative examples of suitable organic and inorganic acids are described above.

For parenteral administration, solutions of the compounds of formula I in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The compounds of formula I may be readily incorporated into known sterile aqueous media using standard techniques known to those skilled in the art.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. Examples of solid carriers include lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers include, but are not limited to, syrup, peanut oil, olive oil, phospholipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water. Similarly, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The pharmaceutical compositions formed by combining the compounds of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and optionally a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form or it may be in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier will vary widely but will range from about 25 mg to about 1 g per dosage unit. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatin capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

The pharmaceutical compositions of the invention may be prepared by conventional methods in the art. For example, tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine prepare tablets. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatin, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colorings, flavorings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

Treatment of Disorders

As mentioned above, the compounds of formula I are PDE10A enzyme inhibitors and as such are useful to treat associated neurological and psychiatric disorders.

The invention thus provides a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, as well as a pharmaceutical composition containing such a compound, for use in the treatment of a neurodegenerative disorder, psychiatric disorder or drug addiction in mammals including humans; wherein the neurodegenerative disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related cognitive decline; and wherein the psychiatric disorder is selected from the group consisting of

40

schizophrenia, for example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type; and wherein the drug addiction is an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction.

The compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof may be used in combination with one or more other drugs in the treatment of diseases or conditions for which the compounds of the present invention have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Additionally, the compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs that treat, prevent, control, ameliorate, or reduce the risk of side effects or toxicity of the compounds of the present invention. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefore, contemporaneously or sequentially with the compounds of the present invention. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to the compounds of the present invention. The combinations may be administered as part of a unit dosage form combination product, or as a kit or treatment protocol wherein one or more additional drugs are administered in separate dosage forms as part of a treatment regimen.

The present invention provides a method of treating a mammal, including a human, suffering from a neurodegenerative disorder selected from a cognition disorder or movement disorder, which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

This invention further provides a method of treating a neurodegenerative disorder or condition in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE10.

This invention also provides a method of treating a subject suffering from a psychiatric disorder, which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. Examples of psychiatric disorders that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, schizophrenia, for example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type; and the anxiety disorder is selected from panic disorder; agoraphobia; a specific phobia; social phobia; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; acute stress disorder; and generalized anxiety disorder.

It has been found that the compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof may advantageously be administered in combination with at least one neuroleptic agent (which may be a typical or an atypical antipsychotic agent) to provide improved treatment of psychiatric disorders such as schizophrenia. The combinations, uses and methods of treatment of the invention may also provide advantages in treatment of patients who fail to respond adequately or who are resistant to other known treatments.

The present invention thus provides a method of treating a mammal suffering from a psychiatric disorder, such as schizophrenia, which method comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, either alone or as combination therapy together with at least one neuroleptic agent.

The term "neuroleptic agent" as used herein refers to drugs, which have the effect on cognition and behaviour of antipsychotic agent drugs that reduce confusion, delusions, hallucinations, and psychomotor agitation in patients with psychoses. Also known as major tranquilizers and antipsychotic drugs, neuroleptic agents include, but are not limited to: typical antipsychotic drugs, including phenothiazines, further divided into the aliphatics, piperidines, and piperazines, thioxanthenes (e.g., cisordinol),

42

butyrophenones (e.g., haloperidol), dibenzoxazepines (e.g., loxapine), dihydroindolones (e.g., molindone), diphenylbutylpiperidines (e.g., pimozide), and atypical antipsychotic drugs, including benzisoxazoles (e.g., risperidone), sertindole, olanzapine, quetiapine, osanetant and ziprasidone.

5

Particularly preferred neuroleptic agents for use in the invention are sertindole, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone and osanetant.

- 10 The present invention further provides a method of treating a subject suffering from a cognition disorder, which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. Examples of cognition disorders that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-
- 15 related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related
- 20 cognitive decline.

- This invention also provides a method of treating a movement disorder, which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. Examples of movement disorders that can be treated
- 25 according to the present invention include, but are not limited to, Huntington's disease and dyskinesia associated with dopamine agonist therapy. This invention further provides a method of treating a movement disorder selected from Parkinson's disease and restless leg syndrome, which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

30

This invention also provides a method of treating a mood disorder, which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. Examples of mood disorders and mood episodes that can be

5 treated according to the present invention include, but are not limited to, major depressive episode of the mild, moderate or severe type, a manic or mixed mood episode, a hypomanic mood episode; a depressive episode with a typical features; a depressive episode with melancholic features; a depressive episode with catatonic features; a mood episode with postpartum onset; post-stroke depression; major depressive disorder; dysthymic disorder; minor depressive disorder; premenstrual dysphoric disorder; post-psychotic depressive disorder of schizophrenia; a major depressive disorder superimposed on a psychotic disorder such as delusional disorder or schizophrenia; a bipolar disorder, for example bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder. It is understood that a mood disorder is a psychiatric disorder.

15 This invention further provides a method of treating a drug addiction, for example an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction, in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating drug addiction.

20 This invention also provides a method of treating a drug addiction, for example an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction, in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE10.

25 The term "drug addiction", as used herein, means an abnormal desire for a drug and is generally characterized by motivational disturbances such a compulsion to take the desired drug and episodes of intense drug craving.

30 Drug addiction is widely considered a pathological state. The disorder of addiction involves the progression of acute drug use to the development of drug-seeking behavior, the vulnerability to relapse, and the decreased, slowed ability to respond to naturally rewarding stimuli. For example, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) has categorized three stages of addiction: preoccupation/anticipation, binge/intoxication, and withdrawal/negative affect. These stages are characterized, respectively, everywhere by constant cravings and

44

preoccupation with obtaining the substance; using more of the substance than necessary to experience the intoxicating effects; and experiencing tolerance, withdrawal symptoms, and decreased motivation for normal life activities.

- 5 This invention further provides a method of treating a disorder comprising as a symptom a deficiency in attention and/or cognition in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder.
- 10 Other disorders that can be treated according to the present invention are obsessive/compulsive disorders, Tourette's syndrome and other tic disorders.

As used herein, and unless otherwise indicated, a "neurodegenerative disorder or condition" refers to a disorder or condition that is caused by the dysfunction and/or death of neurons in the central nervous system. The treatment of these disorders and conditions can be facilitated by administration of an agent which prevents the dysfunction or death of neurons at risk in these disorders or conditions and/or enhances the function of damaged or healthy neurons in such a way as to compensate for the loss of function caused by the dysfunction or death of at-risk neurons. The term "neurotrophic agent" as used herein refers to a substance or agent that has some or all of these properties.

Examples of neurodegenerative disorders and conditions that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, Parkinson's disease; Huntington's disease; dementia, for example Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS-related dementia, and Fronto temporal Dementia; neurodegeneration associated with cerebral trauma; neurodegeneration associated with stroke, neurodegeneration associated with cerebral infarct; hypoglycemia-induced neurodegeneration; neurodegeneration associated with epileptic seizure; neurodegeneration associated with neurotoxin poisoning; and multi-system atrophy.

45

In one embodiment of the present invention, the neurodegenerative disorder or condition involves neurodegeneration of striatal medium spiny neurons in a mammal, including a human.

- 5 In a further embodiment of the present invention, the neurodegenerative disorder or condition is Huntington's disease.

- 10 In another embodiment, the invention provides a method of treating a subject to reduce body fat or body weight, or to treat non-insuline demanding diabetes mellitus (NIDDM), metabolic syndrome, or glucose intolerance, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I. In preferred embodiments, the subject is human, the subject is overweight or obese and the antagonist is administered orally. In another preferred embodiment, the method further comprising administering a second therapeutic agent to the subject, preferably an anti-
15 obesity agent, e.g., rimonabant, orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, pseudoephedrine, or peptide YY3-36, or analogs thereof.

- 20 The term "metabolic syndrome" as used herein refers to a constellation of conditions that place people at high risk for coronary artery disease. These conditions include type 2 diabetes, obesity, high blood pressure, and a poor lipid profile with elevated LDL ("bad") cholesterol, low HDL ("good") cholesterol, and elevated triglycerides. All of these conditions are associated with high blood insulin levels. The fundamental defect in the metabolic syndrome is insulin resistance in both adipose tissue and muscle.

- 25 All references, including publications, patent applications and patents, cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety and to the same extent as if each reference were individually and specifically indicated to be incorporated by reference and were set forth in its entirety (to the maximum extent permitted by law).

- 30 Headings and sub-headings are used herein for convenience only, and should not be construed as limiting the invention in any way.

The use of any and all examples, or exemplary language (including "for instance", "for example", "e.g.", and "as such") in the present specification is intended merely to better illuminate the invention, and does not pose a limitation on the scope of invention unless otherwise indicated.

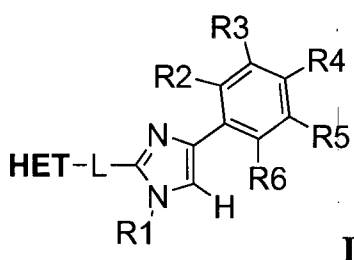
5

The citation and incorporation of patent documents herein is done for convenience only, and does not reflect any view of the validity, patentability and/or enforceability of such patent documents.

- 10 The present invention includes all modifications and equivalents of the subject-matter recited in the claims appended hereto, as permitted by applicable law.

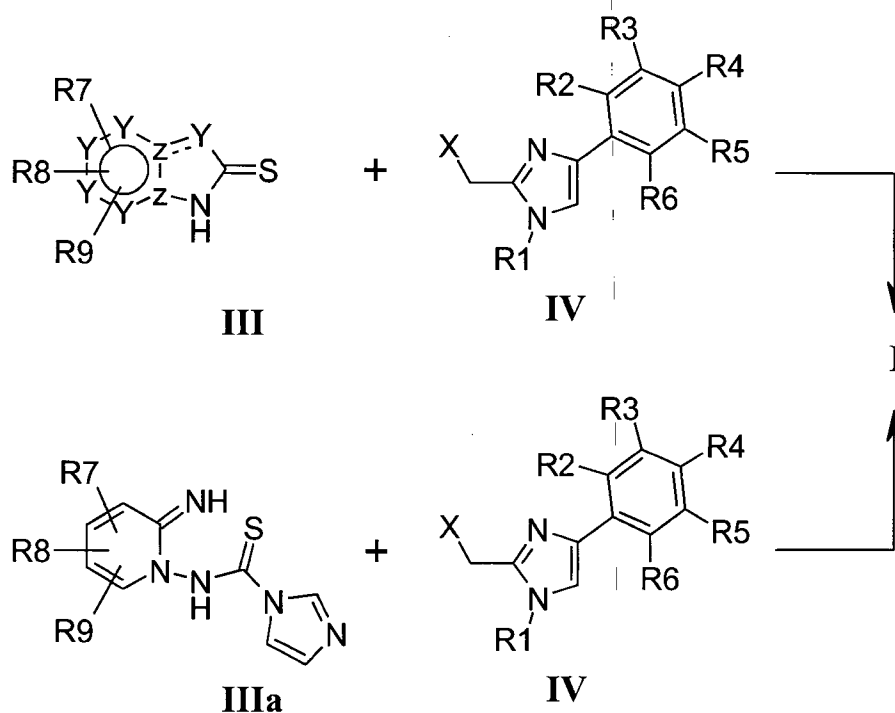
Experimental Section

15 Preparation of the compounds of the invention



- 20 Compounds of the general formula **I** of the invention may be prepared as described in the following reaction schemes. Unless otherwise indicated, in the reaction schemes and discussion that follow, **HET**, R_1 - R_9 , $-L-$, Z and Y are as defined above.

- 25 Compounds of formula **I**, wherein $-L-$ is $-S-CH_2-$, can be prepared by the coupling of a nucleophile of formula **III** or **IIIa** with an electrophile of formula **IV**, where X is a leaving group, e.g. Cl, Br, I, methanesulfonyl, 4-toluenesulfonyl, as shown in scheme 1. In the reaction between **IIIa** and **IV**, alkylation of the sulfur atom of **IIIa** with **IV** and ring closure to form the triazole ring both take place under the same reaction conditions in a one-pot procedure.



Scheme 1.

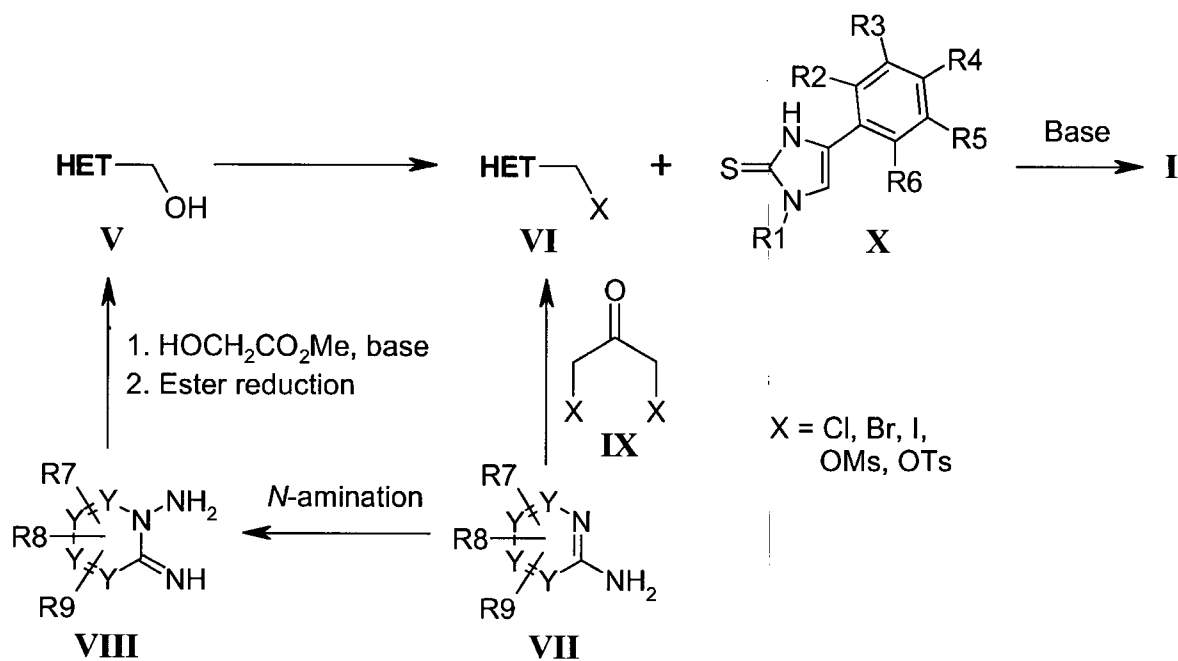
This reaction is typically carried out in a solvent such as 1-propanol, toluene, DMF, or acetonitrile, optionally in the presence of a carbonate base such as potassium carbonate or a tertiary amine base such as triethylamine or diisopropylethylamine (DIPEA), at a temperature ranging from about 0° C to about 200° C, optionally under pressure in a closed vessel. Other suitable solvents include benzene, chloroform, dioxane, ethyl acetate, 2-propanol and xylene. Alternatively, solvent mixtures such as toluene/2-propanol can be used.

Compounds of formula **III** are either commercially available or can be prepared as described in the literature, see for example Brown *et al. Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 397-404; Yutilov *et al. Khim. Geter. Soedin.* **1988**, 799-804; Wilde *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 167-172; Kidwai *et al. J. Korean Chem. Soc.* **2005**, 49, 288-291. Compounds of formula **IIIa** can be prepared as described in WO 96/01826 from the corresponding 1,2-diaminopyridines by reaction with thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent, such as chloroform, at a suitable temperature, such as room temperature or +40 °C. The requisite 1,2-diaminopyridines are readily available from the corresponding commercially available 2-aminopyridines by reaction with a suitable *N*-amination reagent, such as *O*-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine, in a suitable solvent,

such as chloroform, at a suitable temperature, such as 0 °C or room temperature, see WO 96/01826.

2-Halomethyl-4-(aryl)-1H-imidazoles of formula **IV** can be prepared by halogenation of the corresponding 2-hydroxymethyl-4-(aryl)-1H-imidazoles using a suitable reagent, e.g. thionyl chloride, phosphorous trichloride, or phosphorous tribromide, optionally using a suitable solvent such as dichloromethane, using methods well known to chemists skilled in the art. The requisite 2-hydroxymethyl-4-(aryl)-1H-imidazoles can be prepared by methods known in the art (see for example Magdolen, P; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 2454 – 2469; Song, Z. *et al. J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1859-1867).

Compounds of formula **I**, wherein -L- is -CH₂-S -, can be prepared by the coupling of a nucleophile of formula **X** with an electrophile of formula **VI** as shown in scheme 2.



Scheme 2.

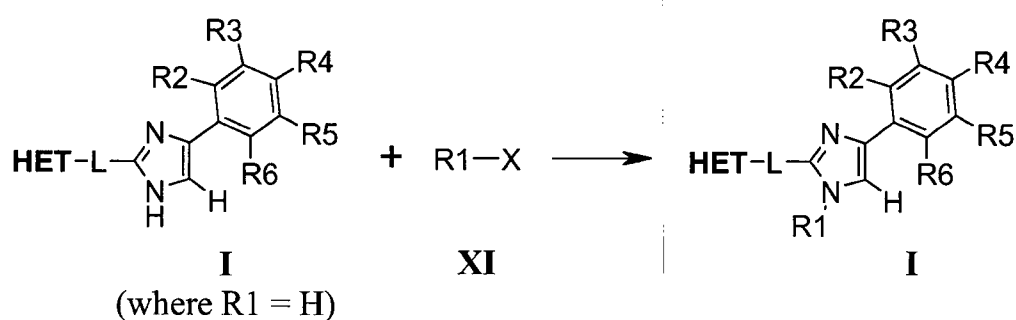
This reaction is typically carried out in a solvent such as 1-propanol, toluene, DMF, or acetonitrile, optionally in the presence of a carbonate base such as potassium carbonate or a tertiary amine base such as triethylamine or diisopropylethylamine (DIPEA), at a temperature ranging from about 0° C to about 200° C, optionally under pressure in a closed vessel. Other suitable solvents include benzene, chloroform,

49

dioxane, ethyl acetate, 2-propanol and xylene. Alternatively, solvent mixtures such as toluene/2-propanol can be used.

- Some electrophiles of formula **VI** are commercially available, and many others are known in the art, see for example JP 59176277. The electrophile **VI**, where X is a leaving group, e.g. Cl, Br, I, methanesulfonyl, 4-toluenesulfonyl, can also be prepared by conversion of the primary alcohol of compounds of formula **V** to said leaving group by methods known to chemists skilled in the art. Said methods can for example be selected from reacting compounds of formula **V** with thionyl chloride, phosphorous trichloride, phosphorous tribromide, methanesulfonyl chloride, or 4-toluenesulfonyl chloride optionally in the presence of a suitable solvent, such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane, and optionally in the presence of a base, such as triethylamine, diisopropylethylamine, or pyridine. Alternatively, electrophiles of formula **VI** can be prepared by reacting commercially available aromatic amines of formula **VII** with 1,3-dihaloacetones of formula **IX**, e.g. 1,3-dichloroacetone, in a suitable solvent, such as 1,2-dimethoxyethane or ethanol, at a suitable temperature, such as room temperature or reflux. Some electrophiles of formula **V** are commercially available, and many others are known in the art, see for example Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4568-4572. Alternatively, alcohols of formula **V** can be prepared by reacting commercially available aromatic amines of formula **VII** with a suitable *N*-amination reagent, such as *O*-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine, in a suitable solvent, such as chloroform, at a suitable temperature, such as 0 °C or room temperature, see WO 96/01826, to yield compounds of formula **VIII**. Said compounds of formula **VIII** can be converted into compounds of formula **V** by reaction with methyl glycolate followed by reduction of the methyl ester to the requisite alcohol using a suitable reducing agent such as lithium aluminium hydride in a suitable solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran using methods known to chemists skilled in the art.
- Compounds of formula **X** are either commercially available or can be prepared as described in the literature, see e.g. Kjellin, G; Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2879-2887; Laufer, S. A. *et al. Synthesis* **2008**, 253-266.

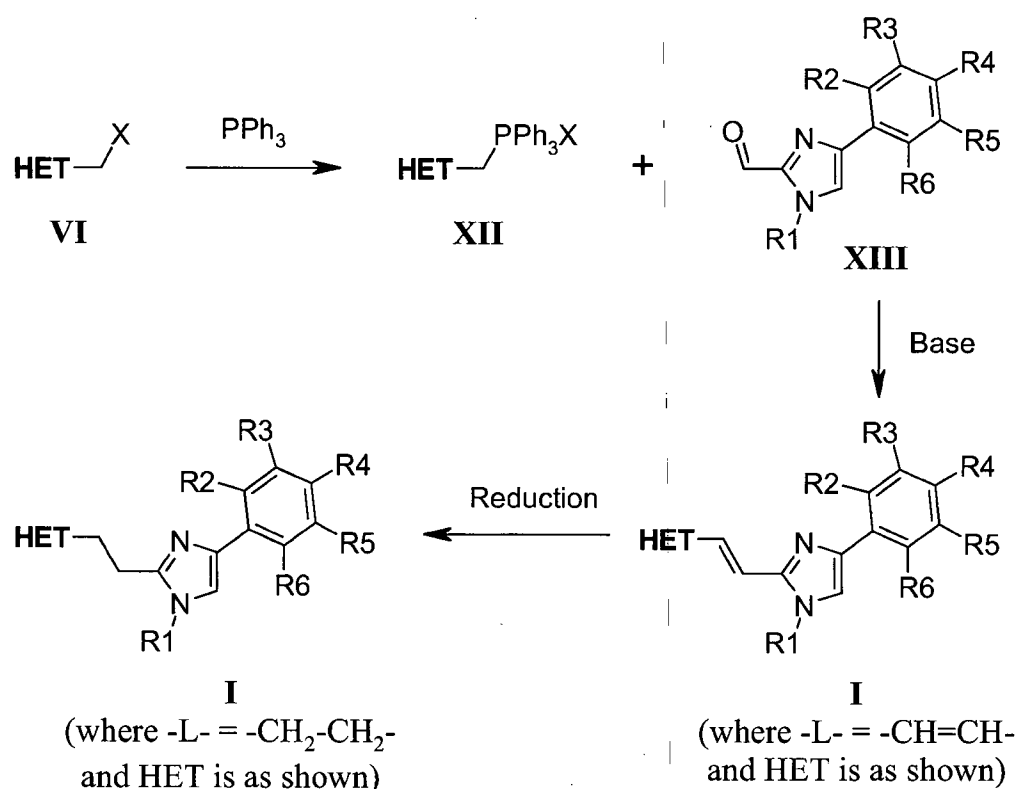
Compounds of formula I, wherein R1 is not hydrogen, can be prepared by the alkylation of a compounds of formula I, wherein R1 is hydrogen, with an alkyl halide of formula XI as shown in scheme 3.



Scheme 3.

This reaction is typically carried out in a suitable solvent, such as dimethylformamide, dimethylacetamide, or acetonitrile, in the presence of a suitable base such as a carbonate base, e.g. potassium carbonate, or a tertiary amine base, e.g. triethylamine or diisopropylethylamine (DIPEA), at a temperature ranging from about 0° C to about 100° C.

Compounds of formula I, wherein -L- is -CH=CH- or -CH₂-CH₂- can be prepared by the reaction sequence shown in scheme 4.



Scheme 4.

Specifically, compounds of formula **I**, wherein -L- is -CH₂-CH₂- can be prepared by reduction of an alkene of formula **I**, wherein -L- is -CH=CH-, by hydrogenation using a transition metal catalyst, such as palladium metal, together with a hydrogen source, such as hydrogen gas, ammonium hydrogen carbonate, or cyclohexadiene. Said alkenes of formula **I**, wherein -L- is -CH=CH- can be prepared by the Wittig reaction between a phosphonium salt of formula **XII** and an aldehyde of formula **XIII** in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, in the presence of a suitable base, such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. Phosphonium salt of formula **XII** are readily available by reaction of compounds of formula **VI** (see scheme 2 above) with triphenylphosphine by methods known to chemists skilled in the art. Aldehydes of formula **XIII** are readily available by oxidation of alcohols of formula **V** (see scheme 2 above) by methods known to chemists skilled in the art, e.g. by reacting alcohols of formula **V** with a suitable oxidizing agent, such as Dess-Martin periodinane, in a suitable solvent, such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane.

The invention disclosed herein is further illustrated by the following non-limiting examples.

S2

General Methods

Analytical LC-MS data were obtained using one of the following methods.

Method A:

- 5 A PE Sciex API 150EX instrument equipped with atmospheric pressure photo ionisation and a Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system was used. Column: 4.6 x 30 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size; Column temperature: 60 °C; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/ acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.035); Method: Linear gradient elution with A:B =
10 90:10 to 0:100 in 2.4 minutes and with a flow rate of 3.3 mL/min.

Method B:

- An Agilent 1100 LCMS system with a G1946C or a G1946A mass detector was used. Column: 2.0 x 50 mm YMC ODS-AQ with 5 μ m particle size; Column temperature: 50
15 °C; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (99.9:0.1) and B = acetonitrile/trifluoroacetic acid (99.95:0.05); Method: Linear gradient elution with A:B = 95:5 to 0:100 in 3.5 minutes and with a flow rate of 0.8 mL/min.

Method C:

- 20 A PE Sciex API 300 instrument equipped with atmospheric pressure photo ionisation and a Waters UPLC system was used. Column: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μ m, 2.1 x 50 mm (Waters); Column temperature: 60 °C; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.035); Method: Linear gradient elution with A:B = 90:10 to 0:100 in 1.0 minutes and with a flow rate of
25 1.2 mL/min.

Method D:

- An Agilent 1100 LCMS system with a G1946C or a G1946A mass detector was used. Column: 2.0 x 50 mm YMC ODS-AQ with 5 μ m particle size; Column temperature: 50
30 °C; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (99.9:0.1) and B = acetonitrile/trifluoroacetic acid (99.95:0.05); Method: Linear gradient elution with A:B = 90:10 to 0:100 in 3.4 minutes and with a flow rate of 0.8 mL/min.

S3

Method E:

A PE Sciex API 150EX instrument equipped with atmospheric pressure photo ionisation and a Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system was used. Column: 4.6 x 30 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size; Column temperature: 60 °C; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (99.95:0.05) and B = methanol/trifluoroacetic acid (99.965:0.035); Method: Linear gradient elution with A:B = 83:17 to 0:100 in 2.4 minutes and with a flow rate of 3.0 mL/min.

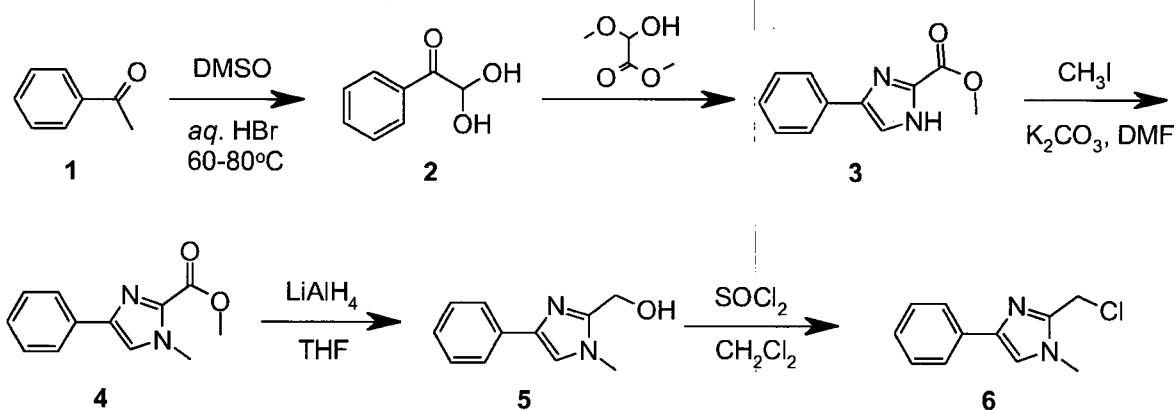
Preparative LC-MS-purification was performed on a PE Sciex API 150EX instrument with atmospheric pressure chemical ionization. Column: 50 X 20 mm YMC ODS-A with 5 μ m particle size; Method: Linear gradient elution with A:B = 80:20 to 0:100 in 7 minutes and with a flow rate of 22.7 mL/minute. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

^1H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance AV500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker Avance DPX250 instrument. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet, br s = broad singlet and br = broad signal.

Abbreviations are in accordance with to the ACS Style Guide: "The ACS Styleguide – A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620

Preparation of intermediates

2-Chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole



An adaptation of the method described by Song *et al.*, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1859 was used. To a round-bottom flask equipped with a nitrogen inlet, a gas outlet to a bleach scrubber and a temperature probe was charged DMSO (113 mL) and acetophenone **1** (10 g, 83.2 mmol). The solution was heated to 60 °C, and aqueous HBr was added slowly via an addition funnel while maintaining the reaction temperature between 60 °C and 68 °C. A nitrogen sweep was employed to remove the dimethyl sulfide as it was formed. Once the HBr addition was complete, the internal temperature was maintained at 65 °C with external heating until the reaction was complete. The reaction was quenched by pouring the reaction mixture into water, extracted by ethyl acetate and afforded 2,2-dihydroxy-1-phenyl-ethanone **2**. The reaction was monitored by TLC.

To a round-bottom flask charged with methyl 2-hydroxy-2-methoxyacetate (2.14 g, 25.9 mmol) and ammonium acetate (4.108 g, 52 mmol) in methanol (30 mL), acetic acid (30 mL) was added dropwise, followed by the addition of a solution of 2,2-dihydroxy-1-phenylethanone **2** (2 g, 13 mmol) in methanol with stirring. After 1.5 hours, the reaction mixture was concentrated in vacuo and was then mixed with 0.5 N hydrochloric acid. The solution was washed with ethyl acetate. The aqueous layer was basified with 5N sodium hydroxide to pH = 9 and extracted with ethyl acetate 3 times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated to dryness to give the compound 4-Phenyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid methyl ester **3**.

SS

To a solution of compound **3** (1.0 g, 5 mmol) in DMF (20 mL) was added iodomethane (4 mL, 7.5 mmol) and K_2CO_3 (1.0 g, 7.5 mmol), and the mixture was stirred at 60°C for 1 hour until TLC (petroleum ether / EtOAc = 5/1) showed that compound **3** was consumed completely. The reaction mixture was diluted with brine (20 mL) and was
5 extracted with ethyl acetate (2 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum to afford compound **4** (0.83 g, 78%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

10 To a solution of compound **4** (0.8 g, 3.7 mmol) in THF (8 mL) was added $LiAlH_4$ (0.21 g, 5.5 mmol) at -5°C under N_2 . The mixture was stirred at -10°C for 2 hours and was quenched by aqueous NH_4Cl solution at 0°C until pH reached 6. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 × 20 mL), and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced
15 pressure to afford compound **5** (0.5 g, 75%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).

To a solution of (1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-methanol **5** (0.2 g, 0.097 mmol)
20 was added $SOCl_2$ (0.14 g, 0.121 mmol), and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was evaporated to afford 2-Chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole **6**, which was used without purification. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

25 The following intermediates were prepared in a similar way:

2-Chloromethyl-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazole

95% yield, ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.36 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.51-7.47
30 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

56

2-Chloromethyl-1-isopropyl-4-phenyl-1H-imidazole

100% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.54 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.52-7.29 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.84-4.75 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

5 2-chloromethyl-4-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-imidazole

80% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06-8.02 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

2-chloromethyl-4-(3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-imidazole

10 89% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{Methanol}-d_4$): δ 8.07 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

2-chloromethyl-4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-imidazole

15 74% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.19 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

2-chloromethyl-4-(2-chlorophenyl)-1-methyl-1H-imidazole

74% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

20

2-chloromethyl-4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-1H-imidazole

99% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.30 (s, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

25 2-chloromethyl-4-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-imidazole

80% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{Methanol}-d_4$): δ 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

2-chloromethyl-4-(2-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazole

30 93% yield, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

2-chloromethyl-4-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazole

90% yield, ^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4): δ 8.05 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

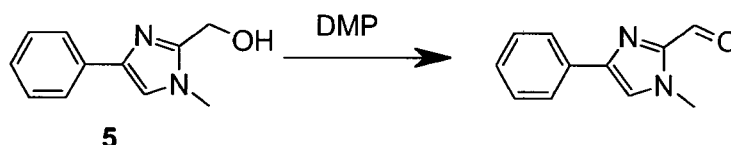
5 2-chloromethyl-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazole

97% yield, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

2-Chloromethyl-4-phenyl-1H-imidazole (by omission of the methylation step)

10 81% yield, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 5.12 (s, 2H).

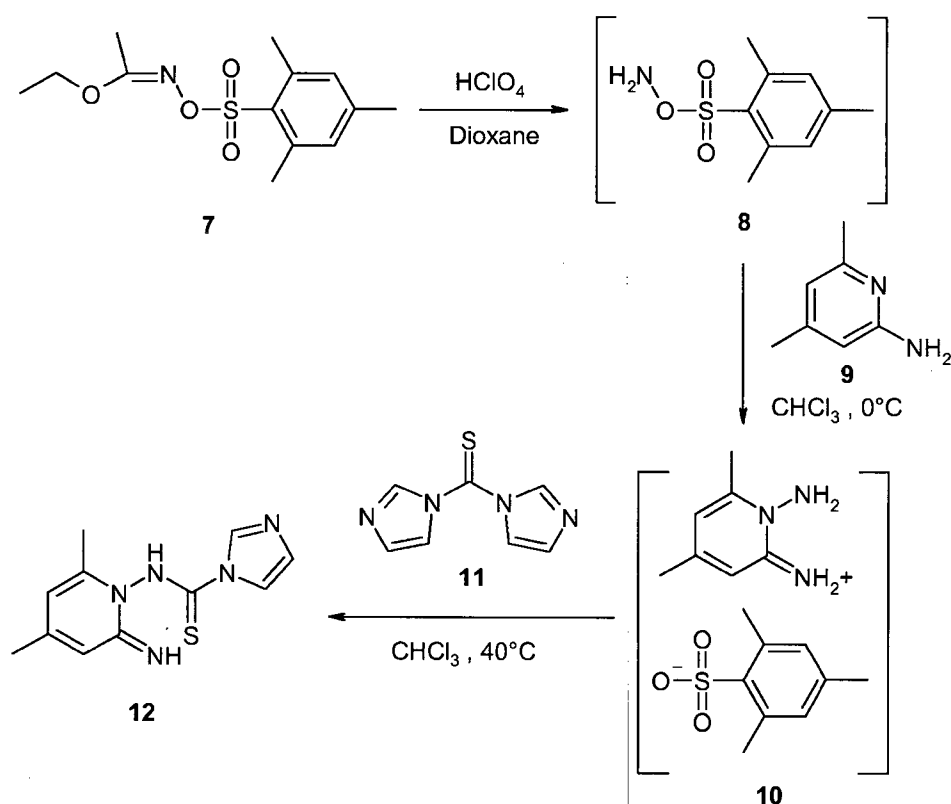
1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde



15 To a solution of (1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-methanol **5** (50.0 mg, 0.266 mmol) in 1,2-dichloroethane (4.0 mL) under Ar was added Dess-Martin periodinane (124 mg, 0.292 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Saturated NaHCO_3 solution was added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with 1,2-dichloroethane. The combined organic layers

20 were dried over Na_2SO_4 , volatiles were evaporated and the residue was purified by silica gel chromatography on a FlashMaster system (gradient elution; 0-100 % ethylacetate in heptane) to afford the title compound as a white solid (39.1 mg, 79%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

Imidazole-1-carbothioic acid (2-imino-4,6-dimethyl-2H-pyridin-1-yl)-amide



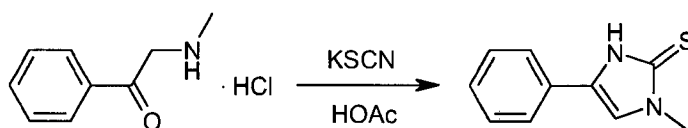
- 5 An adaptation of the method described in WO 96/01826 was used. To a solution of ethyl O-mesitylsulfonylacetohydroxamate **7** (1.7 g, 6.0 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) cooled in an ice bath (freezes at 8-9 °C) was added 70% perchloric acid (7.5 mL) dropwise over 15 minutes, maintaining internal temperature below 15 °C. The mixture was then diluted with ice water (100 mL) to precipitate the product O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine **8** which was filtered off, washed thoroughly with water, and immediately dissolved in chloroform (10 mL) while still wet (**CAUTION! 8** is explosive when dry!). The organic layer was separated and was passed through a plug of Na_2SO_4 in a fritted syringe to remove water. The so obtained solution of O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine **8** was added dropwise to a solution of 2-amino-4,6-dimethylpyridine **9** (0.611 g, 5.00 mmol) in chloroform (10 mL) cooled in an ice bath. The mixture was then warmed to room temperature and was stirred for 2 hours to effect conversion to intermediate **10**. Into the reaction mixture was then added 1,1'-thiocarbonyldiimidazole **11** (1.16 g, 6.5 mmol) and the resulting mixture was stirred at 40 °C overnight. Volatiles were evaporated and the residue was chromatographed on

silica gel (gradient elution with heptane:ethyl acetate 100:0 → 0:100) to yield imidazole-1-carbothioic acid (2-imino-4,6-dimethyl-2H-pyridin-1-yl)-amide **12** as an off-white solid (0.50 g, 40%) containing a minor amount of residual imidazole. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

The following intermediates were prepared analogously, except that they were used for the preparation of final compounds without prior purification or characterization:

- 10 Imidazole-1-carbothioic acid (5-bromo-2-imino-4-methyl-2H-pyridin-1-yl)-amide
- Imidazole-1-carbothioic acid (5-bromo-2-imino-4,6-dimethyl-2H-pyridin-1-yl)-amide
- Imidazole-1-carbothioic acid (5-chloro-2-imino-3-methyl-2H-pyridin-1-yl)-amide
- Imidazole-1-carbothioic acid (5-cyano-2-imino-2H-pyridin-1-yl)-amide

15 **1-Methyl-4-phenyl-1,3-dihydro-imidazole-2-thione**



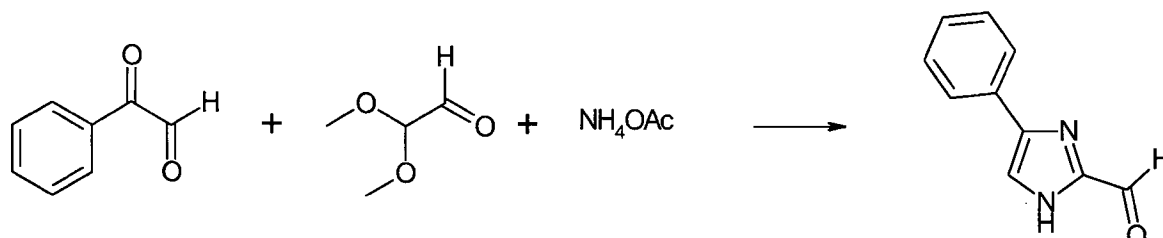
An adaptation of the method reported by Kjellin and Sandström, *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2879-2887 was used. A mixture of 2-methylamino-1-phenyl-ethanone hydrochloride (0.754 g, 4.06 mmol) (see e.g. Hyde *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 2287-2292; Shang *et al. Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7780-7784) and potassium thiocyanate (0.434 g, 4.46 mmol) in acetic acid (12 mL) was heated at 140 °C for 10 minutes using a microwave synthesizer. Dilution with water (50 mL) and cooling in an ice bath caused the product to precipitate. It was collected by filtration, washed with water, and vacuum dried to yield the title compound (0.365 g, 47%) pure as an off-white solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.66 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H).

The following intermediate was prepared analogously:

- 30 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazole-2-thione
- 80% yield, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.53 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H), 7.69-7.65

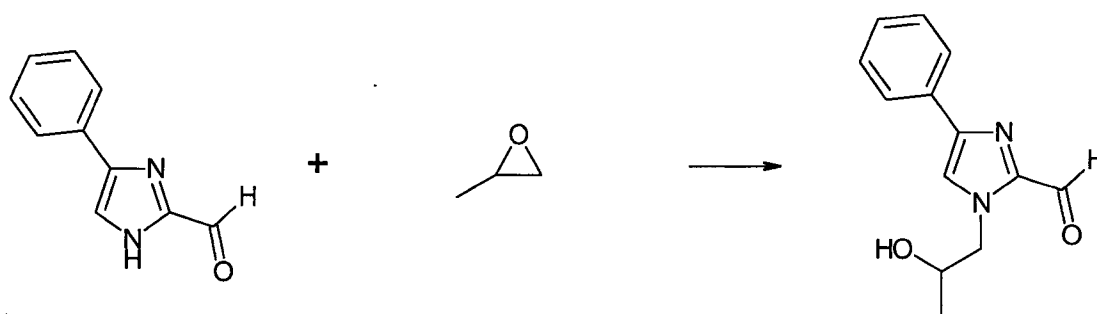
(m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H) 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H).

4-Phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde



- 5 A solution of phenylglyoxal monohydrate (102 g, 0.67 mol) and glyoxal dimethyl acetal (60% solution in water, 232 mL, 1.54 mol) in methanol (1.1 L) was treated with a solution of ammonium acetate 8202 g, 2.61 mol) in methanol (1.1 L) and the resulting solution stirred at RT for 16 h. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue slurried in 2N HCl solution (1.1 L) and heated at 80°C for 30 min. The cooled solution
- 10 was extracted with EtOAc (200 mL) and the separated aqueous layer was basified to pH 9 with 9N NaOH solution. The solids were filtered, washed with water and dried *in vacuo* to yield the title compound (97.2 g, 84%) as a light brown solid. LC-MS: $m/z = 173.0$ (MH^+), $t_R = 0.66$ min, method C

15 1-(2-Hydroxypropyl)-4-Phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde



- In a closed vessel a slurry of 4-phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde (200 mg, 1.16 mmol) and sodium carbonate (60 mg, 0.6 mmol) in ethanol (4 mL) was treated with propylene oxide (170 μ L, 2.4 mmol) and heated at 100°C for 3 h. The cooled solution
- 20 was filtered and the solids washed with DCM. The volatiles were removed *in vacuo* to yield the crude title compound which was used without further purification (250 mg, 63%). LC-MS: $m/z = 231.5$ (MH^+), $t_R = 0.41$ min, method A

81

The following intermediates were prepared analogously, except that they were used for the preparation of final compounds without prior purification or characterization:

(S)-1-(2-Hydroxypropyl)-4-Phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde

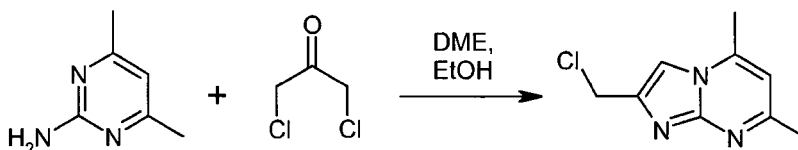
5

(R)-1-(2-Hydroxypropyl)-4-Phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde

1-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-4-phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde from 1-chloro-2-methyl-2-propanol.

10

2-Chloromethyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine



A solution of 2-amino-4,6-dimethylpyrimidine (2.46 g, 20.0 mmol) and 1,3-dichloro-2-propanone (2.67 g, 21.0 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL) was stirred at 45 °C overnight. A precipitate formed, and this was collected by filtration, and was then refluxed with ethanol (15 mL) for 2 hours. After cooling to room temperature, the product precipitated as white needles which were collected by filtration and vacuum dried to yield the title compound pure as its hydrochloride salt (883 mg, 19%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ7.84 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

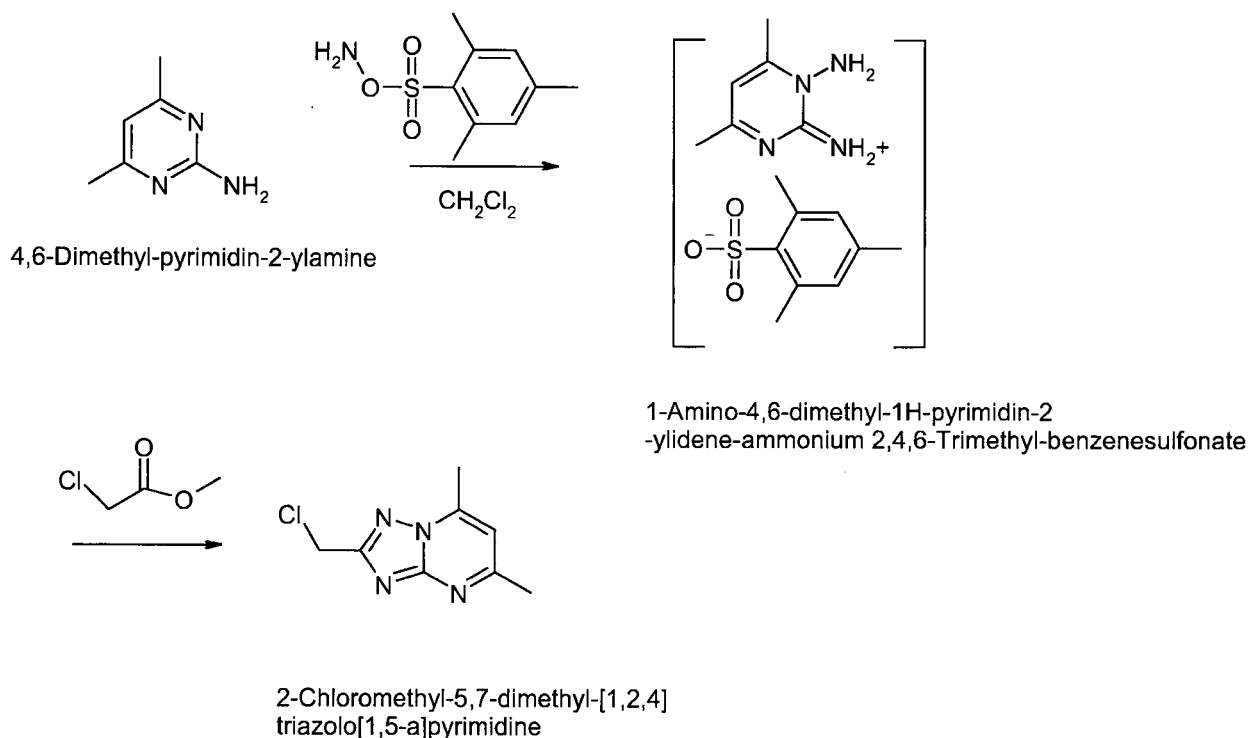
20

The following intermediate was prepared analogously, but with a 90 °C reaction temperature for the first step:

2-Chloromethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine hydrochloride

25

62% yield, LC-MS: *m/z* = 168.2 (MH⁺), *t_R* = 0.13 min, method A.

2-Chloromethyl-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

- 5 To a solution of 4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-ylamine (25 g, 200 mmol) in 400 mL of CH_2Cl_2 was added dropwise a solution of hydroxylamine-2,4,6-Trimethyl-benzenesulfonate (105 g, 488 mmol) in 300 mL of CH_2Cl_2 at 0°C , and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour and filtered. The solid collected was washed with CH_2Cl_2 (100 mL) to give 1-Amino-4,6-dimethyl-1H-pyrimidin-2-ylidene-ammonium 2,4,6-Trimethyl-benzenesulfonate (40 g, yield:62%).
- 10

A mixture of 1-Amino-4,6-dimethyl-1H-pyrimidin-2-ylidene-ammonium 2,4,6-Trimethyl-benzenesulfonate (40 g, 0.1 mol) and NaOH (10 g, 0.2 mol) in 500 mL of EtOH was stirred at $50\sim 60^\circ\text{C}$ for 1 hour. After chloroacetic acid methyl ester (16.6 g, 0.15 mol) was added, the resultant mixture was stirred at reflux for 4 hours. After being concentrated under reduce pressure, the residue was diluted with water (1000 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (300 mL $\times$ 3). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 2/1) to give 2 g of 2-Chloromethyl-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine in 9%.

15

20

yield. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.55 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); LC-MS (MH^+): m/z = 196.9, t_R (min, method A) = 0.52

The following intermediates were prepared analogously:

5

7-Chloro-2-chloromethyl-5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine from 6-Chloro-2,5-dimethyl-pyrimidine-4-ylamine prepared as described by Henze *et al.* J. Org. Chem **1952**, 17, 1320-1327. 3.2% yield, LC-MS: m/z = 231.5 (MH^+), t_R = 1.13 min, method E

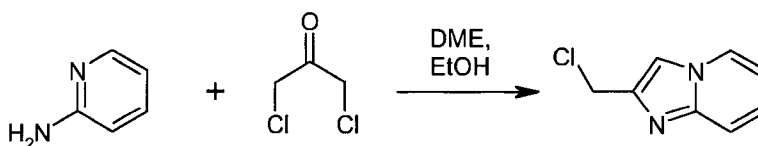
10 2-Chloromethyl-5,8-dimethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrazine from 2-amino-3,6-dimethylpyrazine. 60% yield, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), LC-MS: m/z = 196.9 (MH^+), t_R = 0.64 min, method A

15 2-Chloromethyl-5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine from 6-Chloro-5-ethyl-2-methyl-pyrimidin-4-ylamine. 21 % yield, LC-MS: m/z = 245.0 (MH^+), t_R = 0.72 min, method A

2-Chloromethyl-8-methoxy-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine from 3-Methoxy-6-methyl-pyridin-2-ylamine

20

2-Chloromethyl-imidazo[1,2-a]pyridine



The method of Vanelle *et al.* *Tetrahedron* **1991**, 47, 5173-5184 was used. To a solution of 1,3-dichloro-2-propanone (2.69 g, 21.2 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (5 mL) was added 2-aminopyridine and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. During this time a thick precipitate formed, and this was collected by filtration. The precipitate was refluxed in absolute ethanol for 2 hours after which volatiles were removed by evaporation. The residue was dissolved in water (30 mL) and solid NaHCO_3 was added to neutralize the mixture. A white precipitate formed, and this was collected by filtration, washed with water and vacuum dried to yield the title compound pure as a cream white solid (1.43 g, 42%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, J = 6.7

30

64

Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

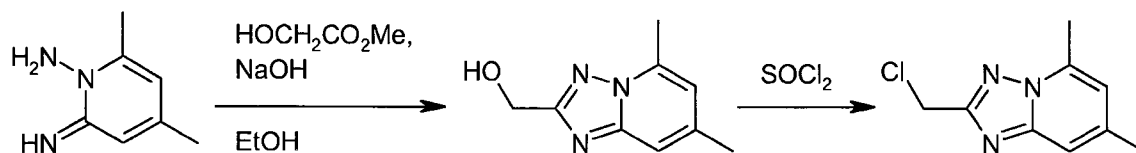
The following intermediate was prepared analogously:

5

2-Chloromethyl-8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine

53% yield, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.0$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

10 2-Chloromethyl-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine



To a solution of 0.79 g of sodium hydroxide in ethanol (20 mL) was added 2-imino-4,6-dimethyl-2H-pyridin-1-ylamine (1.7 g, 0.012 mol; obtained by HPLC purification of intermediate **10**). After being stirred at 50 – 60 °C for 1 hour, methyl glycolate (1.4 g, 0.016 mol) was added, and the resulting mixture was stirred at reflux for 6 hours. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate) to afford (5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-methanol (0.2 g, 10%); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.39 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

A mixture of this compound (31 mg, 0.175 mmol) and SOCl₂ (10 mL) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent and excess SOCl₂ was evaporated under vacuum to yield the title compound as a crude product, which was used for the preparation of final compounds without purification or characterization.

The following compounds are known in the art:

2-Chloromethyl-1-phenyl-1H-benzimidazole (JP 59176277).

1-Methyl-1,3-dihydro-benzimidazole-2-thione (Wilde *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 167-172).

1-Phenyl-1,3-dihydro-benzimidazole-2-thione (Kidwai *et al. J. Korean Chem. Soc.* **2005**, 49, 288-291).

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

1,3-Dihydro-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione (Yutilov *et al. Khim. Geter. Soedin.* **1988**, 799-804).

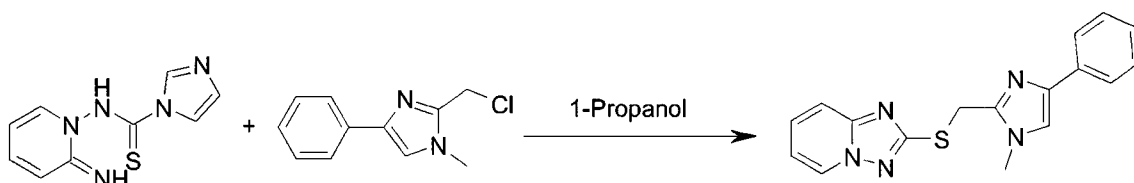
- 5 Pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-methanol (Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4568-4572).

Preparation of the compounds of the invention

10

Example 1

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridine



- 15 An adaptation of the method described in WO 96/01826 was used. Imidazole-1-carbothioic acid (2-imino-2H-pyridin-1-yl)-amide (200 mg, 1.37 mmol) and 2-chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole **6** (300 mg, 1.46 mmol) were dissolved in 1-propanol (25 mL) and the mixture was heated to reflux for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in dichloromethane. The solution was washed with water and the organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel to afford the title compound (273 mg, 62 %) as a yellow solid. LC-MS: *m/z* = 322.1 (MH⁺), *t_R* = 2.29 min, method B.

20

The following compounds of the invention were prepared analogously:

25

7-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (from imidazole-1-carbothioic acid (2-imino-4-methyl-2H-pyridin-1-yl)-amide (see WO 96/01826) and 2-chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole **6**). LC-MS: *m/z* = 336.5 (MH⁺), *t_R* = 0.71 min, method A.

5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (from imidazole-1-carbothioic acid (2-imino-4,6-dimethyl-2H-pyridin-1-yl)-amide **12** and 2-chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole **6**). LC-MS: m/z = 350.3 (MH^+), t_R = 0.79 min, method A.

5

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (from [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-thiol (commercially available; see also Brown *et al. Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 397-404) and 2-chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole **6**). LC-MS: m/z = 323.1 (MH^+), t_R = 2.07 min, method B.

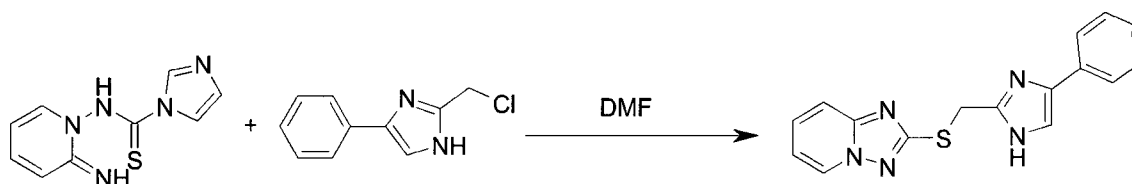
10

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (from 1,3-dihydro-2H-Imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione (commercially available; see also Yutilov *et al. Khim. Geter. Soedin.* **1988**, 799-804) and 2-chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole **6**). LC-MS: m/z = 322.1 (MH^+), t_R = 2.01 min, method B.

15

Example 2

2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine



20

A solution of imidazole-1-carbothioic acid (2-imino-2H-pyridin-1-yl)-amide (18 mg, 0.080 mmol) in DMF (0.5 mL) was added to 2-chloromethyl-5-phenyl-1H-imidazole (23 mg, 0.12 mmol) and the mixture was heated at 100 °C overnight. Volatiles were evaporated and the residue was purified by preparative LC-MS to yield the title compound. LC-MS: m/z = 308.2 (MH^+), t_R = 0.67 min, method A.

25

The following compounds of the invention were prepared analogously:

2-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 356.4 (MH^+), t_R = 0.76 min, method A.

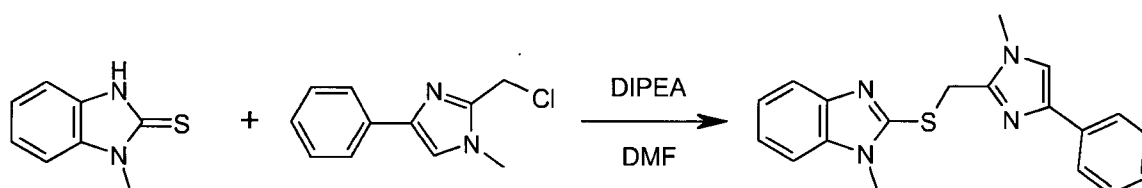
30

2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 336.4 (MH^+), t_R = 0.69 min, method A.

- 2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine.
LC-MS: m/z = 350.3 (MH^+), t_R = 0.77 min, method A.
- 2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 368.2 (MH^+), t_R = 0.83 min, method A.
- 5 2-[4-(3-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 368.3 (MH^+), t_R = 0.84 min, method A.
- 2-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 384.3 (MH^+), t_R = 0.93 min, method A.
- 2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-
10 a]pyridine. LC-MS: m/z = 364.4 (MH^+), t_R = 0.88 min, method A.
- 5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine.
LC-MS: m/z = 336.4 (MH^+), t_R = 0.78 min, method A.
- 2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine. LC-MS: m/z = 340.3 (MH^+), t_R = 0.65 min, method A.
- 15 2-[4-(3-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine. LC-MS: m/z = 340.3 (MH^+), t_R = 0.65 min, method A.
- 2-[4-(4-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 384.4 (MH^+), t_R = 0.94 min, method A.
- 6-Bromo-7-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)[1,2,4]-
20 triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 414.1 (MH^+), t_R = 0.89 min, method A.
- 6-Bromo-5,7-dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 428.0 (MH^+), t_R = 1.00 min, method A.
- 6-Chloro-8-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 370.1 (MH^+), t_R = 0.87 min, method A.
- 25 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-
carbonitrile. LC-MS: m/z = 347.0 (MH^+), t_R = 0.64 min, method A.
- 2-[4-(2-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 384.3 (MH^+), t_R = 0.87 min, method A.
- 2-[4-(2-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
30 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 368.4 (MH^+), t_R = 0.83 min, method A.
- 2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 380.6 (MH^+), t_R = 0.84 min, method A.

2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 380.4 (MH^+), t_R = 0.85 min, method A.
 2-[4-(2-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 380.5 (MH^+), t_R = 0.86 min, method A.

5

Example 3**1-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-benzoimidazole**

- 10 To a solution of 1-methyl-1,3-dihydro-benzoimidazole-2-thione (28 mg, 0.18 mmol) in DMF (1.6 mL) was added DIPEA (80 μ L, 0.44 mmol) and 2-chloromethyl-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole (40 mg, 0.19 mmol). The mixture was heated at 90 °C for 10 minutes using a microwave synthesizer. Volatiles were evaporated and the residue was purified by preparative LC-MS to yield the title compound. LC-MS: m/z = 335.3 (MH^+),
 15 t_R = 0.51 min, method C.

The following compound of the invention was prepared analogously:

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1-phenyl-1H-benzoimidazole. LC-MS: m/z = 396.9 (MH^+), t_R = 0.65 min, method C.

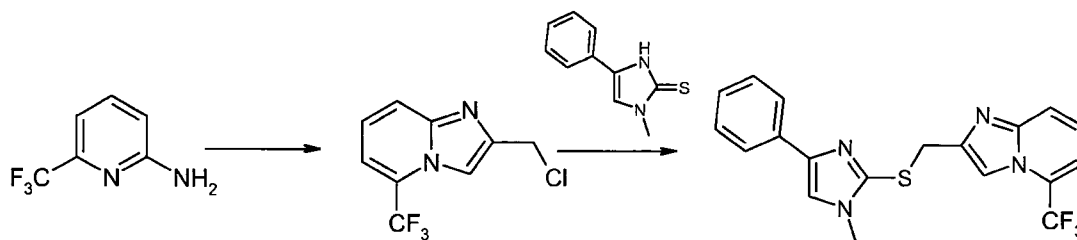
20

2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 381.5, t_R (min, method A) = 0.68

- 25 5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 351.4, t_R (min, method A) = 0.62

Example 4

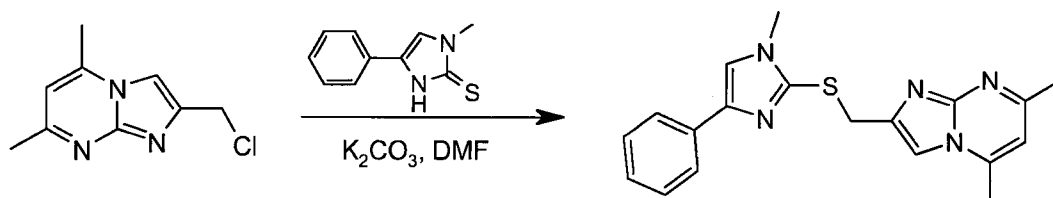
Preparation of 5-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine



- 5 1,3-dichloroacetone (0.01 mL, 0.11 mmol) was added dropwise to a solution of 6-trifluoromethyl-pyridin-2-ylamine (0.016 g, 0.10 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (1.0 mL), and the mixture was left to stir at room temperature for 2 h. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue re-dissolved in ethanol (1.0 mL). The reaction mixture was subsequently heated under reflux for 2 h, and the solvent was removed under reduced pressure. DIPEA (0.05 mL, 0.25 mmol) and 1-methyl-4 phenyl-1,3-dihydro-imidazole-2-thione (0.017 g, 0.09 mmol) were sequentially added to a solution of the crude product in DMF (1.0 mL). The reaction mixture was then heated at 60 °C for 2 h after which LC-MS showed complete consumption of the starting materials. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product purified using preparative LC-MS to yield the title compound. LC-MS: m/z = 389.1 (MH⁺), t_R = 0.52 min, method C.

The following compounds of the invention were prepared analogously:

- 20 5-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a] pyridine. LC-MS: m/z = 335.4 (MH⁺), t_R = 0.54 min, method A.
5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a] pyridine. LC-MS: m/z = 349.1 (MH⁺), t_R = 0.61 min, method A.
5-Chloro-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a] pyridine. LC-MS: m/z = 355.4 (MH⁺), t_R = 0.69 min, method A.
25 6-Chloro-8-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine. LC-MS: m/z = 369.2 (MH⁺), t_R = 0.76 min, method A.
2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-7-carbonitrile. LC-MS: m/z = 346.2 (MH⁺), t_R = 0.66 min, method A.

Example 5**5,7-dimethyl-2-((1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylthio)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidine**

- 5 A mixture of 2-chloromethyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine (1.55 g, 0.8 mmol), 1-methyl-4-phenyl-1,3-dihydro-imidazole-2-thione (1.5 g, 0.8 mmol) and K_2CO_3 (3.31 g, 2.4 mmol) in dry DMF (20 mL) was stirred under N_2 at room temperature overnight. After removal of the solvent under vacuum, the residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound (1.31 g, 47%) as a white solid. LC-MS: m/z = 350.2 (MH⁺), t_R = 2.14 min, method D.
- 10

The following compounds of the invention were prepared analogously:

- 5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 350.3 (MH⁺), t_R = 0.76 min, method A.
- 15

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-1-phenyl-1H-benzoimidazole (This reaction was run using DIPEA as base). LC-MS: m/z = 396.8 (MH⁺), t_R = 0.60 min, method C.

20

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine (This reaction was run at 70 °C overnight using DIPEA as base). LC-MS: m/z = 322.1 (MH⁺), t_R = 0.36 min, method C.

- 25 8-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine (This reaction was run at 60 °C for 1 h using DIPEA as base). LC-MS: m/z = 335.3 (MH⁺), t_R = 0.55 min, method A.

51

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine (This reaction was run at 60 °C for 1 h using DIPEA as base). LC-MS: $m/z = 321.0$ (MH^+), $t_R = 0.47$ min, method A.

- 5 8-Methyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine (This reaction was run at 60 °C for 1 h using DIPEA as base). LC-MS: $m/z = 321.2$ (MH^+), $t_R = 0.48$ min, method A.

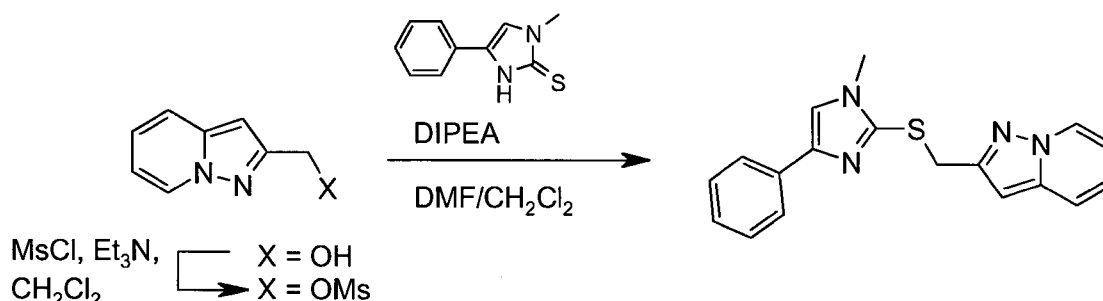
- 10 2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine (This reaction was run at 60 °C for 2 h using DIPEA as base). LC-MS: $m/z = 380.6$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, method A.

- 15 5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine (This reaction was run at 70 °C for 1 h using DIPEA as base). LC-MS: $m/z = 336.3$ (MH^+), $t_R = 0.54$ min, method A.

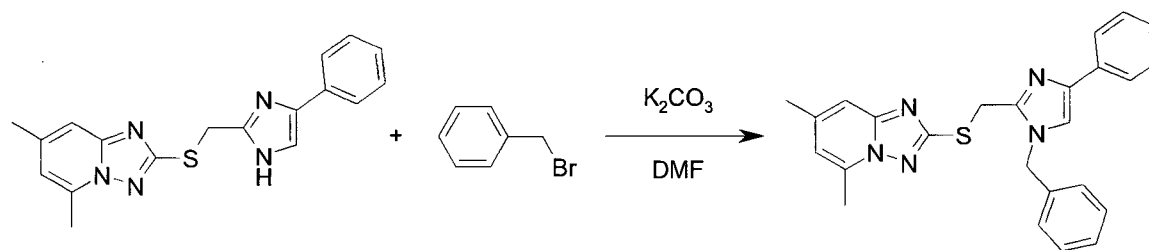
5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): $m/z = 337.4$, t_R (min, method A) = 0.58

- 20 5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): $m/z = 351.4$, t_R (min, method A) = 0.58

5-Ethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): $m/z = 350.5$, t_R (min, method A) = 0.76

Example 6**2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine**

A solution of methanesulfonyl chloride (0.149 g, 0.13 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added to a solution of pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-methanol (0.148 g, 0.1 mmol) and triethylamine (0.303 g, 0.3 mmol) in dichloromethane (3 mL) at -10 °C under N₂. After the addition was complete, the mixture was stirred at -10 °C for 1 h. Ice water (10 mL) was added, and the organic layer was separated, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give methanesulfonic acid pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylmethyl ester as a yellow oil, which was used for the next step without further purification. A solution of this material (0.22 g, 0.1 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) was added to a solution of 1-methyl-4-phenyl-1,3-dihydro-imidazole-2-thione (0.190 g, 0.1 mmol) and DIPEA (0.303 g, 0.3 mmol) in dry DMF (3 mL) at -10 °C under N₂. The mixture was stirred at 0 °C for 2 hours, and was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound (50 mg, 15%). LC-MS: *m/z* = 321.1 (MH⁺), *t_R* = 2.16 min, method F.

Example 7**2-(1-Benzyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine**

To a solution of 5,7-dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (15 mg, 0.045 mmol) in DMF (0.5 mL) was added benzyl bromide (5.4 μL, 0.045 mmol) and potassium carbonate (9.3 mg, 0.067 mmol) and the

73

resulting mixture was stirred overnight at 75 °C. Volatiles were evaporated and the residue was purified by preparative LC-MS to yield the title compound. LC-MS: m/z = 426.3 (MH^+), t_R = 1.06 min, method A.

5 The following compounds of the invention were prepared analogously:

2-[1-(4-Chloro-benzyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 460.7 (MH^+), t_R = 1.16 min, method A.

10 5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: m/z = 378.6 (MH^+), t_R = 0.80 min, method A.

2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: m/z = 378.6 (MH^+), t_R = 0.78 min, method A.

2-(1-Cyclopropylmethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: m/z = 390.4 (MH^+), t_R = 0.83 min, method A.

15 5,7-Dimethyl-2-[1-(3-methyl-butyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: m/z = 406.6 (MH^+), t_R = 0.99 min, method A.

2-[2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetamide. LC-MS: m/z = 393.5 (MH^+), t_R = 0.52 min, method A.

20 5,7-Dimethyl-2-[4-phenyl-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: m/z = 434.6 (MH^+), t_R = 0.77 min, method A.

[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetonitrile. LC-MS: m/z = 375.2 (MH^+), t_R = 0.70 min, method A.

2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 378.5 (MH^+), t_R = 0.79 min, method A.

25 2-(1-Cyclopropylmethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine. LC-MS: m/z = 390.5 (MH^+), t_R = 0.85 min, method A.

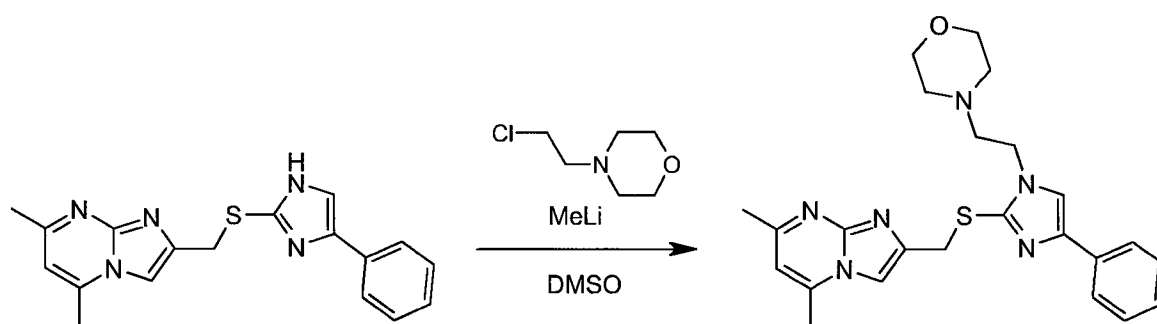
2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetamide. LC-MS: m/z = 393.5 (MH^+), t_R = 0.51 min, method A.

[2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetonitrile. LC-MS: m/z = 375.2 (MH^+), t_R = 0.93 min, method A.

30 2-(1-Benzyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: m/z = 426.2 (MH^+), t_R = 1.08 min, method A.

2-[1-(4-Chloro-benzyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: $m/z = 460.5$ (MH^+), $t_R = 1.18$ min, method A.
2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine. LC-MS: $m/z = 364.5$ (MH^+), $t_R = 0.70$ min, method A.

5

Example 8**5,7-Dimethyl-2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine**

- 10 A solution of methyl lithium in ether (1.60 M, 0.205 mL, 0.328 mmol) was added dropwise to dimethyl sulfoxide (2.00 mL, 28.2 mmol) and the mixture left to stir for 40 minutes at room temperature. A solution of 5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine (0.100 g, 0.298 mmol) and N-(2-chloroethyl)morpholine (0.0666 g, 0.358 mmol) in dimethyl sulfoxide was added
- 15 dropwise to the generated dimsyl anion. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 45 minutes. After cooling to room temperature, water was carefully added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. Column chromatography of the crude product using ethyl acetate:methanol (95:5 v/v) gave the product as a
- 20 yellow oil. It was dissolved in a minimum amount of methanol and ethereal hydrogen chloride was added dropwise to precipitate the hydrochloride salt of title compound as a yellow solid which was collected by filtration and washed with ether (71 mg, 49 %). LC-MS: $m/z = 449.3$ (MH^+), $t_R = 0.37$ min, method C.

- 25 The Following compounds were prepared analogously:

4-(2-(2-((8-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine, LC-MS (MH^+): $m/z = 456.0$, t_R (min, method A) = 2.08

4-(2-(2-((5-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine, LC-MS (MH^+): m/z = 456.0, t_R (min, method A) = 2.16

- 5 2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 393.5, t_R (min, method A) = 0.88

5,7-Dimethyl-2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 450.6, t_R (min, method A) = 0.55

10

1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-ethyl}-3-methyl-imidazolidin-2-one, LC-MS (MH^+): m/z = 463.6, t_R (min, method A) = 0.66

- 15 4-(2-(2-((8-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine, LC-MS (MH^+): m/z = 417.5, t_R (min, method A) = 2.26

4-(2-(2-((5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine, LC-MS (MH^+): m/z = 417.5, t_R (min, method A) = 2.22

20

4-(2-(2-(2-(5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)morpholine, LC-MS (MH^+): m/z = 431.6, t_R (min, method A) = 2.26

- 25 2-(2-(1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 346.4, t_R (min, method A) = 2.5

5,7-dimethyl-2-(2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 360.5, t_R (min, method A) = 2.53

- 30 2-[2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 360.5, t_R (min, method A) = 0.88

36

2-[2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 346.4, t_R (min, method A) = 0.79

5 1-Methyl-3-(2-[2-(5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl)-ethyl)-imidazolidin-2-one, LC-MS (MH^+): m/z = 430.5, t_R (min, method A) = 0.99

5-Methyl-2-{2-[4-phenyl-1-(3-piperidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 429.6, t_R (min, method A) = 0.38

10 5,7-Dimethyl-2-{2-[4-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 430.6, t_R (min, method A) = 0.46

2-[2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 375.5, t_R (min, method A) = 0.8

15

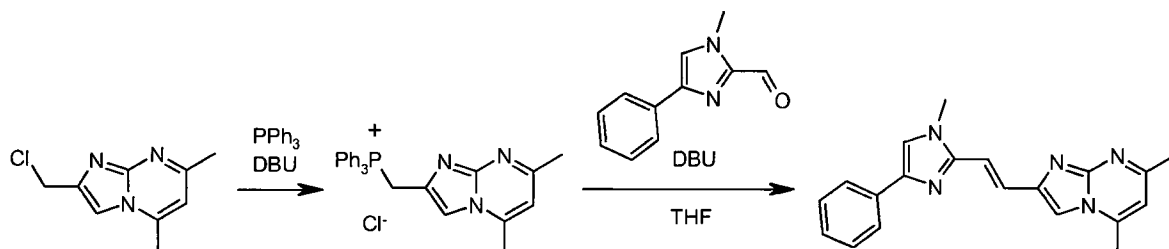
2-[2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 361.5, t_R (min, method A) = 0.7

20 1-(2-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-3-methyl-imidazolidin-2-one, LC-MS (MH^+): m/z = 445.5, t_R (min, method A) = 0.61

5,7-Dimethyl-2-{2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 432.5, t_R (min, method A) = 0.44

25

5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH^+): m/z = 361.5, t_R (min, method A) = 0.71

Example 9***trans*-5,7-Dimethyl-2-[(*E*)-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-imidazo[1,2-*a*]-pyrimidine**

- 5 A microwave vial was charged with 2-chloromethyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-*a*]pyrimidine hydrochloride (500 mg, 2.15 mmol), and 1,2-dichloroethane (16 mL) and argon was bubbled through the mixture. To this mixture was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.350 mL, 2.34 mmol) and triphenylphosphine (848 mg, 3.23 mmol). The vial was sealed with a crimp-on cap and the mixture was heated
- 10 at 140 °C for 1 hour using a microwave synthesizer. Evaporation of volatiles afforded crude (5,7-dimethyl-imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-2-ylmethyl)-triphenyl-phosphonium chloride as a dark grey solid (1.976 g) which was used without purification.

- A solution of 1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde (109 mg, 0.585 mmol) in
- 15 dry THF was added to (5,7-dimethyl-imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-2-ylmethyl)-triphenyl-phosphonium chloride (536 mg, 0.585 mmol) under argon and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (87.5 µL, 0.585 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days after which it was evaporated onto Celite®. Silica gel chromatography (gradient elution; A:B 0:100 → 100:0, where A is 10 % methanol in
- 20 ethyl acetate and B is heptane) afforded a mixture of the title compound and the phosphonium starting material. This mixture was dissolved in dry THF and was re-submitted to the reaction conditions using 120 mg of aldehyde and 90 µl of diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene with an overnight reaction time at room temperature. Chromatography using the conditions above afforded the title compound (35 mg, 18%)
- 25 as a brown solid. LC-MS: m/z = 329.8 (MH^+), t_R = 0.36 min, method C.

The Following compounds were prepared analogously:

8-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine

5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

5 5,7-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)vinyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

6,8-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)vinyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

10 5,7-dimethyl-2-(2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)vinyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

15 5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

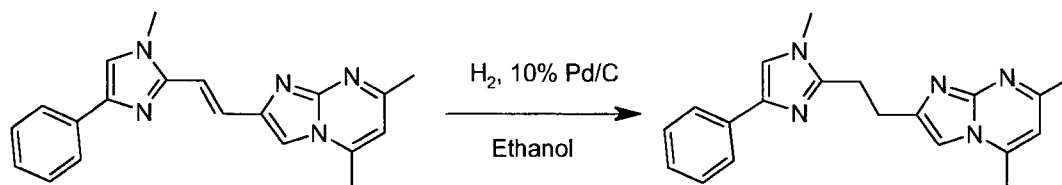
20 5-Methyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

5,6,7-Trimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

25 5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-7-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

5-Methyl-2-{2-[4-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-vinyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

79

Example 10**5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine**

- 5 To a solution of trans-5,7-dimethyl-2-[(E)-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine (13.0 mg, 0.0395 mmol) in ethanol (4 mL) was added 10% palladium on carbon (9 mg). optionally, a catalytic amount of acid e.g. trifluoroacetic acid, can be added. A current of hydrogen gas was bubbled through, and the reaction was kept under an atmosphere of hydrogen overnight with stirring. Filtration and
- 10 evaporation of volatiles afforded the title compound (9.8 mg, 75%). LC-MS: m/z = 332.3 (MH^+), t_R = 0.37 min, method A.

The Following compounds were prepared analogously:

- 15 8-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 318.4, t_R (min, method A) = 2.2

5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 318.4, t_R (min, method A) = 2.44

20

5,7-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 332.4, t_R (min, method A) = 2.57

- 25 6,8-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH^+): m/z = 332.4, t_R (min, method A) = 2.65

5,7-dimethyl-2-(2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine LC-MS (MH^+): m/z = 318.4, t_R (min, method A) = 2.61



5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH⁺): m/z = 333.4, tR (min, method A) = 0.57

5 5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH⁺): m/z = 319.4, tR (min, method A) = 0.57

5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH⁺): m/z = 332.4, tR (min, method A) = 0.71

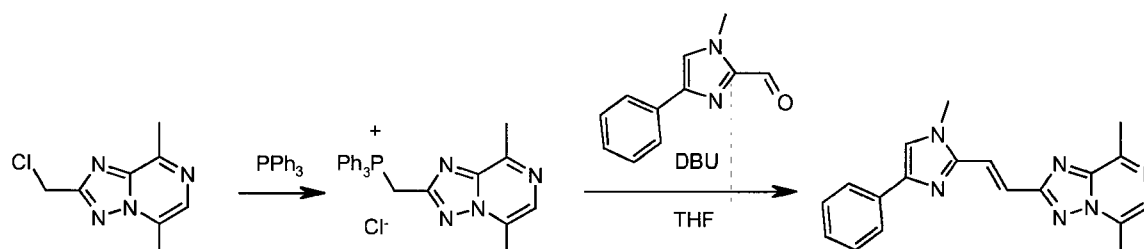
10 5-Methyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH⁺): m/z = 304.4, tR (min, method A) = 0.6

5,6,7-Trimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH⁺): m/z = 347.4, tR (min, method A) = 0.63

15

5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS (MH⁺): m/z = 395.5, tR (min, method A) = 0.8

20 5-Methyl-2-[2-[4-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS (MH⁺): m/z = 415.6, tR (min, method A) = 0.5

**Example 11*****trans*- 5,8-Dimethyl-2-[(E)-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine**

- 5 A solution of 2-chloromethyl-5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine (1.351 g, 6.87 mmol) and triphenylphosphine (1.80 g, 6.87 mmol) in acetonitrile 150 mL was heated at reflux for 12 h. The solvents were removed *in vacuo* and the residue slurried in ether, filtered and dried to yield (5,8-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-ylmethyl)-triphenyl-phosphonium; chloride as an off white solid (2.412 g, 74.9%). LC-MS: m/z = 423.2 ($[M-Cl]^+$), t_R = 0.86 min, method A.

- 10 A solution of 1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde (220 mg, 1.18 mmol) in dry THF was added to (5,8-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-ylmethyl)-triphenyl-phosphonium; chloride (500 mg, 1.18 mmol) under argon and 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (176 μ L, 1.18 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at
- 15 room temperature for 2 h after which it was evaporated onto silica gel (2 g). Silica gel chromatography (gradient elution; A:B 50:50 $\rightarrow$ 100:0, where A is ethyl acetate and B is heptane) afforded the title compound (334 mg, 79%) as an off white solid. LC-MS: m/z = 331.4 (MH^+), t_R = 0.65 min, method A.

- 20 The Following compounds were prepared analogously and were used for the preparation of final compounds without prior purification or characterization:

trans-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-vinyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol

- 25 ***trans***-(S)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-vinyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol

trans-8-methoxy-5-methyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)vinyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

trans- (R)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-vinyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol

trans-8-fluoro-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)vinyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

5 **trans**-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-vinyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-2-methyl-propan-2-ol

trans-8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine

10 **trans**-5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-7-propyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

trans-7-Methoxy-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine

trans-7-Isopropyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

15 **trans**-2-{2-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-vinyl}-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

trans-7-Methoxy-5,8-dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine

20 **trans**-5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine

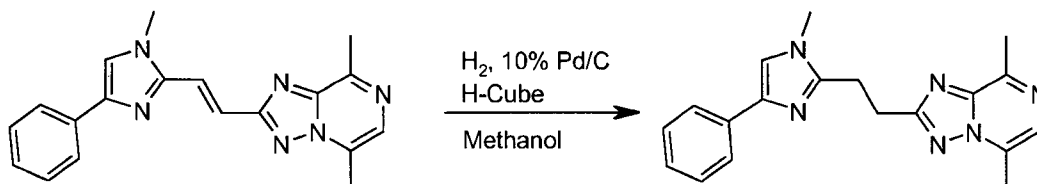
trans-2-{2-[4-(2-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-vinyl}-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

trans-{5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}-methanol

25 **trans**-8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

trans-5,8-Dimethoxy-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

23

Example 12**5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine**

- 5 A solution of trans-5,8-dimethyl-2-[(E)-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-imidazo[1,2-a]pyrazine (330 mg, 1.0 mmol) in methanol (50 mL) was passed through a H-Cube® Continuous-flow Hydrogenation Reactor (ThalesNano) at a flow rate of 1 mL/min through a small cartridge of 10% Pd/C (THS01111) with an internal temperature of 25°C and 1 bar of hydrogen pressure. Evaporation of the volatiles
- 10 afforded the title compound (178 mg, 51%). LC-MS: m/z = 333.2 (MH^+), t_R = 0.57 min, method A.

The Following compounds were prepared analogously:

- 15 5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-imidazo[1,2-c]pyrimidine, LC-MS: m/z = 333.2 (MH^+), t_R = 0.67 min, method E.
- 1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 377.4 (MH^+), t_R = 0.58 min, method A.
- 20 (S)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 377.4 (MH^+), t_R = 0.58 min, method A.
- (R)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 377.4 (MH^+), t_R = 0.59 min, method A.
- 25 1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-2-methyl-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 391.8 (MH^+), t_R = 0.64 min, method A.

84

8-methoxy-5-methyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS: $m/z = 348.4$ ($[M-Cl]^+$), $t_R = 0.77$ min, method E.

5 8-fluoro-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS: $m/z = 322.4$ (MH^+), $t_R = 0.60$ min, method A.

8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 347.4$ (MH^+), $t_R = 0.67$ min, method A.

10 5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-propyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 361.5$ (MH^+), $t_R = 0.74$ min, method A.

7-Methoxy-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 349.4$ (MH^+), $t_R = 0.63$ min, method A.

15

7-Isopropyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 361.5$ (MH^+), $t_R = 0.74$ min, method A.

20 2-{2-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 369.4$ (MH^+), $t_R = 0.64$ min, method A.

7-Methoxy-5,8-dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 363.4$ (MH^+), $t_R = 0.78$ min, method A.

25 5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 333.4$ (MH^+), $t_R = 0.58$ min, method A.

2-{2-[4-(2-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, LC-MS: $m/z = 363.4$ (MH^+), $t_R = 0.62$ min, method A.

30

{5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}-methanol, LC-MS: $m/z = 349.4$ (MH^+), $t_R = 0.47$ min, method A.

85

8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS: m/z = 346.4 (MH^+), t_R = 0.93 min, method E.

5 5,8-Dimethoxy-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, LC-MS: m/z = 364.4 (MH^+), t_R = 0.70 min, method E.

Pharmacological Testing

10 **PDE10A enzyme**

Active PDE10A enzyme is prepared in a number of ways for use in PDE assays (Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127 and Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076). PDE10A can be expressed as full-length proteins or as truncated proteins, as long as they express the catalytic domain. PDE10A can be prepared in different cell types, for example insect cells or *E. coli*. An example of a method to obtain catalytically active PDE10A is as follows: The catalytic domain of human PDE10A (amino acids 440-779 from the sequence with accession number NP 006652) is amplified from total human brain total RNA by standard RT-PCR and is cloned into the BamH1 and Xho1 sites of the pET28a vector (Novagen). Expression in *coli* is performed according to standard protocols. Briefly, the expression plasmids are transformed into the BL21(DE3) *E. coli* strain, and 50 mL cultures inoculated with the cells allowed to grow to an OD600 of 0.4-0.6 before protein expression is induced with 0.5mM IPTG. Following induction, the cells are incubated overnight at room temperature, after which the cells are collected by centrifugation. Cells expressing PDE10A are resuspended in 12 mL (50 mM TRIS-HCl-pH8.0, 1 mM $MgCl_2$ and protease inhibitors). The cells are lysed by sonication, and after all cells are lysed, TritonX100 is added according to Novagen protocols. PDE10A is partially purified on Q sepharose and the most active fractions were pooled.

30 **PDE10A inhibition assay**

A PDE10A assay may for example, be performed as follows: The assay is performed in 60 μ L samples containing a fixed amount of the relevant PDE enzyme (sufficient to convert 20-25% of the cyclic nucleotide substrate), a buffer (50 mM HEPES7.6; 10mM

86

MgCl₂; 0.02% Tween20), 0.1mg/ml BSA, 225 pCi of ³H-labelled cyclic nucleotide substrate, tritium labeled cAMP to a final concentration of 5 nM and varying amounts of inhibitors. Reactions are initiated by addition of the cyclic nucleotide substrate, and reactions are allowed to proceed for one hr at room temperature before being terminated through mixing with 15 uL 8 mg/mL yttrium silicate SPA beads (Amersham). The beads are allowed to settle for one hr in the dark before the plates are counted in a Wallac 1450 Microbeta counter. The measured signal can be converted to activity relative to an uninhibited control (100 %) and IC₅₀ values can be calculated using the Xlfit extension to EXCEL.

10

In the context of the present invention the assay was performed in 60 uL assay buffer (50 mM HEPES pH 7.6; 10mM MgCl₂; 0.02% Tween20) containing enough PDE10A to convert 20-25% of 10 nM ³H-cAMP and varying amounts of inhibitors. Following a 1 hour incubation the reactions were terminated by addition of 15 uL 8 mg/mL yttrium silicate SPA beads (Amersham). The beads were allowed to settle for one hr in the dark before the plates were counted in a Wallac 1450 Microbeta counter. IC₅₀ values were calculated by non linear regression using XLfit (IDBS).

15

Results of the experiments showed that the tested compounds of the invention inhibit the PDE10A enzyme with IC₅₀ values below 700 nM.

20

Results of the experiments showed that the majority of the compounds of the invention had IC₅₀ values of <1500nM, many compounds <100nM, some compounds <50nM and some had IC₅₀ values <10nM.

25

Phencyclidine (PCP) induced hyperactivity

Male mice (NMRI, Charles River) weighing 20-25g are used. Eight mice are used in each group receiving the test compound (5 mg/kg) plus PCP (2.3 mg/kg) including the parallel control groups receiving the vehicle of the test compound plus PCP or vehicle injections only. The injection volumen is 10 ml/kg. The experiment is made in normal light conditions in an undisturbed room. The test substance is injected per oss 60 min before injection of PCP, which is administered subcutaneous.

30

77

Immediately after injection of PCP the mice are placed individually in special designed test cage (20 cm x 32 cm). The activity is measured by 5X8 infrared light sources and photocells spaced by 4 cm. The light beams cross the cage 1.8 cm above the bottom of the cage. Recording of a motility count requires interruption of adjacent light beams, thus avoiding counts induced by stationary movements of the mice.

Motility is recorded in 5 min intervals for a period of 1 hour. The drug effect is calculated on the total counts during the 1 hour behavioral test period in the following manner:
The mean motility induced by vehicle treatment in the absence of PCP is used as baseline. The 100 per cent effect of PCP is accordingly calculated to be total motility counts minus baseline. The response in groups receiving test compound is thus determined by the total motility counts minus baseline, expressed in per cent of the similar result recorded in the parallel PCP control group. The per cent responses are converted to per cent inhibition.

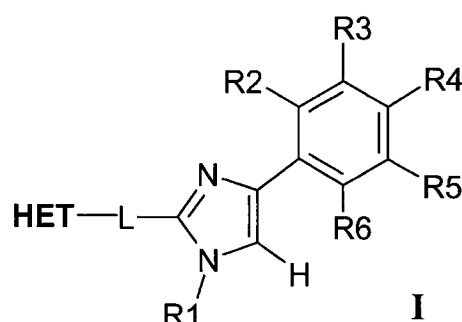
15

Results of the experiments showed that the tested compounds of the invention are in vivo active compounds that inhibit the PCP induced hyperactivity to the % shown in table 2 above.

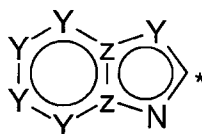


What is claimed:

1. A compound having the structure I



wherein **HET** is a heteroaromatic group of formula **II** containing from 2 to 4 nitrogen atoms:



wherein Y can be N or CH, Z can be N or C, and wherein **HET** may optionally be substituted with up to three substituents R_7 - R_9 individually selected from hydrogen, C_1 - C_6 alkyl; halogen; cyano, halo(C_1 - C_6)alkyl; aryl, alkoxy and C_1 - C_6 hydroxyalkyl, and wherein * denotes the attachment point,

-L- is a linker selected from $-CH_2-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$ or $-CH=CH-$,

R_1 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl; C_1 - C_6 alkyl(C_3 - C_8)cycloalkyl; C_1 - C_6 hydroxyalkyl, CH_2CN , $CH_2C(O)NH_2$, C_1 - C_6 arylalkyl, and C_1 - C_6 alkyl-heterocycloalkyl,

R_2 - R_6 are selected individually from H, C_1 - C_6 alkoxy and halogen,

and tautomers and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, and polymorphic forms thereof, provided that the compound is not 2-(5-phenyl-1H-

89

imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-benzoimidazole or 2-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl-methyl)-1H-benzoimidazole.

2. The compound of Claim 1 in which **HET** is selected from the group consisting of
5 [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrazine, imidazo[1,2-a]pyrimidine, imidazo[4,5-b]pyrimidine,
[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidine, [1,2,4]Triazolo[1,5-c]pyrimidine, 5,7-Dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine and 5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine.

3. The compound of Claim 1 in which **HET** is selected from the group consisting of
10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, imidazo[1,2-a]pyridine, pyrazolo[1,5-a]pyridine, 5,7-
dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine, 5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridine, 5-
chloro-imidazo[1,2-a]pyridine, 5-methyl-imidazo [1,2-a]pyridine, 5-trifluoromethyl-
imidazo [1,2-a]pyridine, 6-Bromo-5,7-dimethyl-[1,2,4] triazolo[1,5-a] pyridine, 6-
bromo-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine, 6-chloro-8-methyl-
15 [1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine, 6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine, 7-methyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and 8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine.

4. The compound of Claim 1 in which **HET** is selected from the group consisting of
20 1-methyl-1H-benzoimidazole and 1-phenyl-1H-benzoimidazole.

5. The compound of Claim 1 in which **HET** is [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-
carbonitrile or imidazo[1,2-a] pyridine-7-carbonitrile.

6. The compound of Claim 1 in which **HET** is 2-(6-chloro-benzoimidazol-1-yl)-
25 ethanol.

7. The compound of any one of Claim 1-6 wherein -L- is -CH₂-CH₂-

8. The compound of any one of Claim 1-6 wherein -L- is -CH₂-S-

9. The compound of any one of Claim 1-6 wherein -L- is -S-CH₂-

10. The compound of any one of Claim 1-6 wherein -L- is -CH=CH-

11. The compound of any one of Claim 1-10 wherein R₁ is hydrogen

12. The compound of any one of Claim 1-10 wherein R₁ is not hydrogen

5

13. The compound of any one of Claim 1-12 wherein R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are all hydrogen.

10

14. The compound of any one of Claim 1-12 wherein at least one of R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ is C₁-C₆ alkoxy, such as methoxy.

15. The compound of any one of Claim 1-12 wherein at least one of R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ is halogen, such as chlorine or fluorine.

15

16. The compound of any one of Claim 1-15 wherein R₇, R₈ and R₉ are all hydrogen.

17. The compound of any one of Claim 1-15 wherein at least one of R₇, R₈ and R₉ is C₁-C₆ alkyl, such as methyl.

20

18. The compound of any one of Claim 1-15 wherein at least one of R₇, R₈ and R₉ is C₁-C₆ alkoxy.

19. The compound of any one of Claim 1-15 wherein at least one of R₇, R₈ and R₉ is halogen, such as chlorine or bromine.

25

20. The compound of claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:

5,7-Dimethyl-2-[1-(3-methyl-butyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine;

30

5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine;

2-(1-Cyclopropylmethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine;

91

5,7-dimethyl-2-((1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylthio)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidine;

5,7-Dimethyl-2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine:

5 5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

2-(1-Cyclopropylmethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

10 2-(1-Benzyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

[2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetonitrile;

5,7-Dimethyl-2-[4-phenyl-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine;

15 5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

20 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5-trifluoromethyl-imidazo[1,2-a]pyridine;

2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidine;

25 [2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-acetonitrile;

2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

30 2-(1-Benzyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine;

2-(4-Phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

6-Chloro-8-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

trans-5,7-Dimethyl-2-[(E)-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-vinyl]-imidazo[1,2-
a]-pyrimidine;

5 2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-
a]pyrimidine;

2-[4-(3-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

10 2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-
a]pyrimidine;

2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-
ylamine;

5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-
a]pyridine;

15 2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

7-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine;

20 2-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-4-phenyl-
imidazol-1-yl]-acetamide;

25 2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-5,7-dimethyl-
imidazo[1,2-a]pyrimidine;

5-Chloro-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-
a]pyridine;

30 8-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-
a]pyridine;

2-[4-(2-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

- 2-[4-(2-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 2-[2-(5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-
yl]-acetamide;
- 5 2-(1-Ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1-phenyl-1H-benzoimidazole;
- 2-[4-(2-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-7-
10 carbonitrile
- 2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine;
- 2-[1-(4-Chloro-benzyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 15 6-Bromo-5,7-dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 2-[4-(3-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine;
- 20 5-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-
a]pyridine;
- 2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-1-phenyl-1H-benzoimidazole;
- 25 2-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine;
- 2-(6-Chloro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-ylamine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine;
- 6-Chloro-8-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-
30 imidazo[1,2-a]pyridine;
- 2-[4-(4-Chloro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

94

- 6-Bromo-7-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyrimidine;
- 5 2-[2-(1-Amino-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-6-chloro-benzoimidazol-1-
yl]-ethanol;
- 2-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-ylamine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-
10 6-carbonitrile;
- 2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 1-Methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-1H-benzoimidazole;
- 2-(1-Methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidine;
- 15 8-Methyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine;
- 2-[1-(4-Chloro-benzyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-5,7-dimethyl-
imidazo[1,2-a]pyrimidine;
- 4-(2-(2-((8-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-
imidazol-1-yl)ethyl)morpholine;
- 20 8-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine;
- 8-Methyl-2-{2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
25 a]pyridine;
- 5-Methyl-2-{2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 4-(2-(2-((5-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylthio)-4-phenyl-1H-
imidazol-1-yl)ethyl)morpholine;
- 30 5,7-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridine;
- 4-(2-(2-(2-(5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)ethyl)-4-phenyl-1H-
imidazol-1-yl)ethyl)morpholine;

95

- 6,8-dimethyl-2-(2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 5,7-dimethyl-2-(2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 5,7-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 2-(2-(1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 5,7-dimethyl-2-(2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5,7-Dimethyl-2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5-Methyl-2-[2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5,7-Dimethyl-2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 2-[2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 2-[2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 1-Methyl-3-(2-{2-[2-(5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-imidazolidin-2-one;
- 5-Methyl-2-{2-[4-phenyl-1-(3-piperidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- Diisopropyl-(2-{2-[2-(5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-amine;

- 8-Methoxy-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylmethylsulfanyl)-4-phenyl-imidazol-1-yl]-ethyl}-3-methyl-imidazolidin-2-one;
- 5 5,6,7-Trimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5-Methyl-2-{2-[4-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 10 2-[4-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5-Ethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 15 5,7-Dimethyl-2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-ylmethylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5,7-Dimethyl-2-{2-[4-phenyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 2-[2-(1-Isobutyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 20 2-[2-(1-Isopropyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 1-(2-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-3-methyl-imidazolidin-2-one;
- 25 (2-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-ethyl)-diisopropyl-amine;
- 5,7-Dimethyl-2-{2-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5,7-Dimethyl-2-[2-(4-phenyl-1-propyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 30 1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol;

97

- (S)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol;
8-methoxy-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 5 (R)-1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-propan-2-ol;
8-fluoro-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;
- 10 1-{2-[2-(5,7-Dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-ethyl]-4-phenyl-imidazol-1-yl}-2-methyl-propan-2-ol;
8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine;
- 5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-7-propyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 15 5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine;
- 7-Methoxy-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine;
- 7-Isopropyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 20 2-{2-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 7-Methoxy-5,8-dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine;
- 25 5,8-Dimethyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine;
- 2-{2-[4-(2-Methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine;
- {5-Methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}-methanol;
- 30 8-Ethyl-5-methyl-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, and

5,8-Dimethoxy-2-[2-(1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

- 5 21. A compound of any one of claims 1 to 20 as a medicament.

- 10 22. A compound of any one of claims 1 to 20 but without proviso, for use in the treatment of a neurodegenerative or psychiatric disorder, alone or in combination with one or more neuroleptic agents such as sertindole, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone and osanetant, wherein the neurodegenerative disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, 15 or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related cognitive decline, and the psychiatric disorder is selected from the group consisting of schizophrenia, for 20 example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; bipolar disorder, for example bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol, 25 amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type.

- 30 23. A compound of any one of claims 1 to 20 but without proviso, for use in the treatment of a drug addiction in a mammal, including a human, such as an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction.

24. A compound of any one of claims 1 to 20 but without proviso, for the preparation of a medicament for use in the treatment of a drug addiction in a mammal, including a human, such as an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction.

5

25. A compound of any one of claims 1 to 20 but without proviso, for the preparation of a medicament for use in the treatment of a neurodegenerative or psychiatric disorder, wherein the neurodegenerative disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related cognitive decline, and the psychiatric disorder is selected from the group consisting of schizophrenia, for example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; bipolar disorder, for example bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type.

10

15

20

25

26. A compound for the preparation of a medicament for use in the treatment according to claim 25 wherein the treatment of psychiatric disorders comprises co-administration of a neuroleptic agent such as sertindole, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone and osanetant.

30

27. A method of treating a subject suffering from a neurodegenerative or psychiatric disorder, wherein the neurodegenerative disorder is selected from the group

100

- 5 consisting of Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related cognitive decline, and the
- 10 psychiatric disorder is selected from the group consisting of schizophrenia, for example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; bipolar disorder, for example bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or
- 15 phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type; which method comprises administering an effective amount of a compound of any one claims 1 to 20, alone or in combination with one or more neuroleptic agents such as sertindole, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone and osanetant, but without
- 20 proviso.
- 25 28. A method of treating a subject suffering from a drug addiction, for example an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction, in a mammal, including a human, which method comprises administering to said subject an amount of a compound of formula I effective in treating drug addiction.
- 30 29. A method of treating a subject suffering from a drug addiction, for example an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction, in a mammal, including a human, which method comprises administering to said subject an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE10A.

101

30. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 20 but without proviso, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents and excipients.

NUEVOS DERIVADOS DE FENILIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA
PDE10A

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE10A y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. En especial, la invención proporciona compuestos que son altamente selectivos de PDE10 respecto de otros subtipos de PDE. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de
10 la invención y métodos para tratar trastornos usando los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

En toda esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones en su totalidad. La revelación de estas publicaciones se incorpora a la presente solicitud por referencia
15 para describir de manera más completa el estado de la técnica a la cual pertenece esta invención.

Los nucleótidos cíclicos monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) funcionan como mensajeros intracelulares secundarios regulando una gran variedad de procesos en las neuronas. El cAMP y el cGMP
20 intracelular son generados por adenil y guanil ciclasas, y son degradados por fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE). Los niveles intracelulares de cAMP y cGMP son controlados por señalización intracelular, y la estimulación/represión de adenil y guanil ciclasas en respuesta a la activación de GPCR es una manera bien
25 caracterizada de controlar las concentraciones de nucleótidos cíclicos (Antoni, F. A. *Front. Neuroendocrinol.* **2000**, 21, 103–132). Los niveles de cAMP y cGMP a su vez controlan la actividad de quinasas dependientes de cAMP y cGMP, así como otras proteínas con elementos de respuesta de nucleótidos cíclicos, los cuales, a través de la posterior fosforilación de proteínas y otros procesos, regulan funciones neuronales
30 clave, tales como la transmisión sináptica, y la diferenciación y supervivencia neuronal.

Existen 21 genes de fosfodiesterasa, que se pueden dividir en 11 familias de genes. Hay diez familias de adenilil ciclasas, dos de guanilil ciclasas y once de fosfodiesterasas. Las PDE son una clase de enzimas intracelulares que regulan los niveles de cAMP y cGMP a través de la hidrólisis de los nucleótidos cíclicos en sus respectivos monofosfatos de nucleótidos. Algunas PDE degradan cAMP, algunas degradan cGMP y algunas degradan ambos. La mayoría de las PDE tienen una extendida expresión y desempeñan roles en muchos tejidos, mientras que otras son más específicas de determinados tejidos.

10

La fosfodiesterasa 10A (PDE10A) es una fosfodiesterasa de especificidad dual que puede convertir cAMP en AMP y cGMP en GMP (Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109–117; Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118–1127 y Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071–7076). PDE10A está expresada principalmente en las neuronas del cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfativo (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551–557 y Seeger, T. F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113–126).

La PDE10A de ratón es el primer miembro identificado de la familia PDE10 de fosfodiesterasas (Fujishige, K. *et al. J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 18438–18445 y Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109–117), y se han identificado variantes de empalme N-terminal de genes tanto de rata como de humano (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551–557 y Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118–1127). Existe un alto grado de homología entre especies. A diferencia de otras familias de PDE, la PDE10A es localizada únicamente en mamíferos. El ARNm de PDE10 se expresa altamente en los testículos y el cerebro (Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118–1127; Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071–7076 y Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109–117). Estos estudios indican que, dentro del cerebro, la expresión de PDE10 es mayor en el cuerpo estriado (caudado y putamen), núcleo accumbens y tubérculo olfativo. Más recientemente, se realizó un análisis del patrón de expresión del ARNm

104

de PDE10A (Seeger, T. F. *et al. Abst. Soc. Neurosci.* **2000**, 26, 345.10) y la proteína de PDE10A en el cerebro de roedores (Menniti, F. S. *et al. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease'*, Porto, Portugal, Dec. 5–7, 2001).

5

PDE10A es expresada en altos niveles por las neuronas espinales medias (MSN) del núcleo caudado, el núcleo accumbens y las correspondientes neuronas del tubérculo olfativo. Éstos constituyen el núcleo del sistema de ganglios basales. La MSN juega un papel esencial en el bucle ganglio–talamocortical cortical–basal, integrando

10 entradas corticales/talámicas convergentes y enviando esta información integrada de vuelta a la corteza. MSN expresa dos clases funcionales de neuronas: la clase D₁ que expresa receptores de dopamina D₁ y la clase D₂ que expresa receptores de dopamina D₂. La clase D₁ de neuronas es parte de la vía de salida estriatal 'directa', que funciona de manera amplia para facilitar las respuestas de la conducta. La clase

15 D₂ de neuronas es parte de la vía de salida estriatal 'indirecta', que funciona para suprimir las respuestas de la conducta que compiten con aquellas facilitadas por la vía 'directa'. Estas vías opuestas actúan como el freno y el acelerador de un auto. Desde el punto de vista más simple, la pobreza de movimiento en la enfermedad de Parkinson resulta de la sobreactividad de la vía 'indirecta', mientras que el exceso de

20 movimiento en trastornos tales como la enfermedad de Huntington representan la sobreactividad de la vía directa. La regulación PDE10A de la señalización de cAMP y/o cGMP en el compartimiento dendrítico de estas neuronas puede estar involucrado en la filtración de las entradas cortico/talámicas a las MSN. Más aún, PDE10A puede estar involucrada en la regulación de la liberación de GABA en la

25 sustancia negra y el globo pálido (Seeger, T. F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113–126).

El antagonismo del receptor de dopamina D₂ está bien establecido en el tratamiento de la esquizofrenia. Desde la década de 1950, el antagonismo del receptor de

30 dopamina D₂ ha sido la base principal en el tratamiento de la psicosis y todos los fármacos antipsicóticos efectivos antagonizan los receptores D₂. Es probable que los

efectos de D₂ estén mediados principalmente a través de las neuronas del cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio, ya que estas áreas reciben las proyecciones dopaminérgicas más densas y tienen la expresión más potente de receptores D₂ (Konradi, C. y Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, **2001**, 50, 729–742). El agonismo del receptor de dopamina D₂ conduce a una disminución de los niveles de cAMP en las células, donde se expresa a través de la inhibición de la adenilato ciclasa, y éste es un componente de la señalización de D₂ (Stoof, J. C.; Keabian J. W. *Nature* **1981**, 294, 366–368 y Neve, K. A. *et al. Journal of Receptors and Signal Transduction* **2004**, 24, 165–205). Por el contrario, el antagonismo del receptor de D₂ aumenta de manera efectiva los niveles de cAMP, y este efecto podría ser imitado por la inhibición de fosfodiesterasas que degradan cAMP.

La mayoría de los 21 genes de fosfodiesterasa están ampliamente expresados; por lo tanto, es probable que la inhibición tenga efectos secundarios. Dado que PDE10A, en este contexto, tiene el perfil de expresión deseado, con una expresión alta y relativamente específica en las neuronas del cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio, es probable que la inhibición de PDE10A tenga efectos similares al antagonismo del receptor de D₂ y por lo tanto tenga efectos antipsicóticos.

Aunque se espera que la inhibición de PDE10A imite el antagonismo del receptor de D₂ en parte, podría esperarse que tenga un perfil distinto. El receptor de D₂ tiene componentes de señalización además de cAMP (Neve, K. A. *et al. Journal of Receptors and Signal Transduction* **2004**, 24, 165–205), con lo cual la interferencia con cAMP a través de la inhibición de PDE10A puede modular negativamente en lugar de antagonizar directamente la señalización de dopamina a través de los receptores de D₂. Esto puede reducir el riesgo de los efectos secundarios extrapiramidales que se observan con un fuerte antagonismo de D₂. Por el contrario, la inhibición de PDE10A puede tener algunos efectos no observados con el antagonismo del receptor de D₂. PDE10A también se expresa en neuronas estriatales que expresan receptores de D₁ (Seeger, T. F. *et al. Brain Research*, **2003**,

985, 113–126). Dado que el agonismo del receptor de D_1 conduce a la estimulación de la adenilato ciclasa y el resultante aumento de los niveles de cAMP, la inhibición de PDE10A probablemente también tenga efectos que imiten el agonismo del receptor de D_1 . Por último, la inhibición de PDE10A no sólo aumentará cAMP en las
5 células, sino que también podría esperarse que incremente los niveles de cGMP, ya que PDE10A es una fosfodiesterasa de especificidad dual. cGMP activa varias proteínas blanco en células como cAMP y también interactúa con las vías de señalización de cAMP. En conclusión, se probable que la inhibición de PDE10A imite el antagonismo del receptor de D_2 en parte y por lo tanto tenga un efecto
10 antipsicótico, pero el perfil podría diferir de aquel observado con los antagonistas clásicos del receptor de D_2 .

Se ha demostrado que el inhibidor de PDE10A papaverina es activo en varios modelos antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataléptico del antagonista
15 del receptor de D_2 haloperidol en ratas, pero no causó catalepsia por sí misma (WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad en ratas inducidas por PCP, mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por anfetaminas fue insignificante (WO 03/093499). Estos modelos sugieren que la inhibición de PDE10A tiene el clásico potencial antipsicótico que cabe esperar a partir de las
20 consideraciones teóricas. WO 03/093499 revela además el uso de inhibidores selectivos de PDE10 para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados. Más aún, la inhibición de PDE10A revierte los déficits subcrónicos inducidos por PCP en los cambios de atención en ratas (Rodefer *et al.* *Eur. J. Neurosci.* **2005**, 4, 1070–1076). Este modelo sugiere que la inhibición de PDE10A
25 podría aliviar los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

La distribución de PDE10A en los tejidos indica que los inhibidores de PDE10A se pueden usar para elevar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10, en especial las neuronas que comprenden los ganglios
30 basales, y los inhibidores de PDE10A de la presente invención por lo tanto podrían resultar útiles en el tratamiento de varias afecciones neuropsiquiátricas asociadas



que involucran los ganglios basales, tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y similares, y pueden tener el beneficio de no presentar efectos secundarios no deseados que se asocian con las terapias actuales disponibles en el mercado.

5

Más aún, las publicaciones recientes (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin *et al*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 2869–2873) sugieren que los inhibidores de PDE10A pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes no insulino-dependiente.

10

Con respecto a los inhibidores de PDE10A, EP 1250923 revela el uso de inhibidores selectivos de PDE10 en general, y papaverina en particular, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

- 15 WO 05/113517 revela compuestos estereoespecíficos de benzodiacepina como inhibidores de fosfodiesterasa, en especial los tipos 2 y 4, y la prevención y el tratamiento de patologías que involucran un trastorno central y/o periférico. WO 02/88096 revela derivados de benzodiacepina y sus usos como inhibidores de fosfodiesterasa, en especial el tipo 4, en el campo terapéutico. WO 04/41258 revela
- 20 derivados de benzodiacepinona y sus usos como inhibidores de fosfodiesterasa, en especial el tipo 2, en el campo terapéutico.

- Las pirrolodihidroisoquinolinas y sus variantes se revelan como inhibidores de PDE10 en WO 05/03129 y WO 05/02579. Las quinazolinas e isoquinolinas piperidinil-
- 25 sustituidas que sirven como inhibidores de PDE10 se revelan en WO 05/82883. WO 06/11040 revela compuestos de quinazolina e isoquinolina sustituidos que sirven como inhibidores de PDE10. US 20050182079 revela derivados tetrahydroisoquinolinilo sustituidos de quinazolina e isoquinolina que sirven como efectivos inhibidores de fosfodiesterasa (PDE). En particular, US 20050182079 se refiere a
- 30 aquellos compuestos que son inhibidores selectivos de PDE10. De manera análoga, US 20060019975 revela derivados piperidina de quinazolina e isoquinolina que

108

sirven como efectivos inhibidores de fosfodiesterasa (PDE). US 20060019975 también se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de PDE10. WO 06/028957 revela derivados de cinolina como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 10 para el tratamiento de síndromes psiquiátricos y neurológicos.

5

Sin embargo, estas revelaciones no se refieren a los compuestos de la invención, los cuales no están estructuralmente relacionados con ninguno de los inhibidores de PDE10 conocidos (Kehler, J. *et al. Expert Opin. Ther. Patents* **2007**, 17, 147–158), y sobre los cuales los inventores han descubierto actualmente que son inhibidores de la enzima PDE10A muy activos y selectivos.

10

Los compuestos 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol (número de registro CAS 348125-42-8) y 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-1H-benzoimidazol (número de registro CAS 296791-07-6) aparecen en las bibliotecas químicas de Scientific Exchange, Inc. y del Zelinsky Institute of Organic Chemistry, respectivamente, pero no parece haber datos farmacológicos publicados. Ambos compuestos se excluyen de las reivindicaciones de la presente invención.

15

Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos actualmente comercializados para los trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, los cuales no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de contar con métodos alternativos de tratamiento.

20

25 **Síntesis de la invención**

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima PDE10A.

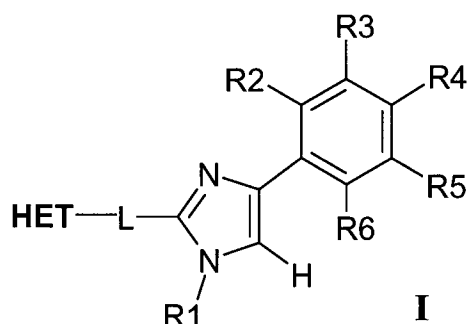
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen dicha actividad y que presentan mejor solubilidad, estabilidad metabólica y/o biodisponibilidad que los compuestos del arte previo.

30

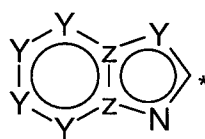
Otro objetivo de la invención consiste en proporcionar un tratamiento efectivo, en particular un tratamiento prolongado, de un paciente humano, sin causar los efectos colaterales generalmente asociados con las terapias actuales para los trastornos
5 neurológicos y psiquiátricos.

Otros objetivos de la invención serán evidentes tras leer la presente memoria descriptiva.

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



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



en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde **HET** puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R7, R8 y R9 individualmente
20 seleccionados de H; alquilo_{C₁-C₆} tal como Me; halógeno tal como cloro y bromo; ciano; haloalquilo(C₁-C₆) tal como trifluorometilo; arilo tal como fenil; alcoxi, preferiblemente C₁-C₆ tal como metoxi, dimetoxi, etoxi, metoxi-etoxi y etoxi-metoxi; e hidroalquilo_{C₁-C₆} tal como CH₂CH₂OH, y en donde * denota el punto de unión,

25 -L- es un ligador seleccionado de -S-CH₂-, -CH₂-S-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

(09)

R1 se selecciona de H; alquiloC₁-C₆ tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, isobutilo; alquilC₁-C₆-cicloalquilo(C₃-C₈) tal como ciclopropilmetilo; hidroxialquiloC₁-C₆ tal como hidroxietilo; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; arilalquiloC₁-C₆ tal como bencilo y 4-clorobencilo; y alquilC₁-C₆-heterocicloalquilo tal como tetrahidropiran-4-il-metilo y 2-morfolin-4-il-etilo;

R2-R6 se seleccionan cada uno independientemente de H; alcoxiC₁-C₆ tal como metoxi; y halógeno tal como cloro o flúor;

10

y tautómeros y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, y formas polimórficas de ellos, con la condición de que el compuesto no sea 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol o 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-1H-benzoimidazol.

15

En una forma de realización particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I en forma de tautómero simple o polimorfo.

En formas de realización separadas de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre los compuestos específicos revelados en la sección experimental de la presente.

La invención además proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para usar como medicamento.

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

30

110

La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico.

- 5 Más aún, en incluso otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que sufre un trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. En incluso otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que sufre un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al
- 10 sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que sufre una adicción a las drogas, tales como alcohol, anfetaminas, cocaína u opiato.

15 **Descripción detallada de la invención**

Definición de sustituyentes

Según se usa en el contexto de la presente invención, los términos “halo” y “halógeno” se emplean de manera indistinta y se refieren a flúor, cloro, bromo o iodo.

20

- El término “alquiloC₁–C₆” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no a modo de limitación, metilo, etilo, 1–propilo, 2–propilo, 1–butilo, 2–butilo, 2–metil–2–propilo, 2–metil–1–butilo y n–hexilo. La
- 25 expresión “hidroxialquiloC₁–C₆” se refiere a un grupo alquiloC₁–C₆ como se definió anteriormente, el cual está sustituido con un grupo hidroxil. El término “haloalquilo(C₁–C₆)” se refiere a un grupo alquiloC₁–C₆ como se definió anteriormente, el cual está sustituido con hasta tres átomos de halógeno, tal como trifluorometilo.

30

111

La expresión "alcoxiC₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena recta o ramificada que tienen de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no a modo de limitación, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi.

5

El término "cicloalquiloC₃-C₈" generalmente se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. La expresión "alquilC₁-C₆-cicloalquilo(C₃-C₈)" se refiere a un cicloalquiloC₃-C₈ como se definió anteriormente, el cual está sustituido con un alquiloC₁-C₆ de cadena recta o ramificada. Los
10 ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no a modo de limitación, ciclopropilmetilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de cuatro a ocho miembros que contiene átomos de carbono y hasta tres átomos de N, O ó S, siempre que el anillo
15 de cuatro a ocho miembros no contenga átomos de O ó S adyacentes. La valencia abierta está en el heteroátomo o en el átomo de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no a modo de limitación, azetidinilo, oxetanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y [1,4]diazepanilo. El término "hidroxiheterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se definió anteriormente, el cual está sustituido
20 con un grupo hidroxilo. El término "alquilC₁-C₆-heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se definió anteriormente, el cual está sustituido con un grupo alquiloC₁-C₆. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no a modo de limitación, tetrahidropiran-4-il-metilo y 2-morfolin-4-il-etilo.

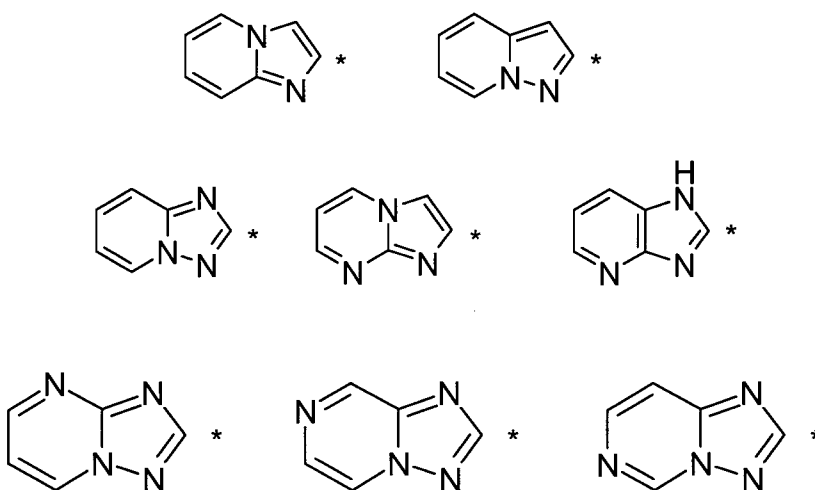
25 El término "arilo" se refiere a un anillo fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆ o haloalquilo(C₁-C₆), como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no a modo de limitación, fenilo y 4-clorofenilo.

El término "arilalquiloC₁-C₆" se refiere a un arilo como se definió anteriormente, el cual está sustituido con un alquiloC₁-C₆ de cadena recta o ramificada. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no a modo de limitación, bencilo y 4-clorobencilo.

- 5 Además, la presente invención proporciona también ciertas formas de realización de la invención que se describen a continuación.

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

HET preferentemente se selecciona entre los siguientes grupos heteroaromáticos, en donde "*" denota el punto de unión:



20

En una forma de realización adicional, el grupo heteroaromático **HET** está sustituido con un sustituyente R₇ seleccionado de H; alquiloC₁-C₆ tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁-C₆) tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; y hidroxialquiloC₁-C₆ tal como CH₂CH₂OH. En otra forma de realización, **HET** está sustituido con dos sustituyentes R₇ y R₈ individualmente seleccionados de H; alquiloC₁-C₆ tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁-

25

C₆) tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; y hidroxialquiloC₁–C₆ tal como CH₂CH₂OH. En una forma de realización adicional, **HET** está sustituido con tres sustituyentes R₇, R₈ y R₉ individualmente seleccionados de H; alquiloC₁–C₆ tal como metilo; halógeno tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁–C₆) tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; y hidroxialquiloC₁–C₆ tal como CH₂CH₂OH.

En una forma de realización específica, R₇, R₈ y R₉ son todos hidrógeno. En una forma de realización diferente, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es alquiloC₁–C₆ tal como metilo. En otra forma de realización, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es halógeno tal como cloro o bromo.

A continuación se proporcionan las formas de realización específicas del compuesto para las cuales se deriva el radical **HET**.

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

En otra forma de realización específica, **HET** es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. En otra forma de realización específica, **HET** es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo. En otra forma de realización específica, **HET** es 1-metil-1H-benzoimidazol. En otra forma de realización específica, **HET** es 1-fenil-1H-benzoimidazol. En otra forma de realización específica, **HET** es 2-(6-cloro-benzoimidazol-1-il)-etanol. En otra forma de realización específica, **HET** es 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es

114

5-cloro-imidazo[1,2-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 6-bromo-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 6-bromo-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es 8-metil-imidazo[1,2-a]piridina. En otra forma de realización específica, **HET** es imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. En otra forma de realización específica, **HET** es 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. Normalmente, **HET** es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina o [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina o [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.

En otra forma de realización de la invención, -L- es -S-CH₂-. En otra forma de realización, -L- es -CH₂-S-. En incluso otra forma de realización, -L- es -CH₂-CH₂-. En otra forma de realización adicional, -L- es -CH=CH-.

En otra forma de realización de la invención, R₁ es H. En otra forma de realización, R₁ es alquiloC₁-C₆ de cadena recta o ramificada. En otra forma de realización, R₁ es hidroxialquiloC₁-C₆. En otra forma de realización, R₁ es alquilC₁-C₆-cicloalquilo(C₃-C₈). En otra forma de realización, R₁ es alquilC₁-C₆-heterocicloalquilo. En otra forma de realización, R₁ es arilalquiloC₁-C₆. En otra forma de realización, R₁ es CH₂CN. En incluso otra forma de realización, R₁ es CH₂C(O)NH₂.

25

En una forma de realización específica, R₁ es metilo. En otra forma de realización específica, R₁ es etilo. En otra forma de realización específica, R₁ es 1-propilo. En otra forma de realización específica, R₁ es 2-propilo. En otra forma de realización específica, R₁ es isobutilo. En otra forma de realización específica, R₁ es hidroxietilo. En otra forma de realización específica, R₁ es ciclopropilmetilo. En otra forma de realización específica, R₁ es tetrahidropiran-4-il-metilo. En otra forma de realización

30

115

específica, R_1 es 2-morfolin-4-il-etilo. En otra forma de realización específica, R_1 es bencilo. En otra forma de realización específica, R_1 es 4-clorobencilo. En otra forma de realización específica, R_1 es CH_2CN . En otra forma de realización específica, R_1 es $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

5

En una forma de realización de la invención, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son todos hidrógeno. En otra forma de realización, al menos uno de R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ tal como metoxi. En otra forma de realización de la invención, al menos uno de R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es halógeno tal como cloro o flúor.

10

En una forma de realización de la invención, R_2 es hidrógeno. En otra forma de realización, R_2 es alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ tal como metoxi. En otra forma de realización, R_2 es halógeno tal como cloro o flúor.

15 En una forma de realización de la invención, R_3 es hidrógeno. En otra forma de realización, R_3 es alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ tal como metoxi. En otra forma de realización, R_3 es halógeno tal como cloro o flúor.

En una forma de realización de la invención, R_4 es hidrógeno. En otra forma de realización, R_4 es alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ tal como metoxi. En otra forma de realización, R_4 es halógeno tal como cloro o flúor.

20

En una forma de realización de la invención, R_5 es hidrógeno. En otra forma de realización, R_5 es alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ tal como metoxi. En otra forma de realización, R_5 es halógeno tal como cloro o flúor.

25

En una forma de realización de la invención, R_6 es hidrógeno. En otra forma de realización, R_6 es alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ tal como metoxi. En otra forma de realización, R_6 es halógeno tal como cloro o flúor.

30

116

Debe entenderse que los diversos aspectos, formas de realización, implementaciones y características de la invención mencionada en la presente se pueden reivindicar por separado o en cualquier combinación, como ilustran los siguientes ejemplos no limitativos:

5

En una forma de realización específica, **HET** es 5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina; -L- es -S-CH₂- o -CH₂-S-; R₁ se selecciona de hidrógeno, metilo, 1-propilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, bencilo y 2-morfolin-4-il-etilo; y R₂ - R₆ son todos hidrógeno.

10

En otra forma de realización específica, **HET** se selecciona de 5,7-dimetil-imidazo [1,2-a]pirimidina, 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; -L- se
15 selecciona de -S-CH₂-, -CH₂-S- y -CH₂CH₂-; R₁ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, 2-propilo, CH₂CN y tetrahidropiran-4-il-metilo; y R₂ - R₆ son todos hidrógeno.

20

En formas de realización separadas de la invención, el compuesto de fórmula I se
selecciona entre los siguientes compuestos específicos, en la forma de base libre, uno o varios tautómeros de dichos compuestos, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos. La Tabla 1 enumera compuestos de la invención y los correspondientes valores de IC₅₀ determinados como se describe en la sección "Ensayo de inhibición de PDE10A". Cada uno de los
25 compuestos constituye una forma de realización individual de la presente invención:

Tabla 1: Compuestos de la invención y valores de IC₅₀

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
5,7-Dimetil-2-[1-(3-metil-butil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	5,4

117

5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina	9,1
2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	12
5,7-dimetil-2-((1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-iltio)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina	20
5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	22
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	26
2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	34
2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	48
[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo	52
5,7-Dimetil-2-[4-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	59
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	61
5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	64
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina	66
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	68
5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	68
[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo	69

2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	70
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	75
2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	84
2-(4-Fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	87
6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	91
trans-5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina	92
2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	92
2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	100
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	100
2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina	110
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	140
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	170
7-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	170
2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	180
2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	180

2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida	210
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	210
5-Cloro-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	220
8-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	230
2-[4-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	240
2-[4-(2-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	250
2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida	250
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	260
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1-fenil-1H-benzoimidazol	330
2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	330
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo	360
2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	380
2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	410
6-Bromo-5,7-dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	420
2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	430

120

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-pirazolo[1,5-a]piridina	430
5-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	480
2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	570
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-1-fenil-1H-benzoimidazol	580
2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	810
2-(6-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina	830
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina	840
6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	890
2-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1100
6-Bromo-7-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1200
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	1500
2-[2-(1-Amino-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-6-cloro-benzoimidazol-1-il]-etanol	1500
2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-ilamina	1500
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	1500
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo	1600

2-[4-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1600
1-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol	1800
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina	2900
8-Metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina	370
2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina	470
4-(2-(2-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina	17
8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	12
8-Metil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	8,1
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	14
5-Metil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	8,1
4-(2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina	33
5,7-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	17
4-(2-(2-(2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina	6
6,8-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	19
5,7-dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	15

5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	12
2-(2-(1-etil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-5,7-dimetil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	36
5,7-dimetil-2-(2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)etil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	26
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	5,3
5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	24
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,32
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	25
5-Metil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5- a]piridina	2,8
2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	4,2
5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2- ilsulfanilmetil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	5
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-morfolin- 4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	6,9
2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1,6
2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	23
1-Metil-3-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]- 4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-imidazolidin-2-ona	2.8
5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-imidazol-2- il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	25

Diisopropil-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-amina	7,3
8-Metoxi-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	40
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-etil}-3-metil-imidazolidin-2-ona	25
5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	15
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	2,8
5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	1,3
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	80
5-Etil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	7,5
5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	120
5,7-Dimetil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	2,7
2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	1,3
2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	3,4
1-(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-3-metil-imidazolidin-2-ona	4,4
(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-diisopropil-amina	8,7
5,7-Dimetil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	1,4



5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	0,69
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4- fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	13
(S)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]- 4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	5,5
8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	2,5
(R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]- 4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	11
8-fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	120
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4- fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol	29
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	1,1
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-propil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	3,6
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	1,8
7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	160
7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	4,8
2-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7- dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	79
7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	29
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	7,2

125

2-{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	32
{5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-metanol	15
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	0,93
5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	33

En una forma de realización particular de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen un valor de IC₅₀ de menos de 50 nM, tal como en el rango de 0,2 – 20 nM, en particular en el rango de 0,2 – 10 nM, tal como en el rango de 0,2 – 5 nM o en el rango de 0,2 – 1 nM.

Algunos compuestos seleccionados se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para revertir la hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP). La reversión del efecto de PCP se mide como se describe en la sección “Hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP)”.

Los resultados de los experimentos demostraron que los compuestos de la invención evaluados son compuestos activos *in vivo* que revierten la hiperactividad inducida por PCP en el porcentaje mostrado en la tabla.

15

Tabla 2: Reversión de la hiperactividad inducida por PCP

Compuesto	% de reversión de la hiperactividad inducida por PCP
8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	69

5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	66
5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	84
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	38
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	67
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7- morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	17
Diisopropil-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2- il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-amina	27
8-Metoxi-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	26
5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	14
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]- 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	36
(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-diisopropil-amina	14
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	3
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol	15
8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2- il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	57
1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol	33
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	85

129

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	99
7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2- il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	30
7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2- il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	41
5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina	96
8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	31

Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención también comprende sales de los compuestos, normalmente
5 sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de
ácidos inorgánicos, así como de ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido
10 clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.
Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico,
acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico,
fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico,
mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico,
15 etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etandisulfónico,
glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-
aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilina
acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares.
Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos que son
20 farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables

enumeradas en Berge, S. M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

Más aún, los compuestos de esta invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los fines de esta invención.

Composiciones farmacéuticas

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

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de conformidad con las técnicas convencionales, tales como aquellas reveladas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se podrá apreciar que la vía dependerá del

estado general y la edad del sujeto que será tratado, la naturaleza de la afección que se tratará y el ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando resulte apropiado, las composiciones se pueden preparar con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos, o se pueden formular de modo tal de proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo, tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en el arte. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles, acuosas y no acuosas, así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar. Otras formas de administración adecuadas incluyen, aunque no a modo de limitación, supositorios, sprays, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

Las dosis orales típicas oscilan entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales típicas también oscilan entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales típicas también oscilan entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales generalmente se administran en una o varias tomas, normalmente entre una y tres tomas por día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada, y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para el especialista en el arte.

130

Las formulaciones también se pueden presentar en forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos por los especialistas en el arte. A modo de ejemplo, una forma de dosificación unitaria típica para administración oral puede contener entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 5 0,05 y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales, tales como las vías intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similares, las dosis típicas se encuentran en el orden de la mitad de 10 la dosis empleada para la administración oral.

La presente invención también proporciona un proceso para elaborar una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y al menos un portador o diluyente 15 farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el proceso antes mencionado es uno de los compuestos específicos revelados en la sección experimental de la presente.

Los compuestos de esta invención generalmente se utilizan como la sustancia libre o 20 como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de fórmula I contiene una base libre, dichas sales se preparan de manera convencional, tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula I con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos 25 representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se describieron anteriormente.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los compuestos de fórmula I en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o 30 aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas deben ser adecuadamente buferadas si es necesario, y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico con

suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula I se pueden incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos usando técnicas convencionales conocidas por los especialistas en el arte.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes sólidos, soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, aunque no a modo de limitación, jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en el arte, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas al combinar los compuestos de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable luego se administran fácilmente en varias formas de dosificación adecuadas para las vías de administración reveladas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria mediante métodos conocidos en el arte de la farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, donde cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Más aún, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en forma de polvos o gránulos, de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Si se usa un portador sólido para administración oral, la preparación se puede comprimir, colocando en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet, o

puede estar en forma de gragea o pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente, pero oscilará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsulas de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante métodos convencionales en el arte. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y luego comprimiendo la mezcla en una máquina convencional para formado de comprimidos para prepararlos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo comúnmente usado para dichos fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Tratamiento de trastornos

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

De este modo, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para usar en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psiquiátrico o una adicción a las drogas en mamíferos, incluido el ser humano, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismos cerebrales, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno

por estrés post-traumático; retardo mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de la lectura, trastorno en matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y declinación cognitiva relacionada con la edad; y en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo
5 que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delusional o de tipo depresivo; trastorno delusional; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o
10 fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y en donde la adicción a las drogas es una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiatos.

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden
15 usar en combinación con una o varias drogas adicionales en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de las drogas es más segura o más efectiva que cualquiera de las drogas sola. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con una o varias drogas adicionales que tratan,
20 previenen, controlar, mejoran o reducir el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Dichas drogas adicionales se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usadas para tal fin, en forma contemporánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen
25 aquellas que contienen uno o varios ingredientes activos adicionales, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden administrar como parte de un producto combinado de forma de dosificación unitaria, o como kit o protocolo de tratamiento, en donde una o varias drogas adicionales se administran en formas de dosificación separadas como parte de un régimen de tratamiento.

La presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero, incluido el ser humano, que sufre un trastorno neurodegenerativo seleccionado de un trastorno de la cognición o un trastorno del movimiento, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

5

Esta invención también proporciona un método para tratar un trastorno o una afección neurodegenerativa en un mamífero, incluido el ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para inhibir PDE10.

10

Esta invención además proporciona un método para tratar un sujeto que sufre un trastorno psiquiátrico, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no a modo de limitación, esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delusional o de tipo depresivo; trastorno delusional; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y el trastorno de la ansiedad se selecciona de trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno por estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

25

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar ventajosamente en combinación con al menos un agente neuroléptico (el cual puede ser un agente antipsicótico típico o atípico) a fin de proporcionar un mejor tratamiento de los trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia. Las combinaciones, los usos y los métodos de tratamiento de la invención también pueden brindar ventajas en el tratamiento de pacientes que no

30

13S

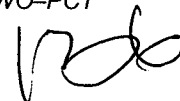
responden adecuadamente o que presentan resistencia a otros tratamientos conocidos.

La presente invención de este modo proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, método que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, ya sea solo o como terapia combinada junto con al menos un agente neuroléptico.

El término "agente neuroléptico", según se usa en la presente, se refiere a fármacos que tienen el efecto sobre la cognición y la conducta de los agentes antipsicóticos que reducen la confusión, las delusiones, las alucinaciones y la agitación psicomotriz en pacientes con psicosis. También conocidos como grandes tranquilizantes y fármacos antipsicóticos, los agentes neurolépticos incluyen, aunque no a modo de limitación: fármacos antipsicóticos típicos, incluidas las fenotiazinas, que adicionalmente se dividen en alifáticos, piperidinas y piperazinas, tioxantenos (por ejemplo, cisordinol), butirofenonas (por ejemplo, haloperidol), dibenzoxazepinas (por ejemplo, loxapina), dihidroindolonas (por ejemplo, molindona), difenilbutilpiperidinas (por ejemplo, pimozida) y fármacos antipsicóticos atípicos, incluidos los bencisoxazoles (por ejemplo, risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

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

La presente invención asimismo proporciona un método para tratar un sujeto que sufre un trastorno cognitivo, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de trastornos cognitivos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no a modo de limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia



- multi-infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismos cerebrales, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés
- 5 post-traumático; retardo mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de la lectura, trastorno en matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y declinación cognitiva relacionada con la edad.
- 10 Esta invención además proporciona un método para tratar un trastorno del movimiento, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de trastornos del movimiento que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no a modo de limitación, enfermedad de Huntington y disquinesia asociada
- 15 con la terapia agonista de dopamina. Asimismo, esta invención proporciona un método para tratar un trastorno del movimiento seleccionado de enfermedad de Parkinson y síndrome de piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.
- 20 Esta invención proporciona también un método para tratar un trastorno del humor, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de trastornos del humor y episodios del humor que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no a modo de limitación, episodio depresivo importante de tipo leve, moderado o
- 25 severo, episodio maníaco o mixto, episodio hipomaníaco; episodio depresivo con características típicas; episodio depresivo con características melancólicas; episodio depresivo con características catatónicas; episodio del humor con el inicio del post-parto; depresión posterior a un accidente cerebrovascular; trastorno depresivo grave; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual;
- 30 trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; trastorno depresivo grave superpuesto a un trastorno psicótico tal como un trastorno delusional o esquizofrenia;

un trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se entiende que un trastorno del humor es un trastorno psiquiátrico.

Esta invención proporciona también un método para tratar una adicción a las drogas, por ejemplo una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiáceos, en un mamífero, incluido el ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para tratar la adicción a las drogas.

10 Esta invención además proporciona un método para tratar una adicción a las drogas, por ejemplo una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiáceos, en un mamífero, incluido el ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para inhibir PDE10.

15 El término "adicción a las drogas", según se usa en la presente, significa un deseo anormal por la droga y generalmente se caracteriza por alteraciones de las motivaciones, tales como una compulsión para tomar la droga deseada y episodios de intenso deseo por la droga.

20 La adicción a las drogas está generalmente considerada un estado patológico. El trastorno de adicción implica la progresión en el uso agudo de la droga hasta el desarrollo de una conducta de búsqueda de droga, la vulnerabilidad a las recaídas, y la capacidad reducida y retardada de responder a los estímulos naturalmente atractivos. Por ejemplo, el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*,
25 *Fourth Edition* (DSM-IV) [Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Cuarta Edición] ha establecido tres estadios de adicción: preocupación/anticipación, antojo/intoxicación y abstinencia/efecto negativo. Estos estadios siempre se caracterizan, respectivamente, por constantes antojos y preocupación por obtener la sustancia; por usar mayor cantidad de la sustancia que la necesaria para
30 experimentar los efectos intoxicantes; y por experimentar tolerancia, síntomas de abstinencia y menor motivación para las actividades de la vida cotidiana.

Esta invención también proporciona un método para tratar un trastorno que comprende, como síntoma, una deficiencia de atención y/o cognición en un mamífero, incluido el ser humano, método que comprende administrar a dicho
5 mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para tratar dicho trastorno.

Otros trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son los trastornos obsesivo-compulsivos, el síndrome de Tourette y otros trastornos
10 relacionados con tics.

Según se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, un "trastorno o afección neurodegenerativa" se refiere a un trastorno o una afección causada por la disfunción y/o muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de
15 estos trastornos y afecciones se puede facilitar mediante la administración de un agente que previene la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones, y/o que mejora la función de las neuronas dañadas o sanas de modo de compensar la pérdida de función causada por la disfunción o muerte de las neuronas en riesgo. El término "agente neurotrófico", según se usa en la
20 presente, se refiere a una sustancia o agente que tiene algunas o todas estas propiedades.

Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no a modo de limitación,
25 enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia relacionada con el SIDA y demencia fronto-temporal; neurodegeneración asociada con traumatismos cerebrales; neurodegeneración asociada con accidentes cerebrovasculares, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por
30 hipoglicemia; neurodegeneración asociada con ataques epilépticos;

neurodegeneración asociada con envenenamiento por neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una forma de realización de la presente invención, el trastorno o la afección neurodegenerativa involucra neurodegeneración de las neuronas espinales medias estriatales en un mamífero, incluido el ser humano.

En otra forma de realización de la presente invención, el trastorno o la afección neurodegenerativa es la enfermedad de Huntington.

10

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar un sujeto a fin de reducir la grasa corporal o el peso corporal, o para tratar diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), síndrome metabólico o intolerancia a la glucosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. En las formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano, el sujeto tiene sobrepeso o es obeso, y el antagonista se administra por vía oral. En otra forma de realización preferida, el método además comprende administrar un segundo agente terapéutico al sujeto, preferentemente un agente anti-obesidad, por ejemplo, rimonabant, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, pseudoefedrina o péptido YY3-36, o sus análogos.

El término "síndrome metabólico", según se usa en la presente, se refiere a una variedad de afecciones que ponen a la persona en alto riesgo de padecer enfermedades de las arterias coronarias. Estas afecciones incluyen diabetes tipo 2, obesidad, alta presión arterial y un perfil lipídico pobre con elevado colesterol LDL ("malo"), bajo colesterol HDL ("bueno") y elevados triglicéridos. Todas estas afecciones están asociadas con altos niveles de insulina en sangre. El defecto fundamental en el síndrome metabólico es la resistencia a la insulina tanto en el tejido adiposo como en los músculos.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en la presente se incorporan aquí por referencia en su totalidad y en el mismo grado que si cada referencia estuviera indicada individual y específicamente como incorporada por referencia y presentada en su totalidad (hasta el grado

5 máximo permitido por la ley).

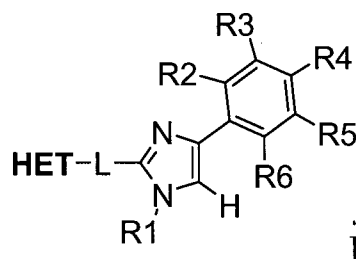
Los títulos y subtítulos se usan en la presente con fines de conveniencia únicamente, y no deben interpretarse como una limitación a la invención de modo alguno.

- 10 El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el texto ilustrativo (incluidas las frases “por ejemplo”, “a modo de ejemplo”, “por ej.” y “tal/es como”) en la presente memoria descriptiva tiene por único fin ilustrar mejor la invención, y no implica ninguna limitación al alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario.
- 15 La cita y la incorporación de documentos de patentes en la presente se hace por motivos de conveniencia únicamente, y no refleja ninguna opinión sobre la validez, patentabilidad y/o posibilidad de llevar a la práctica respecto de dichos documentos de patentes.
- 20 La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto citado en las reivindicaciones que se anexan, en el grado que lo permitan las leyes aplicables.

Sección experimental

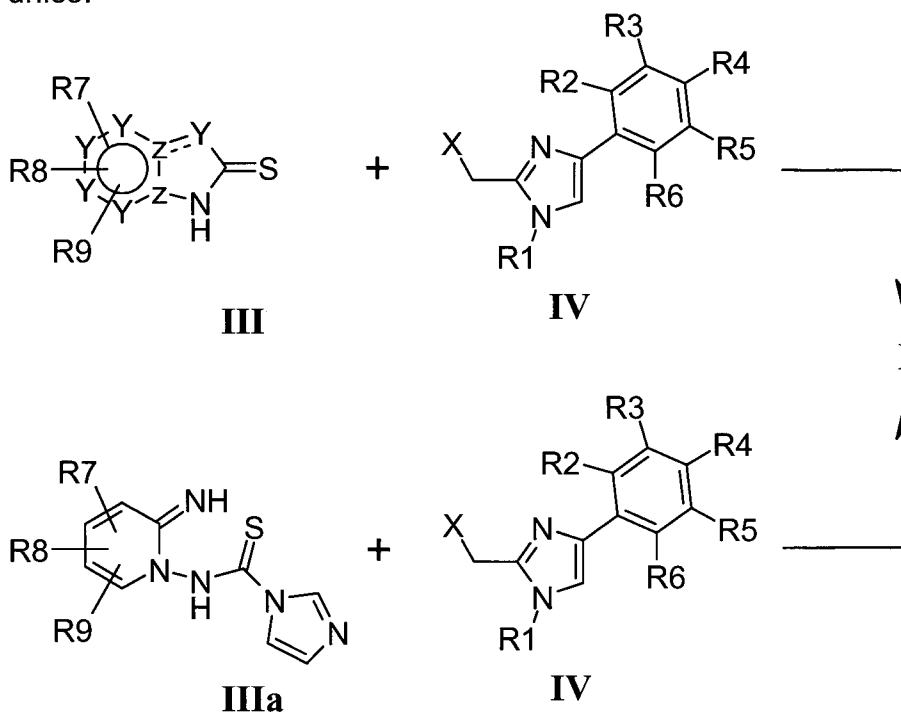
25

Preparación de los compuestos de la invención



Los compuestos de fórmula general I de la invención se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, en los esquemas de reacción y en el análisis que sigue, **HET**, R_1 - R_9 , $-L-$, Z e Y son como se definió anteriormente.

Los compuestos de fórmula I, en donde $-L-$ es $-S-CH_2-$, se pueden preparar a través del acoplamiento de un nucleófilo de fórmula III o IIIa con un electrófilo de fórmula IV, donde X es un grupo saliente, por ejemplo, Cl, Br, I, metansulfonilo, 4-toluensulfonilo, como se muestra en el esquema 1. En la reacción entre IIIa y IV, la alquilación del átomo de azufre de IIIa con IV y el cierre del anillo para formar el anillo triazol se producen en las mismas condiciones de reacción en un procedimiento de recipiente único.



15

Esquema 1.

Esta reacción generalmente se lleva a cabo en un solvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base de carbonato tal como carbonato de potasio o una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, opcionalmente bajo presión en un recipiente cerrado. Otros solventes adecuados incluyen benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno. Alternativamente, se pueden usar mezclas de solventes tales como tolueno/2-propanol.

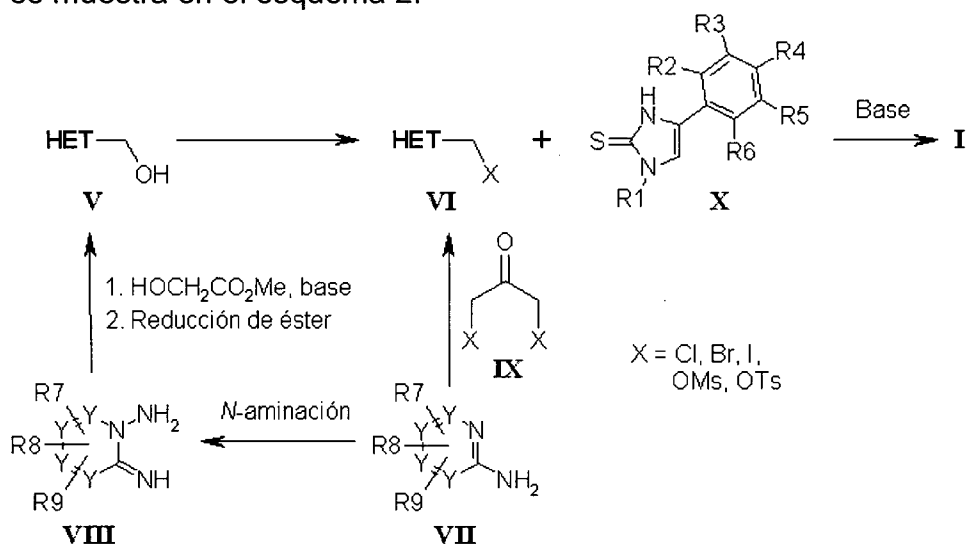
- 10 Los compuestos de fórmula **III** están disponibles en el comercio o se pueden preparar como se describe en la literatura; véase, por ejemplo, Brown *et al.* *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 397–404; Yutilov *et al.* *Khim. Geter. Soedin.* **1988**, 799–804; Wilde *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 167–172; Kidwai *et al.* *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, 49, 288–291. Los compuestos de fórmula **IIIa** se pueden preparar como se describe en WO 96/01826 a partir de las correspondientes 1,2-diaminopiridinas por reacción con tiocarbonildiimidazol en un solvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o +40°C. Las 1,2-diaminopiridinas necesarias se pueden obtener fácilmente a partir de las correspondientes 2-aminopiridinas disponibles en el comercio por reacción con un
- 15
- 20 reactivo de *N*-aminación adecuado, tal como *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina, en un solvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C o temperatura ambiente; véase WO 96/01826.

- Los 2-halometil-4-(aril)-1H-imidazoles de fórmula **IV** se pueden preparar por halogenación de los correspondientes 2-hidroximetil-4-(aril)-1H-imidazoles usando un reactivo adecuado, por ejemplo cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, opcionalmente usando un solvente adecuado tal como diclorometano, mediante métodos bien conocidos para los químicos especialistas en el arte. Los 2-hidroximetil-4-(aril)-1H-imidazoles necesarios se pueden preparar mediante
- 25
- 30 métodos conocidos en el arte (véase, por ejemplo, Magdolen, P; Vasella, A. *Helv.*

143

Chim. Acta **2005**, 88, 2454 – 2469; Song, Z. *et al. J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1859–1867).

Los compuestos de fórmula I, en donde –L– es –CH₂–S –, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un nucleófilo de fórmula X con un electrófilo de fórmula VI como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2.

10

Esta reacción generalmente se lleva a cabo en un solvente tal como 1–propanol, tolueno, DMF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base de carbonato tal como carbonato de potasio o una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, opcionalmente bajo presión en un recipiente cerrado. Otros solventes adecuados incluyen benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2–propanol y xileno. Alternativamente, se pueden usar mezclas de solventes tales como tolueno/2–propanol.

Algunos electrófilos de fórmula VI están disponibles en el comercio, y muchos otros son conocidos en el arte; véase, por ejemplo, JP 59176277. El electrófilo VI, donde X es un grupo saliente, por ejemplo Cl, Br, I, metansulfonilo, 4–toluensulfonilo, también se puede preparar por conversión del alcohol primario de compuestos de fórmula V a dicho grupo saliente mediante métodos conocidos para los químicos especialistas en

MSH

el arte. Dichos métodos se pueden seleccionar, por ejemplo, de la reacción de compuestos de fórmula **V** con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, cloruro de metansulfonilo o cloruro de 4-toluensulfonilo, opcionalmente en presencia de un solvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, y

5 opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. Alternativamente, los electrófilos de fórmula **VI** se pueden preparar haciendo reaccionar aminas aromáticas disponibles en el comercio de fórmula **VII** con 1,3-dihaloacetonas de fórmula **IX**, por ejemplo 1,3-dicloroacetona, en un solvente adecuado, tal como 1,2-dimetoxietano o etanol, a una temperatura adecuada, tal

10 como temperatura ambiente o de reflujo. Algunos electrófilos de fórmula **V** están disponibles en el comercio, y muchos otros son conocidos en el arte; véase, por ejemplo, Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109–1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4568–4572. Alternativamente, los alcoholes de fórmula **V** se pueden preparar haciendo

15 reaccionar aminas aromáticas disponibles en el comercio de fórmula **VII** con un reactivo de *N*-aminación adecuado, tal como *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina, en un solvente adecuado, tal como cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C o temperatura ambiente (véase WO 96/01826), para proporcionar compuestos de fórmula **VIII**. Dichos compuestos de fórmula **VIII** se pueden convertir en compuestos

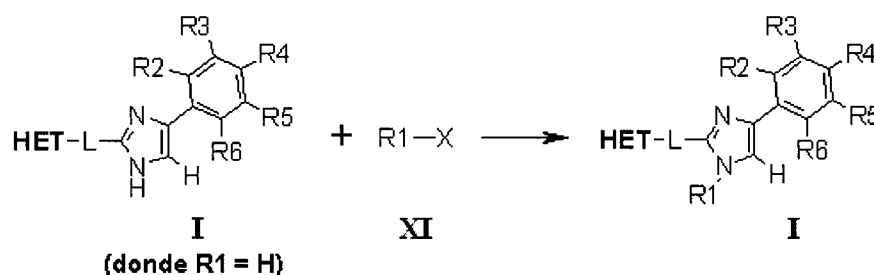
20 de fórmula **V** por reacción con glicolato de metilo, seguida por la reducción del éster metílico al alcohol necesario usando un agente reductor adecuado, tal como hidróxido de litio y aluminio, en un solvente adecuado tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, usando métodos conocidos para los químicos especialistas en el arte.

25

Los compuestos de fórmula **X** se encuentran disponibles en el comercio o se pueden preparar como se describe en la literatura; véase, por ejemplo, Kjellin, G; Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2879–2887; Laufer, S. A. *et al. Synthesis* **2008**, 253–266.

30

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

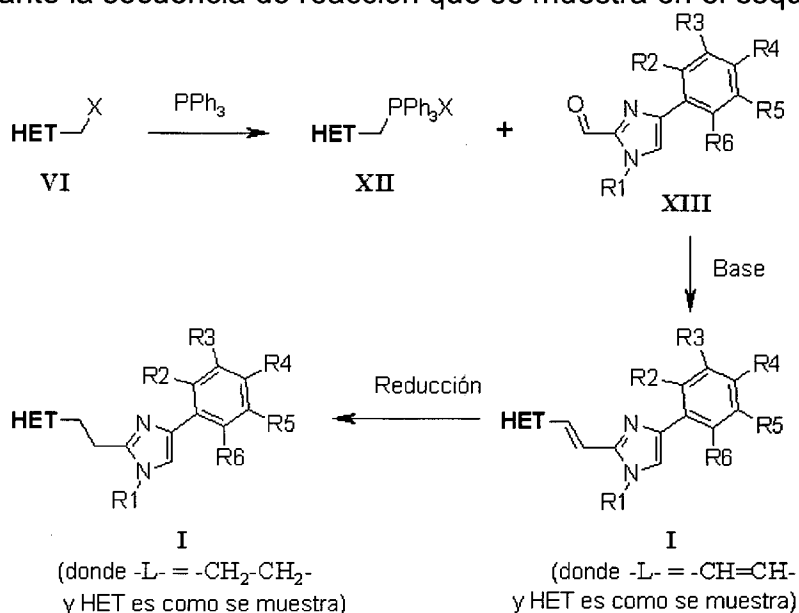


5

Esquema 3.

Esta reacción generalmente se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como una base de carbonato, por ejemplo carbonato de potasio, o una base de amina terciaria, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C.

Los compuestos de fórmula I, en donde -L- es -CH=CH- o -CH₂-CH₂-, se pueden preparar mediante la secuencia de reacción que se muestra en el esquema 4.



Esquema 4.

Específicamente, los compuestos de fórmula I, en donde $-L-$ es $-CH_2-CH_2-$, se pueden preparar mediante la reducción de un alqueno de fórmula I, en donde $-L-$ es $-CH=CH-$, por hidrogenación usando un catalizador de metal de transición, tal como metal paladio, junto con una fuente de hidrógeno, tal como gas hidrógeno, hidrógenocarbonato de amonio o ciclohexadieno. Dichos alquenos de fórmula I, en donde $-L-$ es $-CH=CH-$, se pueden preparar a través de la reacción de Wittig entre una sal de fosfonio de fórmula XII y un aldehído de fórmula XIII en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La sal de fosfonio de fórmula XII se puede obtener fácilmente a través de la reacción de compuestos de fórmula VI (véase el esquema 2 anterior) con trifenilfosfina mediante métodos conocidos por los químicos especialistas en el arte. Los aldehídos de fórmula XIII se pueden obtener fácilmente por oxidación de alcoholes de fórmula V (véase el esquema 2 anterior) mediante métodos conocidos por los químicos especialistas en el arte, por ejemplo haciendo reaccionar alcoholes de fórmula V con un agente oxidante adecuado, tal como periodinano de Dess-Martin, en un solvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

La invención revelada en la presente se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Métodos generales

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

25 Método A:

Se utilizó un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización de presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: 4,6 x 30 mm, columna Waters Symmetry C18 con un tamaño de partícula de 3,5 μ m; temperatura de columna: 60°C; sistema solvente: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/ acetonitrilo/ ácido trifluoroacético (5:95:0,035); método:

148

elución por gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 2,4 minutos y con una velocidad de flujo de 3,3 ml/min.

Método B:

- 5 Se utilizó un sistema Agilent 1100 LCMS con un detector de masa G1946C o G1946A. Columna: 2,0 x 50 mm YMC ODS–AQ con un tamaño de partícula de 5 µm; Temperatura de columna: 50°C; sistema solvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); método: elución por gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 3,5 minutos y con una velocidad de flujo
- 10 de 0,8 ml/min.

Método C:

- Se utilizó un instrumento PE Sciex API 300 equipado con fotoionización de presión atmosférica y un sistema Waters UPLC. Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm,
- 15 2,1 x 50 mm (Waters); temperatura de columna: 60°C; sistema solvente: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/ acetonitrilo/ ácido trifluoroacético (5:95:0,035); método: elución por gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con una velocidad de flujo de 1,2 ml/min.

20 Método D:

- Se utilizó un sistema Agilent 1100 LCMS con un detector de masa G1946C o G1946A. Columna: 2,0 x 50 mm YMC ODS–AQ con un tamaño de partícula de 5 µm; temperatura de columna: 50°C; sistema solvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); método: elución por
- 25 gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 3,4 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min.

Método E:

- Se utilizó un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización de
- 30 presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC–8A/SLC–10A LC. Columna: 4,6 x 30 mm Waters Symmetry C18, columna con un tamaño de partícula de 3,5 µm;

temperatura de columna: 60°C; sistema solvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,95:0,05) y B = metanol/ácido trifluoroacético (99,965:0,035); método: elución por gradiente lineal con A:B = 83:17 a 0:100 en 2,4 minutos y con una velocidad de flujo de 3,0 ml/min.

5

La purificación por LC-MS preparativa se realizó en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química de presión atmosférica. Columna: 50 x 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 µm; método: elución por gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con una velocidad de flujo de 22,7 ml/minuto. La recolección de la fracción se llevó a cabo mediante detección por MS de flujo dividido.

10

Los espectros de RMN ¹H se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance AV500 o a 250,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DPX250. Se usó TMS como estándar de referencia interno. Los valores del cambio químico se expresan en ppm. Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, br s = singlete ancho y br = señal ancha.

15

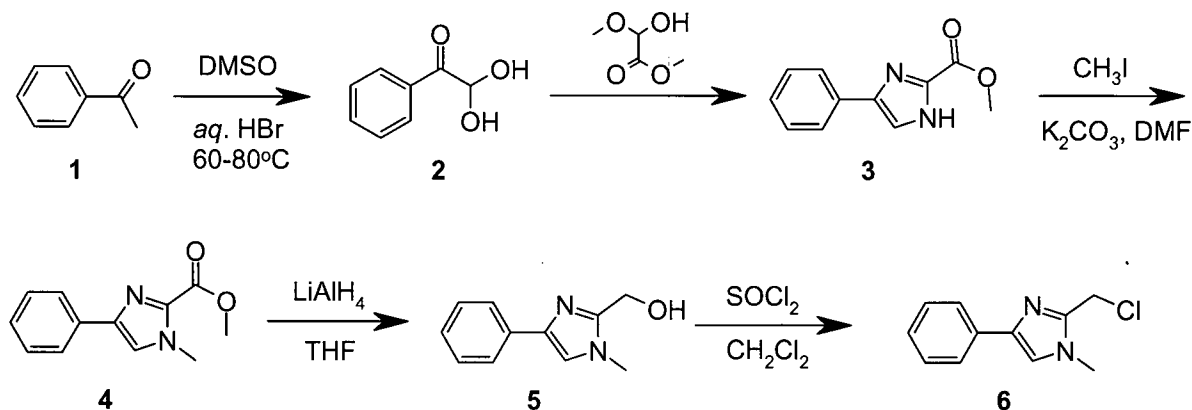
20

Las abreviaturas son las que figuran en la ACS Stile Guide: "The ACS Stileguide – A manual for authors and editors", Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620

Preparación de intermediarios

25

2-Clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol



Se usó una adaptación del método descrito por Song *et al.*, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1859. En un matraz de fondo redondo equipado con entrada de nitrógeno, salida de gas a un limpiador para blanqueamiento y sonda de temperatura se cargó DMSO
5 (113 ml) y acetofenona **1** (10 g, 83,2 mmol). La solución se calentó hasta 60°C, y se agregó lentamente HBr acuoso a través de un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 60°C y 68°C. Se empleó un barredor de nitrógeno para remover el sulfuro de dimetilo en cuanto se formaba. Una vez completada la adición de HBr, la temperatura interna se mantuvo en 65°C con
10 calentamiento externo hasta que la reacción se completó. La reacción se extinguió vertiendo la reacción de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo y se obtuvo 2,2-dihidroxi-1-fenil-etanona **2**. La reacción se monitoreó por TLC.

A un matraz de fondo redondo cargado con 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo
15 (2,14 g, 25,9 mmol) y acetato de amonio (4,108 g, 52 mmol) en metanol (30 ml), se agregó ácido acético (30 ml) por goteo, seguido por la adición de una solución de 2,2-dihidroxi-1-feniletanona **2** (2 g, 13 mmol) en metanol con agitación. Al cabo de 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se mezcló con ácido clorhídrico 0,5 N. La solución se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se
20 alcalinizó con hidróxido de sodio 5N hasta un pH = 9 y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto éster metílico del ácido 4-fenil-1H-imidazol-2-carboxílico **3**.

25 A una solución del compuesto **3** (1,0 g, 5 mmol) en DMF (20 ml) se le agregó iodometano (4 ml, 7,5 mmol) y K₂CO₃ (1,0 g, 7,5 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C

150

durante 1 hora hasta que la TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) mostró que el compuesto **3** estaba completamente consumido. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **4** (0,83 g, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81–7,78 (m, 2H), 7,39–7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,29–7,25 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

A una solución del compuesto **4** (0,8 g, 3,7 mmol) en THF (8 ml) se le agregó LiAlH₄ (0,21 g, 5,5 mmol) a –5°C bajo N₂. La mezcla se agitó a –10°C durante 2 horas y se extinguió con una solución acuosa de NH₄Cl a 0°C hasta que el pH alcanzó un valor de 6. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **5** (0,5 g, 75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,69–7,67 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,15–7,12 (m, 1H), 5,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H).

A una solución de (1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-metanol **5** (0,2 g, 0,097 mmol) se le agregó SOCl₂ (0,14 g, 0,121 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó para proporcionar 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol **6**, el cual se usó sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,54–7,49 (m, 2H), 7,43–7,41 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

25

Los siguientes intermediarios se prepararon de manera similar:

2-Clorometil-1-etil-4-fenil-1H-imidazol

95% de rendimiento, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,92–7,89 (m, 2H), 7,51–7,47 (m, 2H), 7,43–7,39 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,2Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2Hz, 3H).

30

151

2-Clorometil-1-isopropil-4-fenil-1H-imidazol

100% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,52–7,29 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,84–4,75 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

5

2-clorometil-4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol

80% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06–8,02 (m, 1H), 7,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,34–7,29 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

10 2-clorometil-4-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol

89% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,07 (s, 1H), 7,58–7,51 (m, 3H), 7,27–7,23 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

2-clorometil-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol

15 74% de rendimiento, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,19 (s, 1H), 7,94–7,91 (m, 2H), 7,37–7,33 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

2-clorometil-4-(2-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol

20 74% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48–7,38 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

2-clorometil-4-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol

99% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (s, 1H), 8,00–7,99 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,52–7,43 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

25

2-clorometil-4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol

80% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,00 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

30 2-clorometil-4-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

93% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,0\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,13–7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

5 2-clorometil-4-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

90% de rendimiento, ^1H RMN (300 MHz, $\text{Metanol}-d_4$): δ 8,05 (s, 1H), 7,55–7,44 (m, 1H), 7,32–7,24 (m, 2H), 7,14–7,06 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

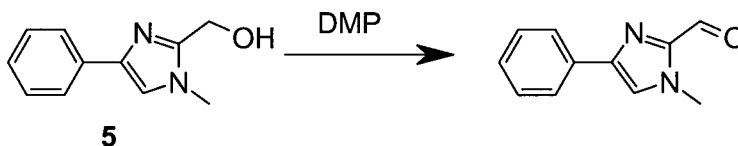
2-clorometil-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

10 97% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,02 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

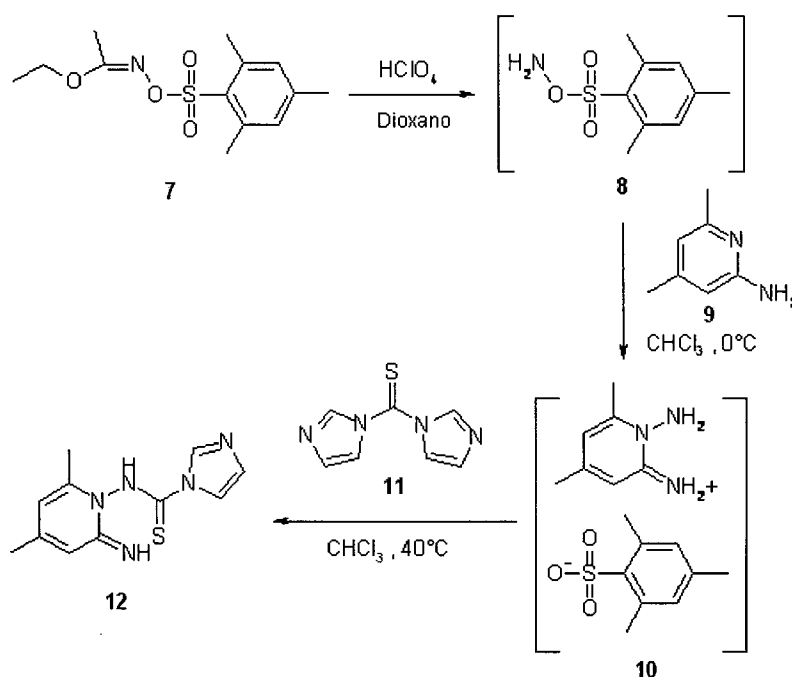
2-Clorometil-4-fenil-1H-imidazol (por omisión del paso de metilación)

81% de rendimiento, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,21 (s, 1H), 7,96–7,92 (m, 2H), 7,59–7,55 (m, 2H), 7,50–7,47 (m, 1H), 5,12 (s, 2H).

1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído



A una solución de (1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-metanol **5** (50,0 mg, 0,266 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,0 ml) bajo Ar se le agregó periodinano de Dess-Martin (124 mg, 0,292 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le agregó solución saturada de NaHCO_3 , la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , los volátiles se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en un sistema FlashMaster (elución por gradiente; 0–100% acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (39,1 mg, 79%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7\text{ Hz}$, 2H), 7,42 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H), 7,30 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 1H), 3,99 (s, 3H).

(2-Imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico

- 5 Se usó una adaptación del método descrito en WO 96/01826. A una solución de O-mesitilsulfonilacetohidroxamato de etilo **7** (1,7 g, 6,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) enfriada en un baño de hielo (se congela a $8-9^\circ\text{C}$) se le agregó ácido perclórico al 70% (7,5 ml) por goteo durante 15 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 15°C . La mezcla luego se diluyó con agua helada (100 ml) para precipitar
- 10 el producto O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina **8**, el cual se filtró, se lavó a fondo con agua, e inmediatamente se disolvió en cloroformo (10 ml) mientras aún estaba húmedo (*¡PRECAUCIÓN! ¡8 es explosivo cuando se seca!*). La capa orgánica se separó y se hizo pasar a través de un taco de Na_2SO_4 en una jeringa de frita para eliminar el agua. La solución de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina **8** así obtenido se
- 15 agregó por goteo a una solución de 2-amino-4,6-dimetilpiridina **9** (0,611 g, 5,00 mmol) en cloroformo (10 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas para efectuar la conversión al intermediario **10**. A la mezcla de reacción luego se agregó 1,1'-tiocarbonildiimidazol **11** (1,16 g, 6,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 40°C
- 20 durante toda la noche. Los volátiles se evaporaron, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (elución por gradiente con heptano:acetato de etilo 100:0 $\rightarrow$ 0:100) para proporcionar (2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-

1-carbotioico **12** en forma de sólido blanquecino (0,50 g, 40%) que contiene una cantidad menor de imidazol residual. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (br s, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

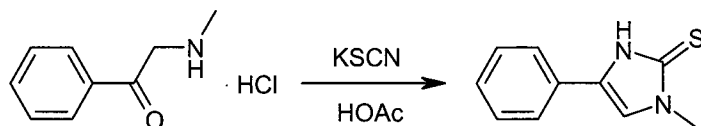
5

Los siguientes intermediarios se prepararon de manera análoga, excepto que se usaron para la preparación de compuestos finales sin purificación ni caracterización previa:

- 10 (5-Bromo-2-imino-4-metil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico
(5-Bromo-2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico
(5-Cloro-2-imino-3-metil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico
(5-Ciano-2-imino-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico

15

1-Metil-4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona



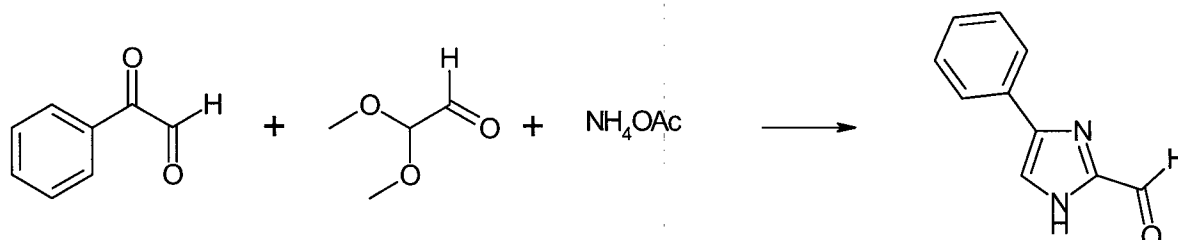
- Se usó una adaptación del método reportado por Kjellin y Sandström, *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2879–2887. Una mezcla de clorhidrato de 2-metilamino-1-fenil-etanona (0,754 g, 4,06 mmol) (véase, por ejemplo, Hyde *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 2287–2292; Shang *et al.* *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7780–7784) y tiocianato de potasio (0,434 g, 4,46 mmol) en ácido acético (12 ml) se calentó a 140°C durante 10 minutos usando un sintetizador de microondas. La dilución con agua (50 ml) y el enfriamiento en un baño de hielo precipitaron el producto. Éste se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,365 g, 47%) puro, en forma de sólido blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,66 (br s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H).

- 30 El siguiente intermediario se preparó de manera análoga:

4-Fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona

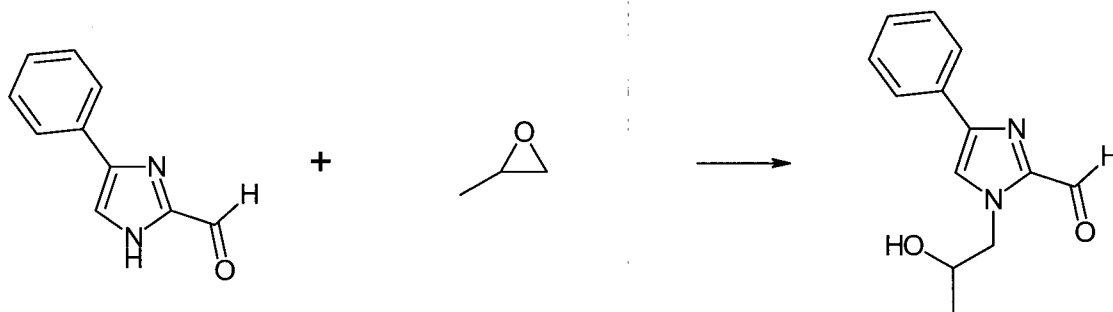
80% de rendimiento, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,53 (br s, 1H), 12,15 (br s, 1H), 7,69–7,65 (m, 2H), 7,41–7,35 (m, 3H) 7,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H).

5

4-Fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído

Una solución de fenilgloxal monohidrato (102 g, 0,67 mol) y glioxal dimetil acetal (solución al 60% en agua, 232 ml, 1,54 mol) en metanol (1,1 l) se trató con una solución de acetato de amonio (202 g, 2,61 mol) en metanol (1,1 l), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se suspendió en una solución de HCl 2N (1,1 l) y se calentó a 80°C durante 30 minutos. La solución enfriada se extrajo con EtOAc (200 ml), y la capa acuosa separada se alcalinizó hasta un pH de 9 con una solución de 9N NaOH.

Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (97,2 g, 84%) en forma de sólido color marrón claro. LC-MS: $m/z = 173,0$ (MH^+), $t_R = 0,66$ min., método C.

1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído

20

En un recipiente cerrado, una suspensión de 4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído (200 mg, 1,16 mmol) y carbonato de sodio (60 mg, 0,6 mmol) en etanol (4 ml) se trató con óxido de propileno (170 μl , 2,4 mmol) y se calentó a 100°C durante 3 h. La solución enfriada se filtró, y los sólidos se lavaron con DCM. Los volátiles se

576

eliminaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se usó sin purificación adicional (250 mg, 63%). LC-MS: $m/z = 231,5$ (MH^+), $t_R = 0,41$ min., método A.

- 5 Los siguientes intermediarios se prepararon de manera análoga, excepto que se usaron para la preparación de compuestos finales sin purificación ni caracterización previa:

(S)-1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído

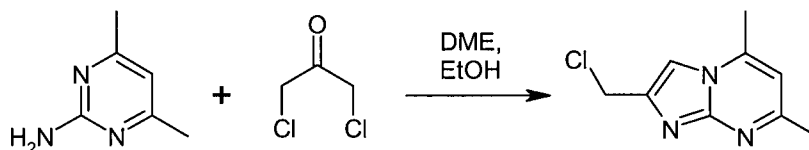
10

(R)-1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído

1-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído a partir de 1-cloro-2-metil-2-propanol.

15

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



- Una solución de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (2,46 g, 20,0 mmol) y 1,3-dicloro-2-propanona (2,67 g, 21,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agitó a 45°C durante toda la noche. Se formó un precipitado, el cual se recogió por filtración y luego se sometió a reflujo con etanol (15 ml) durante 2 horas. Luego de enfriarlo hasta temperatura ambiente, el producto se precipitó en forma de agujas blancas, las cuales se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título puro, en forma de su sal de clorhidrato (883 mg, 19%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,84 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

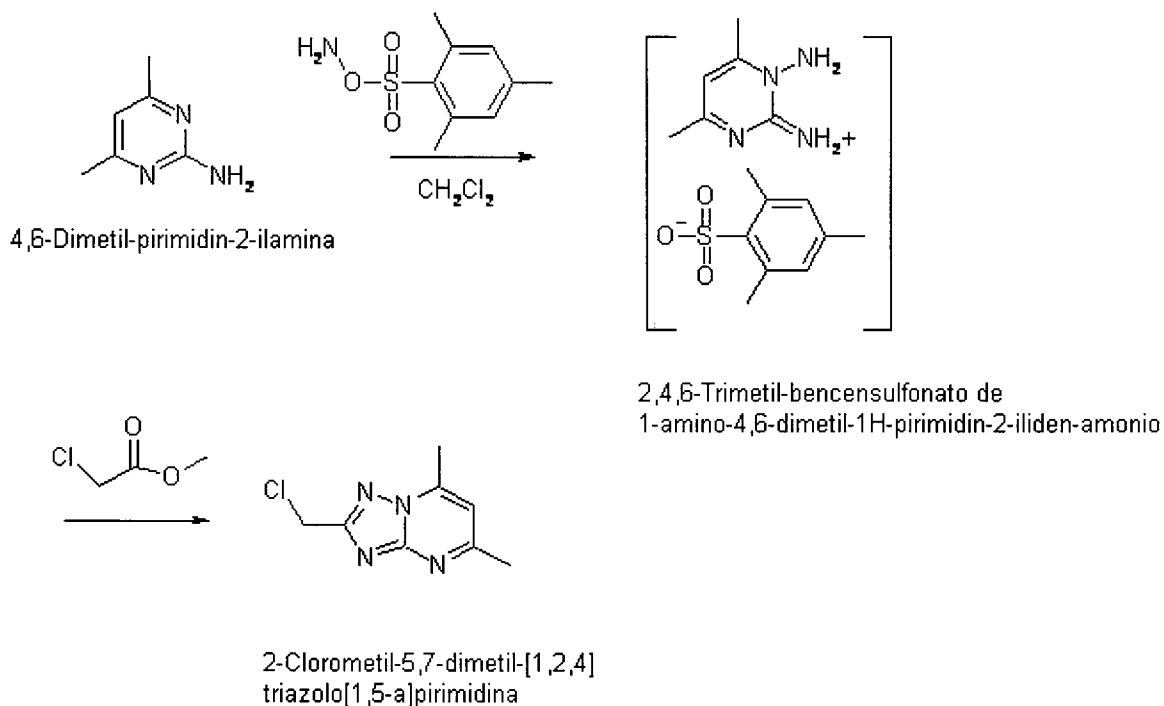
El siguiente intermediario se preparó de manera análoga, pero con una temperatura de reacción de 90°C para el primer paso:

30

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

62% de rendimiento, LC-MS: $m/z = 168,2$ (MH^+), $t_R = 0,13$ min., método A.

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



5

A una solución de 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamina (25 g, 200 mmol) en 400 ml de CH_2Cl_2 se le agregó por goteo una solución de hidroxilamin-2,4,6-trimetil-bencensulfonato (105 g, 488 mmol) en 300 ml de CH_2Cl_2 a $0^\circ C$, y la mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 1 h y se filtró. El sólido se recogió y se lavó con CH_2Cl_2 (100 ml) para obtener 2,4,6-trimetil-bencensulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-iliden-amonio (40 g, rendimiento: 62%).

Una mezcla de 2,4,6-trimetil-bencensulfonato de 1-amino-4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-iliden-amonio (40 g, 0,1 mol) y NaOH (10 g, 0,2 mol) en 500 ml de EtOH se agitó a $50-60^\circ C$ durante 1 hora. Después de agregar éster metílico del ácido cloroacético (16,6 g, 0,15 mol), la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. Tras concentrarlo bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de

15

20

158

petróleo/EtOAc = 2/1) para proporcionar 2 g de 2-clorometil-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina con un 9% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,55 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); LC-MS (MH^+): m/z = 196,9, t_R (min., método A) = 0,52.

5

Los siguientes intermediarios se prepararon de manera análoga:

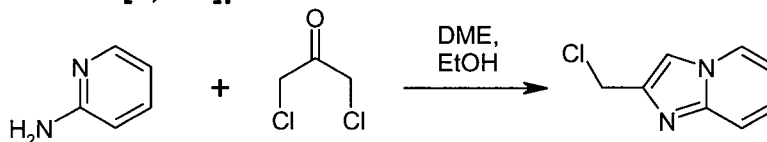
7-Cloro-2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina a partir de 6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-ilamina preparada como se describe en Henze *et al.* J. Org. Chem **1952**, 17, 1320-1327. 3,2% de rendimiento, LC-MS: m/z = 231,5 (MH^+), t_R = 1,13 min., método E.

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazina a partir de 2-amino-3,6-dimetilpirazina. 60% de rendimiento, ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), LC-MS: m/z = 196,9 (MH^+), t_R = 0,64 min., método A.

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 6-cloro-5-etil-2-metil-pirimidin-4-ilamina. 21% de rendimiento, LC-MS: m/z = 245,0 (MH^+), t_R = 0,72 min., método A.

2-Clorometil-8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a partir de 3-metoxi-6-metil-piridin-2-ilamina.

25 2-Clorometil-imidazo[1,2-a]piridina



Se usó el método de Vanelle *et al.* *Tetrahedron* **1991**, 47, 5173-5184. A una solución de 1,3-dicloro-2-propanona (2,69 g, 21,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le agregó 2-aminopiridina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante este tiempo, se formó un precipitado espeso, el cual se recogió por

30

filtración. El precipitado se sometió a reflujo en etanol absoluto durante 2 horas, tras lo cual los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se agregó NaHCO₃ sólido para neutralizar la mezcla. Se formó un precipitado blanco, el cual se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título puro en forma de sólido de color blanco crema (1,43 g, 42%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,17–7,22 (m, 1H), 6,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

El siguiente intermediario se preparó de manera análoga:

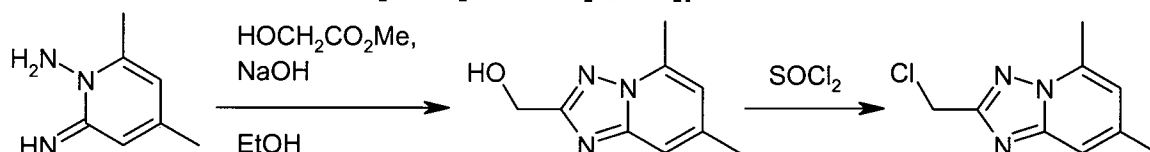
10

2-Clorometil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridina

53% de rendimiento, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,97 (dt, *J* = 7,0 Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

15

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



A una solución de 0,79 g de hidróxido de sodio en etanol (20 ml) se le agregó 2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-ilamina (1,7 g, 0,012 mol; obtenida mediante purificación por HPLC del intermediario **10**). Tras agitar a 50 – 60°C durante 1 hora, se agregó glicolato de metilo (1,4 g, 0,016 mol), y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 horas. Luego de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar (5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metanol (0,2 g, 10%); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,39 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Una mezcla de este compuesto (31 mg, 0,175 mmol) y SOCl₂ (10 ml) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente y el exceso de SOCl₂ se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de producto en bruto, el

cual se usó para la preparación de compuestos finales sin purificación ni caracterización.

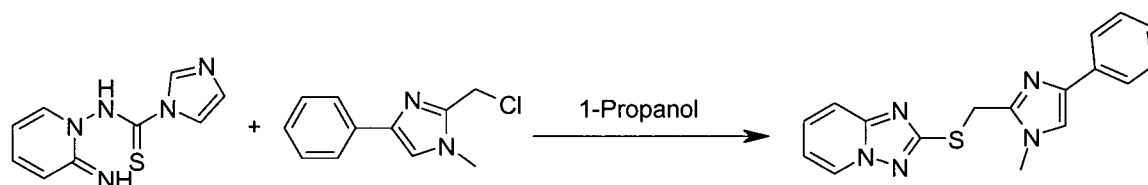
Los siguientes compuestos son conocidos en el arte:

- 5 2-Clorometil-1-fenil-1H-benzoimidazol (JP 59176277).
1-Metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-iona (Wilde *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 167-172).
1-Fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-iona (Kidwai *et al. J. Korean Chem. Soc.* **2005**, 49, 288-291).
- 10 [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirimidina-2-iona (Brown *et al. Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 397-404).
1,3-Dihidro-imidazo[4,5-b]piridina-2-iona (Yutilov *et al. Khim. Geter. Soedin.* **1988**, 799-804).
Pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-metanol (Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4568-4572).

Preparación de los compuestos de la invención

20 Ejemplo 1

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



- Se usó una adaptación del método descrito en WO 96/01826. Se disolvió (2-imino-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico (200 mg, 1,37 mmol) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol **6** (300 mg, 1,46 mmol) en 1-propanol (25 ml), y la mezcla se calentó hasta el reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del

(8)

título (273 mg, 62%) en forma de sólido amarillo. LC-MS: $m/z = 322,1$ (MH^+), $t_R = 2,29$ min., método B.

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de manera análoga:

5

7-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (a partir de (2-imino-4-metil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico (véase WO 96/01826) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol **6**). LC-MS: $m/z = 336,5$ (MH^+), $t_R = 0,71$ min., método A.

10

5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (a partir de (2-imino-4,6-dimetil-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico **12** y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol **6**). LC-MS: $m/z = 350,3$ (MH^+), $t_R = 0,79$ min., método A.

15

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (a partir de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-tiol (disponible en el comercio; véase también Brown *et al. Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 397-404) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol **6**). LC-MS: $m/z = 323,1$ (MH^+), $t_R = 2,07$ min., método B.

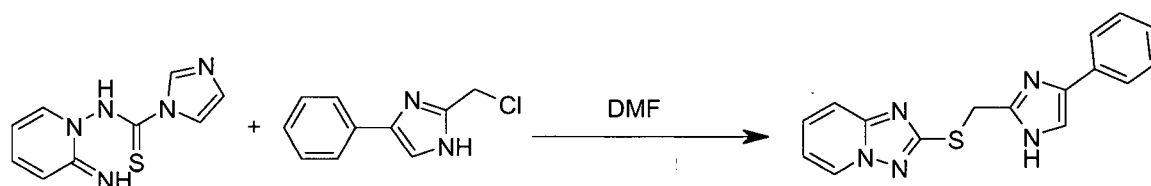
20

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (a partir de 1,3-dihidro-2H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-tiona (disponible en el comercio; véase también Yutilov *et al. Khim. Geter. Soedin.* **1988**, 799-804) y 2-clorometil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol **6**). LC-MS: $m/z = 322,1$ (MH^+), $t_R = 2,01$ min., método B.

25

Ejemplo 2

2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



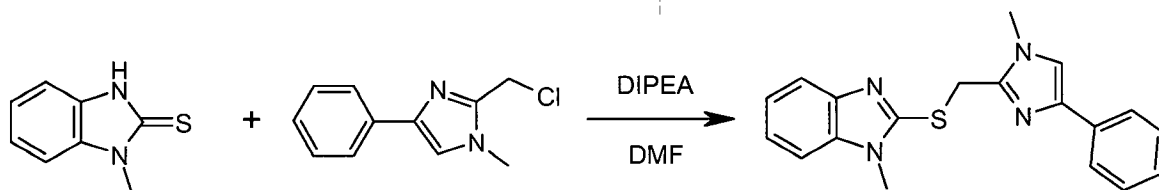
Una solución de (2-imino-2H-piridin-1-il)-amida del ácido imidazol-1-carbotioico (18 mg, 0,080 mmol) en DMF (0.5 ml) se agregó a 2-clorometil-5-fenil-1H-imidazol (23 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. Los volátiles se evaporaron, y el residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 308,2$ (MH^+), $t_R = 0,67$ min., método A.

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de manera análoga:

- 10 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 356,4$ (MH^+), $t_R = 0,76$ min., método A.
- 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 336,4$ (MH^+), $t_R = 0,69$ min., método A.
- 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
- 15 LC-MS: $m/z = 350,3$ (MH^+), $t_R = 0,77$ min., método A.
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 368,2$ (MH^+), $t_R = 0,83$ min., método A.
- 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 368,3$ (MH^+), $t_R = 0,84$ min., método A.
- 20 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 384,3$ (MH^+), $t_R = 0,93$ min., método A.
- 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 364,4$ (MH^+), $t_R = 0,88$ min., método A.
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
- 25 LC-MS: $m/z = 336,4$ (MH^+), $t_R = 0,78$ min., método A.
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 340,3$ (MH^+), $t_R = 0,65$ min., método A.
- 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 340,3$ (MH^+), $t_R = 0,65$ min., método A.
- 30 2-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 384,4$ (MH^+), $t_R = 0,94$ min., método A.

- 6-Bromo-7-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 414,1$ (MH^+), $t_R = 0,89$ min., método A.
- 6-Bromo-5,7-dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 428,0$ (MH^+), $t_R = 1,00$ min., método A.
- 5 6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 370,1$ (MH^+), $t_R = 0,87$ min., método A.
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-
carbonitrilo. LC-MS: $m/z = 347,0$ (MH^+), $t_R = 0,64$ min., método A.
- 2-[4-(2-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 384,3$ (MH^+), $t_R = 0,87$ min., método
A.
- 2-[4-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 368,4$ (MH^+), $t_R = 0,83$ min., método A.
- 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
15 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 380,6$ (MH^+), $t_R = 0,84$ min., método A.
- 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 380,4$ (MH^+), $t_R = 0,85$ min., método A.
- 2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 380,5$ (MH^+), $t_R = 0,86$ min., método A.

20

Ejemplo 3**1-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol**

- A una solución de 1-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona (28 mg, 0,18 mmol)
25 en DMF (1,6 ml) se le agregó DIPEA (80 μ l, 0,44 mmol) y 2-clorometil-1-metil-4-
fenil-1H-imidazol (40 mg, 0,19 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 10
minutos usando un sintetizador de microondas. Los volátiles se evaporaron, y el
residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título.
LC-MS: $m/z = 335,3$ (MH^+), $t_R = 0,51$ min., método C.

164

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de manera análoga:

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1-fenil-1H-benzoimidazol. LC-MS: $m/z = 396,9$ (MH^+), $t_R = 0,65$ min., método C.

5

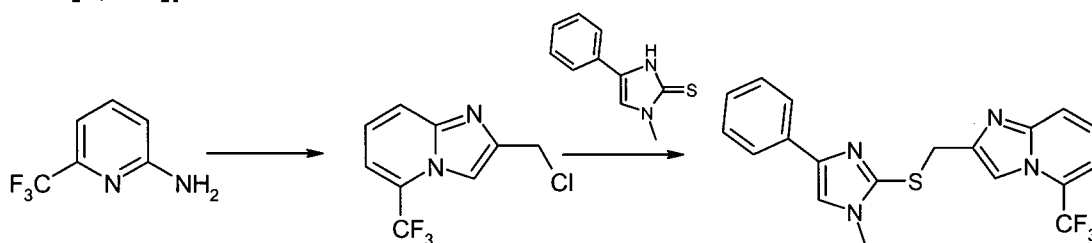
2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 381,5$, t_R (min., método A) = 0,68

10 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 351,4$, t_R (min., método A) = 0,62

Ejemplo 4

Preparación de 5-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina

15



Se agregó 1,3-dicloroacetona (0,01 ml, 0,11 mmol) por goteo a una solución de 6-trifluorometil-piridin-2-ilamina (0,016 g, 0,10 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se redisolvió en etanol (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 2 h, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió secuencialmente DIPEA (0,05 ml, 0,25 mmol) y 1-metil-4 fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (0,017 g, 0,09 mmol) a una solución del producto en bruto en DMF (1,0 ml). La mezcla de reacción luego se calentó a 60°C durante 2 h, tras lo cual la LC-MS mostró el consumo completo de los materiales de partida. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 389,1$ (MH^+), $t_R = 0,52$ min., método C.

25

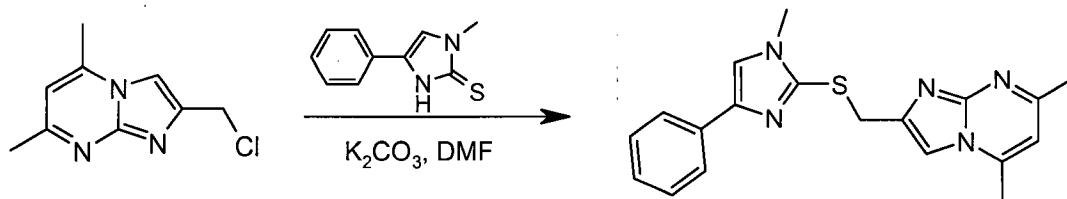
182

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de manera análoga:

- 5-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina.
 5 LC-MS: $m/z = 335,4$ (MH^+), $t_R = 0,54$ min., método A.
 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina. LC-MS: $m/z = 349,1$ (MH^+), $t_R = 0,61$ min., método A.
 5-Cloro-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina.
 LC-MS: $m/z = 355,4$ (MH^+), $t_R = 0,69$ min., método A.
 10 6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina. LC-MS: $m/z = 369,2$ (MH^+), $t_R = 0,76$ min., método A.
 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. LC-MS: $m/z = 346,2$ (MH^+), $t_R = 0,66$ min., método A.

15 Ejemplo 5

5,7-Dimetil-2-((1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-iltio)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina



- Una mezcla de 2-clorometil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (1,55 g, 0,8 mmol),
 20 1-metil-4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (1,5 g, 0,8 mmol) y K_2CO_3 (3,31 g, 2,4 mmol) en DMF seco (20 ml) se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la eliminación del solvente al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (1,31 g, 47%) en forma de sólido blanco. LC-MS: $m/z = 350,2$ (MH^+), $t_R = 2,14$ min., método D.

25

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de manera análoga:

5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 350,3$ (MH^+), $t_R = 0,76$ min., método A.

[66]

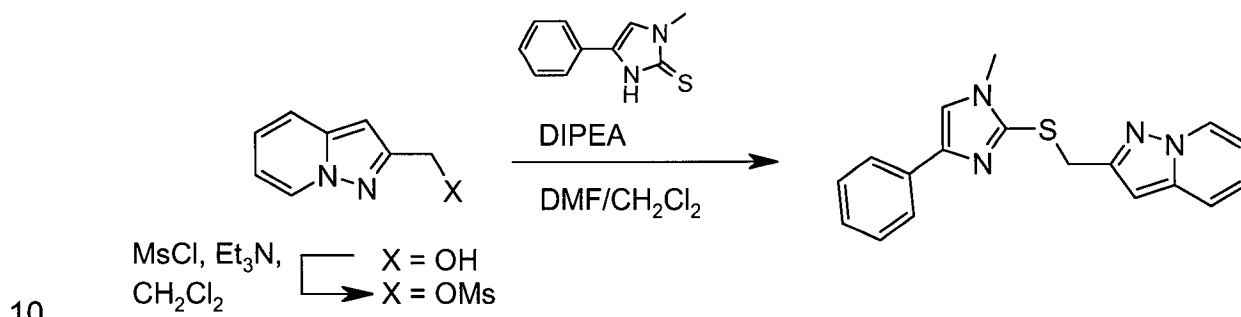
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-1-fenil-1H-benzoimidazol (esta reacción se llevó a cabo usando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 396,8$ (MH^+), $t_R = 0,60$ min., método C.
- 5
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina (esta reacción se llevó a cabo a 70°C durante toda la noche usando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 322,1$ (MH^+), $t_R = 0,36$ min., método C.
- 10
- 8-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina (esta reacción se llevó a cabo a 60°C durante 1 h usando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 335,3$ (MH^+), $t_R = 0,55$ min., método A.
- 15
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina (esta reacción se llevó a cabo a 60°C durante 1 h usando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 321,0$ (MH^+), $t_R = 0,47$ min., método A.
- 20
- 8-Metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina (esta reacción se llevó a cabo a 60°C durante 1 h usando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 321,2$ (MH^+), $t_R = 0,48$ min., método A.
- 25
- 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (esta reacción se llevó a cabo a 60°C durante 2 h usando DIPEA como base). LC-MS: $m/z = 380,6$ (MH^+), $t_R = 0,65$ min., método A.
- 30
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 337,4$, t_R (min., método A) = 0,58

5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 351,4$, t_R (min., método A) = 0,58

5 5-Etil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH^+): $m/z = 350,5$, t_R (min., método A) = 0,76

Ejemplo 6

2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-pirazolo[1,5-a]piridina



Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,149 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml) se agregó a una solución de pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-metanol (0,148 g, 0,1 mmol) y trietilamina (0,303 g, 0,3 mmol) en diclorometano (3 ml) a $-10^\circ C$ bajo N_2 . Luego de completada la adición, la mezcla se agitó a $-10^\circ C$ durante 1 h. Se añadió

15 agua helada (10 ml), y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar éster pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetílico del ácido metansulfónico en forma de aceite amarillo, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Una solución de este material (0,22 g, 0,1 mmol) en diclorometano seco (2 ml) se agregó a una solución de 1-metil-4-fenil-

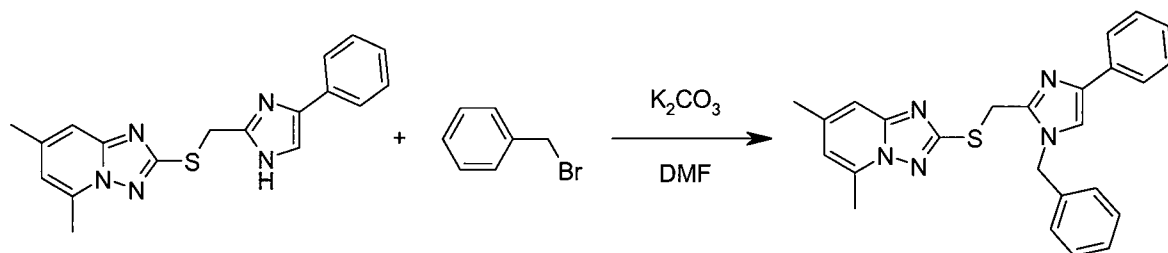
20 1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (0,190 g, 0,1 mmol) y DIPEA (0,303 g, 0,3 mmol) en DMF seco (3 ml) a $-10^\circ C$ bajo N_2 . La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 15%). LC-MS: $m/z = 321,1$ (MH^+), $t_R = 2,16$ min., método F.

25

Ejemplo 7

168

2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



A una solución de 5,7-dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-
 5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (15 mg, 0,045 mmol) en DMF (0,5 ml) se le agregó
 bromuro de bencilo (5,4 μ l, 0,045 mmol) y carbonato de potasio (9,3 mg, 0,067
 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 75°C. Los volátiles se
 evaporaron, y el residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar el
 compuesto del título. LC-MS: m/z = 426,3 (MH^+), t_R = 1,06 min., método A.

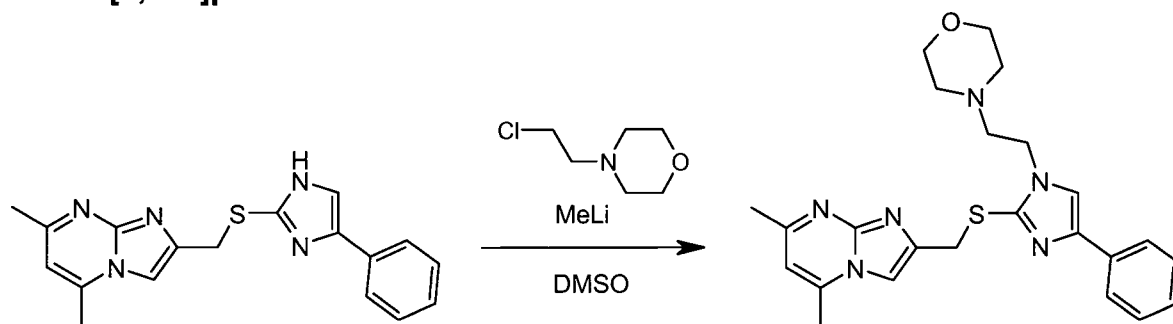
10

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de manera análoga:

- 2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: m/z = 460,7 (MH^+), t_R = 1,16 min., método A.
- 15 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-
 a]pirimidina. LC-MS: m/z = 378,6 (MH^+), t_R = 0,80 min., método A.
- 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-
 a]pirimidina. LC-MS: m/z = 378,6 (MH^+), t_R = 0,78 min., método A.
- 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-
 20 imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: m/z = 390,4 (MH^+), t_R = 0,83 min., método A.
- 5,7-Dimetil-2-[1-(3-metil-butil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-
 a]pirimidina. LC-MS: m/z = 406,6 (MH^+), t_R = 0,99 min., método A.
- 2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-
 acetamida. LC-MS: m/z = 393,5 (MH^+), t_R = 0,52 min., método A.
- 25 5,7-Dimetil-2-[4-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-
 imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: m/z = 434,6 (MH^+), t_R = 0,77 min., método A.
- [2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-
 acetonitrilo. LC-MS: m/z = 375,2 (MH^+), t_R = 0,70 min., método A.

- 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 378,5$ (MH^+), $t_R = 0,79$ min., método A.
- 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. LC-MS: $m/z = 390,5$ (MH^+), $t_R = 0,85$ min., método A.
- 5 2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetamida. LC-MS: $m/z = 393,5$ (MH^+), $t_R = 0,51$ min., método A.
- [2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo. LC-MS: $m/z = 375,2$ (MH^+), $t_R = 0,93$ min., método A.
- 2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-
- 10 a]pirimidina. LC-MS: $m/z = 426,2$ (MH^+), $t_R = 1,08$ min., método A.
- 2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: $m/z = 460,5$ (MH^+), $t_R = 1,18$ min., método A.
- 2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina. LC-MS: $m/z = 364,5$ (MH^+), $t_R = 0,70$ min., método A.

15

Ejemplo 8**5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina**

- 20 Una solución de metil litio en éter (1,60 M, 0,205 ml, 0,328 mmol) se agregó por goteo a sulfóxido de dimetilo (2,00 ml, 28,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 5,7-dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina (0,100 g, 0,298 mmol) y N-(2-cloroetil)morfolina (0,0666 g, 0,358 mmol) en sulfóxido de dimetilo se agregó por
- 25 goteo al anión dimsilo generado. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 45 minutos. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, se agregó agua cuidadosamente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en columna del producto en bruto usando acetato de etilo:metanol (95:5 v/v) proporcionó el producto en forma de aceite amarillo. Se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se añadió cloruro de hidrógeno etéreo
5 por goteo para precipitar la sal de clorhidrato del compuesto del título en forma de sólido amarillo, el cual se recogió por filtración y se lavó con éter (71 mg, 49%). LC-MS: $m/z = 449,3$ (MH^+), $t_R = 0,37$ min., método C.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

10

4-(2-(2-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH^+): $m/z = 456,0$, t_R (min., método A) = 2,08

15

4-(2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH^+): $m/z = 456,0$, t_R (min., método A) = 2,16

20

2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 393,5$, t_R (min., método A) = 0,88

25

5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 450,6$, t_R (min., método A) = 0,55

25

1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metilsulfanil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil-3-metil-imidazolidin-2-ona, LC-MS (MH^+): $m/z = 463,6$, t_R (min., método A) = 0,66

30

4-(2-(2-((8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH^+): $m/z = 417,5$, t_R (min., método A) = 2,26

4-(2-(2-((5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH^+): $m/z = 417,5$, t_R (min., método A) = 2,22

77

4-(2-(2-(2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina, LC-MS (MH⁺): m/z = 431,6, t_R (min., método A) = 2,26

- 5 2-(2-(1-etil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 346,4, t_R (min., método A) = 2,5

5,7-dimetil-2-(2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 360,5, t_R (min., método A) = 2,53

10

2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 360,5, t_R (min., método A) = 0,88

- 15 2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 346,4, t_R (min., método A) = 0,79

1-Metil-3-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-imidazolidin-2-ona, LC-MS (MH⁺): m/z = 430,5, t_R (min., método A) = 0,99

- 20 5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 429,6, t_R (min., método A) = 0,38

- 25 5,7-Dimetil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 430,6, t_R (min., método A) = 0,46

2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 375,5, t_R (min., método A) = 0,8

- 30 2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 361,5, t_R (min., método A) = 0,7

172

1-(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-3-metil-imidazolidin-2-ona, LC-MS (MH^+): $m/z = 445,5$, t_R (min., método A) = 0,61

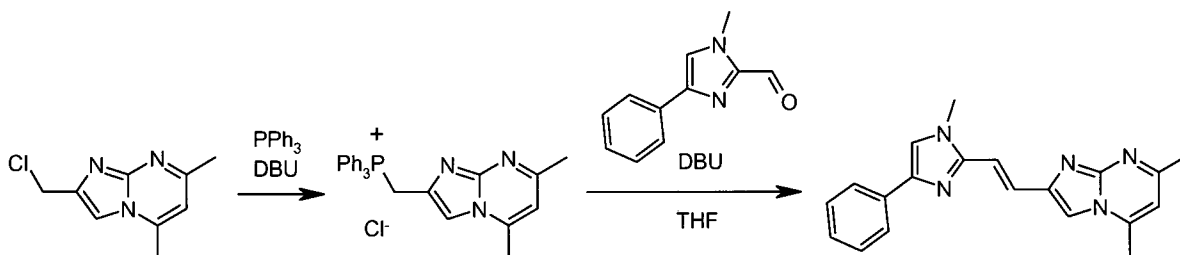
5

5,7-Dimetil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 432,5$, t_R (min., método A) = 0,44

10 5,7-Dimetil-2-{2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH^+): $m/z = 361,5$, t_R (min., método A) = 0,71

Ejemplo 9

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



Un vial para microondas se cargó con clorhidrato de 2-clorometil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina (500 mg, 2,15 mmol) y 1,2-dicloroetano (16 ml), y se burbujeó argón a través de la mezcla. A esta mezcla se le agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,350 ml, 2,34 mmol) y trifenilfosfina (848 mg, 3,23 mmol). El vial se selló con un tapón a presión, y la mezcla se calentó a 140°C durante 1 hora usando un sintetizador de microondas. La evaporación de los volátiles proporcionó el cloruro de (5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-trifenilfosfonio en bruto en forma de sólido color gris oscuro (1,976 g), el cual se usó sin purificación.

25

Una solución de 1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído (109 mg, 0,585 mmol) en THF seco se agregó a cloruro de (5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-

173

trifenil-fosfonio (536 mg, 0,585 mmol) bajo argón y se añadió 1,8-diazabicyclo
[5.4.0]undec-7-eno (87,5 µl, 0,585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 3 días, tras lo cual se evaporó sobre Celite®. La
cromatografía sobre gel de sílice (elución por gradiente; A:B 0:100 → 100:0, donde A
5 es metanol al 10% en acetato de etilo y B es heptano) proporcionó una mezcla del
compuesto del título y el material de partida de fosfonio. Esta mezcla se disolvió en
THF seco y se volvió a someter a las condiciones de reacción usando 120 mg de
aldehído y 90 µl de diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno con un tiempo de reacción
durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía usando las
10 condiciones anteriores proporcionó el compuesto del título (35 mg, 18%) en forma de
sólido marrón. LC-MS: $m/z = 329,8$ (MH^+), $t_R = 0,36$ min., método C.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

15 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

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

20 5,7-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6,8-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

25 5,7-dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

30 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

174

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

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

5

5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

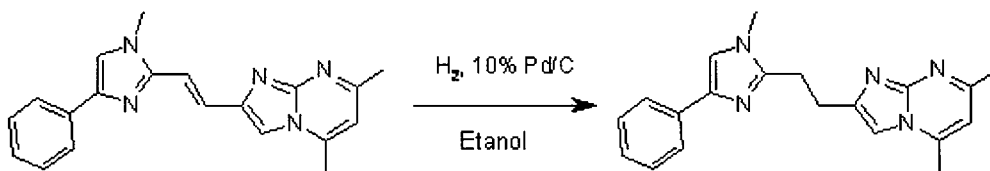
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

10

5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-vinil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

15 Ejemplo 10

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



A una solución de trans-5,7-dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]pirimidina (13,0 mg, 0,0395 mmol) en etanol (4 ml) se le agregó paladio sobre carbono al 10% (9 mg). Opcionalmente, se puede añadir una cantidad catalítica de ácido, por ejemplo ácido trifluoracético. Se hizo pasar una corriente de gas hidrógeno, y la reacción se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche con agitación. La filtración y la evaporación de los volátiles proporcionaron el compuesto del título (9,8 mg, 75%). LC-MS: m/z = 332,3 (MH^+), t_R = 0,37 min., método A.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

175

- 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
LC-MS (MH⁺): m/z = 318,4, tR (min., método A) = 2,2.
- 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
5 LC-MS (MH⁺): m/z = 318,4, tR (min., método A) = 2,44.
- 5,7-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 332,4, tR (min., método A) = 2,57.
- 10 6,8-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 332,4, tR (min., método A) = 2,65.
- 5,7-dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina LC-
MS (MH⁺): m/z = 318,4, tR (min., método A) = 2,61.
- 15 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 333,4, tR (min., método A) = 0,57.
- 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
20 LC-MS (MH⁺): m/z = 319,4, tR (min., método A) = 0,57.
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 332,4, tR (min., método A) = 0,71.
- 25 5-Metil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS
(MH⁺): m/z = 304,4, tR (min., método A) = 0,6.
- 5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 347,4, tR (min., método A) = 0,63.

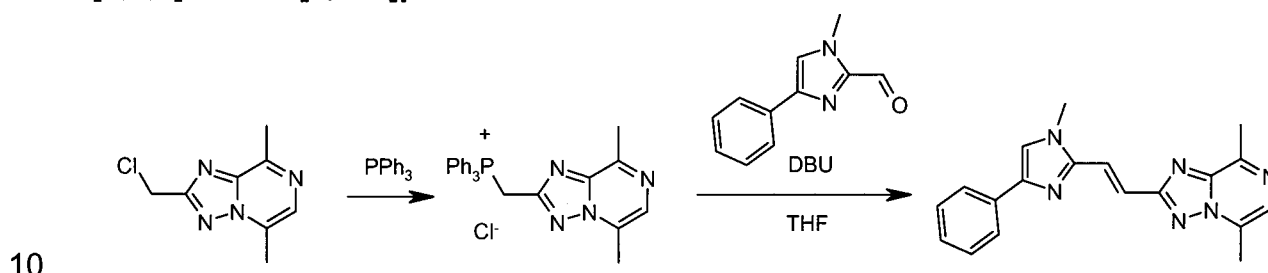
176

5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS (MH⁺): m/z = 395,5, t_R (min., método A) = 0,8.

5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-
5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS (MH⁺): m/z = 415,6, t_R (min., método A) = 0,5.

Ejemplo 11

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



Una solución de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,351 g, 6,87 mmol) y trifenilfosfina (1,80 g, 6,87 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. Los solventes se eliminaron al vacío, y el residuo se suspendió en éter, se filtró y se secó para proporcionar cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio en forma de sólido blanquecino (2,412 g, 74,9%).
15 LC-MS: m/z = 423,2 ([M-Cl]⁺), t_R = 0,86 min., método A.

Una solución de 1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído (220 mg, 1,18 mmol) en THF seco se agregó a cloruro de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio (500 mg, 1,18 mmol) bajo argón y se añadió 1,8-diazabicyclo
20 [5.4.0]undec-7-eno (176 µl, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual se evaporó sobre gel de sílice (2 g). La cromatografía sobre gel de sílice (elución por gradiente; A:B 50:50 → 100:0, donde A es acetato de etilo y B es heptano) proporcionó el compuesto del título (334
25 mg, 79%) en forma de sólido blanquecino. LC-MS: m/z = 331,4 (MH⁺), t_R = 0,65 min., método A.

177

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga y se usaron para la preparación de compuestos finales sin purificación ni caracterización previa:

- trans**-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-
5 imidazol-1-il}-propan-2-ol
- trans**-(S)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-
imidazol-1-il}-propan-2-ol
- trans**-8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 10 **trans**-(R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-
imidazol-1-il}-propan-2-ol
- trans**-8-fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridina
- trans**-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-4-fenil-
15 imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol
- trans**-8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-
[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- trans**-5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-7-propil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 20 **trans**-7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-
[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- trans**-7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- trans**-2-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-vinil}-5,7-dimetil-
25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- trans**-7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-
[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- trans**-5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-
c]pirimidina
- 30 **trans**-2-{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-vinil}-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

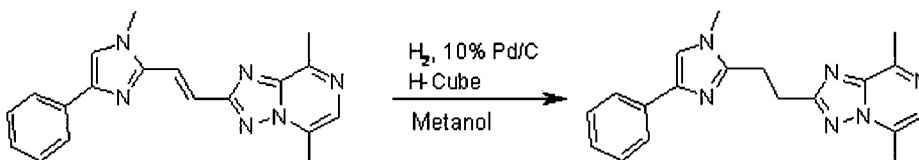
trans–{5–Metil–2–[2–(1–metil–4–fenil–1H–imidazol–2–il)–vinil]–[1,2,4]triazolo[1,5–a]pirimidin–7–il}–metanol

trans–8–Etil–5–metil–2–[2–(1–metil–4–fenil–1H–imidazol–2–il)–vinil]–[1,2,4]triazolo[1,5–a]piridina

- 5 **trans**–5,8–Dimetoxi–2–[2–(1–metil–4–fenil–1H–imidazol–2–il)–vinil]–[1,2,4]triazolo[1,5–a]piridina

Ejemplo 12

- 10 **5,8–Dimetil–2–[2–(1–metil–4–fenil–1H–imidazol–2–il)–etil]–[1,2,4]triazolo[1,5–a]pirazina**



- Una solución de **trans**–5,8–dimetil–2–[(E)–2–(1–metil–4–fenil–1H–imidazol–2–il)–vinil]–imidazo[1,2–a]pirazina (330 mg, 1,0 mmol) en metanol (50 ml) se hizo pasar a través de un reactor de hidrogenación de flujo continuo H–Cube® (ThalesNano) a una velocidad de flujo de 1 ml/min a través de un pequeño cartucho de Pd/C al 10% (THS01111) con una temperatura interna de 25°C y una presión de 1 bar de hidrógeno. La evaporación de los volátiles proporcionó el compuesto del título (178 mg, 51%). LC–MS: m/z = 333,2 (MH^+), t_R = 0,57 min., método A.

- 20 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

5,8–Dimetil–2–[2–(1–metil–4–fenil–1H–imidazol–2–il)–etil]–imidazo[1,2–c]pirimidina, LC–MS: m/z = 333,2 (MH^+), t_R = 0,67 min., método E.

- 25 **1–{2–[2–(5,7–Dimetil–[1,2,4]triazolo[1,5–a]pirimidin–2–il)–etil]–4–fenil–imidazol–1–il}–propan–2–ol**, LC–MS: m/z = 377,4 (MH^+), t_R = 0,58 min., método A.

(S)–1–{2–[2–(5,7–Dimetil–[1,2,4]triazolo[1,5–a]pirimidin–2–il)–etil]–4–fenil–imidazol–1–il}–propan–2–ol, LC–MS: m/z = 377,4 (MH^+), t_R = 0,58 min., método A.

179

- (R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol, LC-MS: $m/z = 377,4$ (MH^+), $t_R = 0,59$ min., método A.
- 5 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol, LC-MS: $m/z = 391,8$ (MH^+), $t_R = 0,64$ min., método A.
- 8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: $m/z = 348,4$ ($[M-Cl]^+$), $t_R = 0,77$ min., método E.
- 10 8-fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: $m/z = 322,4$ (MH^+), $t_R = 0,60$ min., método A.
- 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: $m/z = 347,4$ (MH^+), $t_R = 0,67$ min., método A.
- 15 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: $m/z = 361,5$ (MH^+), $t_R = 0,74$ min., método A.
- 20 7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: $m/z = 349,4$ (MH^+), $t_R = 0,63$ min., método A.
- 7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: $m/z = 361,5$ (MH^+), $t_R = 0,74$ min., método A.
- 25 2-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: $m/z = 369,4$ (MH^+), $t_R = 0,64$ min., método A.
- 7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: $m/z = 363,4$ (MH^+), $t_R = 0,78$ min., método A.
- 30

5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, LC-MS: $m/z = 333,4$ (MH^+), $t_R = 0,58$ min., método A.

2-[2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil]-5,7-dimetil-
5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, LC-MS: $m/z = 363,4$ (MH^+), $t_R = 0,62$ min., método A.

{5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-metanol, LC-MS: $m/z = 349,4$ (MH^+), $t_R = 0,47$ min., método A.

10 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: $m/z = 346,4$ (MH^+), $t_R = 0,93$ min., método E.

5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, LC-MS: $m/z = 364,4$ (MH^+), $t_R = 0,70$ min., método E.

15

Ensayos farmacológicos

Enzima PDE10A

20 La enzima PDE10A activa se prepara de varias maneras para usar en los ensayos de PDE (Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127 y Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076). PDE10A se puede expresar como proteínas de longitud completa o como proteínas truncadas, en tanto expresen el dominio catalítico. PDE10A se puede
25 preparar en diferentes tipos celulares, por ejemplo células de insecto o *E. coli*. Un ejemplo de un método para obtener PDE10A catalíticamente activa es el siguiente: el dominio catalítico de PDE10A humana (aminoácidos 440-779 de la secuencia con número de acceso NP 006652) es amplificado a partir del ARN total de cerebro humano mediante RT-PCR estándar y es clonado en los sitios BamH1 y Xho1 del
30 vector pET28a (Novagen). La expresión en *coli* se realiza de acuerdo con protocolos convencionales. Brevemente, los plásmidos de expresión se transforman en la cepa

(81)

BL21(DE3) de *E. coli*, y 50 ml de cultivos inoculados con las células se dejaron desarrollar hasta un OD600 de 0,4–0,6 antes de que la expresión proteica se indujera con 0,5 mM de IPTG. Luego de la inducción, las células se incubaron durante toda la noche a temperatura ambiente, tras lo cual las células se recogieron por centrifugación. Las células que expresaban PDE10A se resuspendieron en 12 ml (50 mM de TRIS–HCl pH 8,0, 1 mM de MgCl₂ e inhibidores de proteasa). Las células se lisaron por sonicación, y luego de que todas las células se lisaron, se agregó TritonX100 según los protocolos de Novagen. PDE10A se purificó parcialmente en Q sefarosa, y la mayoría de las fracciones activas se combinaron.

10

Ensayo de inhibición de PDE10A

Un ensayo de PDE10A se puede llevar a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera: el ensayo se realiza en muestras de 60 ul que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir el 20–25% del sustrato de nucleótidos cíclicos), un búfer (50 mM de HEPES 7,6; 10 mM de MgCl₂; 0,02% Tween 20), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato de nucleótidos cíclicos marcado con ³H, cAMP marcado con tritio hasta una concentración final de 5 nM y distintas cantidades de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótidos cíclicos, y se dejó que las reacciones siguieran su curso durante una hora a temperatura ambiente antes de interrumpirlas al mezclarlas con 15 ul de perlas de silicato de itrio SPA 8 mg/ml (Amersham). Las perlas se dejaron asentar durante una hora en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida se puede convertir en actividad con respecto a un control no inhibido (100%) y los valores de IC₅₀ se pueden calcular usando la extensión Xlfit a EXCEL.

25

En el contexto de la presente invención, el ensayo se realizó en 60 ul de búfer de ensayo (50 mM de HEPES pH 7,6; 10 mM de MgCl₂; Tween 20 0,02%) que contenía suficiente PDE10A para convertir 20–25% de 10 nM ³H–cAMP y distintas cantidades de inhibidores. Luego de 1 hora de incubación, las reacciones se interrumpieron mediante el agregado de 15 ul de perlas de silicato de itrio SPA 8 mg/ml

30

(Amersham). Las perlas se dejaron asentar durante una hora en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Los valores de IC_{50} se calcularon por regresión no lineal usando XLfit (IDBS).

- 5 Los resultados de los experimentos demostraron que los compuestos de la invención evaluados inhiben la enzima PDE10A con valores de IC_{50} por debajo de 700 nM.

Los resultados de los experimentos demostraron que la mayoría de los compuestos de la invención tenían valores de IC_{50} <1500 nM, muchos compuestos tenían valores
10 <100 nM, algunos compuestos tenían valores <50 nM y algunos tenían valores de IC_{50} <10 nM.

Hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP)

Se usan ratones machos (NMRI, Charles River) que pesan 20–25 g. Se usan ocho
15 ratones en cada grupo que recibe el compuesto de ensayo (5 mg/kg) más PCP (2,3 mg/kg), incluidos los grupos de control paralelo que reciben el vehículo del compuesto de ensayo más PCP o inyecciones del vehículo únicamente. El volumen de la inyección es de 10 ml/kg. El experimento se lleva a cabo en condiciones normales de luz, en una sala sin alteraciones. La sustancia de ensayo se inyecta por
20 boca 60 minutos antes de la inyección de PCP, la cual se administra por vía subcutánea.

Inmediatamente después de la inyección de PCP, los ratones se colocan individualmente en una jaula de ensayo especialmente diseñada (20 cm x 32 cm). La
25 actividad se mide mediante fuentes de luz infrarroja de 5 x 8 y fotocélulas espaciadas 4 cm. Los rayos de luz cruzan la jaula 1,8 cm por sobre el fondo de la jaula. El registro de un recuento de motilidad requiere la interrupción de los rayos de luz adyacentes, lo cual evita los recuentos inducidos por movimientos estacionarios de los ratones.

183

La motilidad se registra a intervalos de 5 minutos durante 1 hora. El efecto de la droga se calcula sobre los recuentos totales durante el período de ensayo conductual de 1 hora de la siguiente manera:

- La motilidad media inducida por el tratamiento con el vehículo en ausencia de PCP se usa como valor basal. El 100% de efecto de PCP por consiguiente se calcula como los recuentos de motilidad total menos el valor basal. La respuesta en los grupos que reciben el compuesto de ensayo por lo tanto se determina por los recuentos de motilidad total menos el valor basal, expresado como porcentaje del resultado similar registrado en el grupo de control paralelo de PCP. El porcentaje de respuestas se convierte en porcentaje de inhibición.

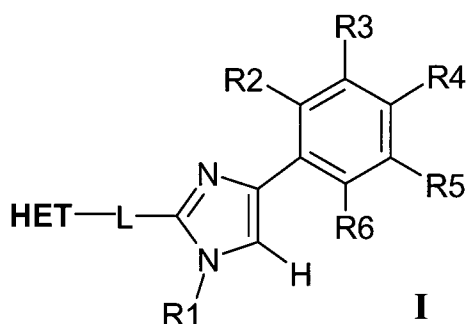
Los resultados de los experimentos demostraron que los compuestos de la invención evaluados son compuestos activos *in vivo* que inhiben la hiperactividad inducida por PCP en el porcentaje mostrado en la Tabla 2 anterior.

Reivindicaciones

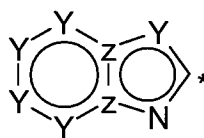
Que es reivindicado:

5

1. Un compuesto que tiene la estructura I:



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



II

15 en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde **HET** puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R_7 – R_9 individualmente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1 – C_6 ; halógeno; ciano, haloalquilo(C_1 – C_6); arilo, alcoxi e hidroxialquilo C_1 – C_6 , y en donde * denota el punto de unión,

20

–L– es un ligador seleccionado de –S–CH₂–, –CH₂–S–, –CH₂–CH₂– o –CH=CH–,

R_1 se selecciona de H, alquilo C_1 – C_6 ; alquil C_1 – C_6 –cicloalquilo(C_3 – C_8); hidroxialquilo C_1 – C_6 , CH₂CN, CH₂C(O)NH₂, arilalquilo C_1 – C_6 y alquil C_1 – C_6 –

25 heterocicloalquilo,

185

R₂-R₆ se seleccionan individualmente de H, alcoxiC₁-C₆ y halógeno,

y tautómeros y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dicho
5 compuesto, y formas polimórficas de dicho compuesto, siempre que el compuesto no
sea 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol o 2-(5-fenil-1H-
imidazol-2-il-sulfanil-metil)-1H-benzoimidazol.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es seleccionado de un
10 grupo consistente en:

[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirazina, imidazol [1,2-a]piramidina, imidazol [4,5-b]pirimidina,
[1,2,4]Triazolo [1,5-a]piramidina, [1,2,4]Triazolo[1,5-c]piramidina, 5,7 Dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5,7-dimetil - imidazol[1,2-a]pirimidina.

15

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es [1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridina, imidazol [1,2-a]piramidina, pirazol [1,5-a]piridina, 5,7-dimetil -
imidazol[1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina, 5,7-dimetil - imidazol[1,2-a]piridina, 5-
20 cloroimidazol [1,2-a]piridina, 5 metil-imidazol [1,2-a]piridina, 5-trifluorometil -
imidazol [1,2-a]piridina, 6-bromo-5,7-dimetil- [1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina, 6-bromo-
7-metil- [1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina, 6-cloro-8-metil [1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina, 6-
cloro-imidazol [1,2-a]piridina, 7-metil- [1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina y 8-metil-
imidazol[1,2-a]piridina.

25

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es 1-metil-
1H1benzomidasol y 1-fenil-1H-benzomidasol

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es [1,2-4]triazolo [1,5-a]
30 piridina - 6 - carbonitrilo o imidazol [1,2-a] piridina - 7 - carbonitrilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es 2-(6-cloro-benzoimidazol-1-il)-etanol
7. El compuesto de la reivindicación 1, -6 en donde -L- es -CH₂-CH₂-
- 5
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -S-CH₂-.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -
- 10 CH₂-S-.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde -L- es -CH=CH-.
- 15 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R₁ es hidrógeno.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 10, en donde R₁ no es hidrógeno.
- 20
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son todos hidrógeno.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde al menos
- 25 uno de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ es alcoxiC₁-C₆, tal como metoxi.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 12, en donde al menos uno de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ es halógeno, tal como cloro o flúor.
- 30 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 15, en donde R₇, R₈ y R₉ son todos hidrógeno.

187

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1– 15, en donde al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es alquiloC₁–C₆, tal como metilo.
- 5 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1– 15, en donde al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es Alcoxi C₁–C₆
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–15, en donde al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es halógeno, tal como cloro o bromo
- 10 20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 5,7-Dimetil-2-[1-(3-metil-butil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 15 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-((1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-iltio)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 20 5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Ciclopropilmetil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-
- 25 dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-
- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- [2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-acetonitrilo;
- 30 5,7-Dimetil-2-[4-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il-sulfanil-metil]-imidazo[1,2-a]pirimidina;

188

- 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridina;
- 5 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5-trifluorometil-
imidazo[1,2-a]piridina;
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-imidazo[1,2-
a]pirimidina;
- 10 [2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-imidazol-
1-il]-acetonitrilo;
2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 15 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridina;
2-(1-Bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-
a]pirimidina;
2-(4-Fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 20 6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
trans-5,7-Dimetil-2-[(E)-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-
imidazo[1,2-a]pirimidina;
2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-
- 25 imidazo[1,2-a]pirimidina;
2-[4-(3-Fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-
a]pirimidina;
- 30 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-
a]piridina;

189

- 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
7-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-
[1,2,4]triazolo[1,5a]piridina;
- 5 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilsulfanilmetil)-4-fenil-
imidazol-1-il]-acetamida;
- 10 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-
imidazo[1,2-a]pirimidina;
5-Cloro-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-
a]piridina;
- 15 8-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-
a]piridina;
2-[4-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
2-[4-(2-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 20 2-[2-(5,7-Dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-
1-il]-acetamida;
2-(1-Etil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1-fenil-1H-benzo-
imidazol;
- 25 2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
carbonitrilo;
- 30 2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridina;

- 2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 6-Bromo-5,7-dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 5-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 10 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-1-fenil-1H-benzoimidazol;
- 2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 15 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina;
- 6-Cloro-8-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 20 6-Bromo-7-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;
- 25 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo;
- 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 1-Metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol;
- 30 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 8-Metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina;

- 2-[1-(4-Cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-pirazolo[1,5-a]piridina;
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina
- 2-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5,7-Dimetil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5,7-Dimetil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5-Etil-2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 4-(2-(2-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina,
- 4-(2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina,
- 2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5,7-Dimetil-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilmetilsulfanil)-4-fenil-imidazol-1-il]-etil}-3-metil-imidazolidin-2-ona,
- 4-(2-(2-((8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina,
- 4-(2-(2-((5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metiltio)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina,
- 4-(2-(2-(2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)morfolina,

192

- 2-(2-(1-etil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
5,7-dimetil-2-(2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5 2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 10 1-Metil-3-(2-{2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-imidazolidin-2-ona,
5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
5,7-Dimetil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 15 2-[2-(1-Isobutil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
2-[2-(1-Isopropil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
1-(2-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-etil)-3-metil-imidazolidin-2-ona,
- 20 5,7-Dimetil-2-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 25 8-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
5,7-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 30

- 6,8-dimetil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5,7-dimetil-2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5,7-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5,7-Dimetil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5-Metil-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5,6,7-Trimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, y
- 5-Metil-2-{2-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol
- (S)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol
- 8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 8-metoxi-5-metil-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- (R)-1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-propan-2-ol

194

- 8-fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 8-fluoro-2-(2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 5 1-{2-[2-(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-4-fenil-imidazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol
- 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- 5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-7-propil-
- 10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina
- 15 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Metoxi-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- 7-Isopropil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 20 2-{2-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 7-Metoxi-5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- 25 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- 30

195

- 5,8-Dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina
- 2-{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-etil}-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
- 5 {5-Metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-metanol
- 8-Etil-5-metil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 5,8-Dimetoxi-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
- 10

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 como medicamento.
- 15
22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condiciones, para el uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico, solo o en combinación con uno o varios agentes neurolépticos tales como sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia multi-
infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismos cerebrales, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés post-traumático; retardo mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de la lectura, trastorno en matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y declinación cognitiva relacionada con la edad, y el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual;
- 20
- 25
- 30

196

trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delusional o de tipo depresivo; trastorno delusional; trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.

23 Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condiciones, para usar en el tratamiento de una adicción a las drogas en un mamífero, incluido el ser humano, tal como una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiatos.

24. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condiciones, para la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de una adicción a las drogas en un mamífero, incluido el ser humano, tal como una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiatos.

25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condiciones, para la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismos cerebrales, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés post-traumático; retardo mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de la lectura, trastorno en matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y declinación cognitiva relacionada con la edad, y el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno

197

esquizaafectivo, por ejemplo de tipo delusional o de tipo depresivo; trastorno delusional; trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.

26. Un compuesto para la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el tratamiento de trastornos psiquiátricos comprende la administración concomitante de un agente neuroléptico, tal como sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

27. Un método para tratar un sujeto que sufre un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismos cerebrales, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés post-traumático; retardo mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de la lectura, trastorno en matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y declinación cognitiva relacionada con la edad, y el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizaafectivo, por ejemplo de tipo delusional o de tipo depresivo; trastorno delusional; trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.

198

Dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, solo o en combinación con uno o varios agentes neurolépticos, tales como sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant, pero sin condiciones.

28. Un método para tratar a un sujeto que sufre de adicción a las drogas por ejemplo al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiatos, en mamíferos incluyendo humanos, dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de compuesto de fórmula I, efectivo para tratar la adicción a las drogas-

29. Un método para tratar a un sujeto que sufre de adicción a las drogas por ejemplo al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiatos, en mamíferos incluyendo humanos, dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de compuesto de fórmula I, efectivo para la inhibición de PDE10A.

30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, pero sin condiciones, y uno o varios portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

p. de: H. LUNDBECK A/S

COLO 03003 841 105 1
WPCL3003 / 184076

Resumen

Esta invención se dirige a compuestos que son inhibidores de la enzima PDE10A. La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I. La presente invención proporciona además un método para tratar un sujeto que sufre un trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. La presente invención asimismo proporciona un método para tratar un sujeto que sufre una adicción a las drogas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. La presente invención también proporciona un método para tratar un sujeto que sufre un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

20

COLO 03003 841 105 1
WPCL3003 / 184076

200

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2009/050134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/12 C07D487/04 A61K31/519 A61K31/4353 A61K31/4184
A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/098169 A (AMGEN INC [US]; MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORT [US]; ARRINGTON MARK P) 30 August 2007 (2007-08-30) claims 1,26	1-30
A	WO 2006/070284 A (PFIZER PROD INC [US]; CHAPPIE THOMAS ALLEN [US]; HUMPHREY JOHN MICHAEL) 6 July 2006 (2006-07-06) page 34, line 7 - line 8; claim 1	1-30
A	WO 2005/082883 A (PFIZER PROD INC [US]; ALLEN MARTIN PATRICK [US]; CHAPPIE THOMAS ALLEN) 9 September 2005 (2005-09-09) cited in the application claims 1,13	1-30
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
3 August 2009

Date of mailing of the international search report
02/09/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Bakboord, Joan

201

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2009/050134

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KEHLER J ET AL: "The potential therapeutic use of phosphodiesterase 10 inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 147-158, XP002529529 ISSN: 1354-3776 cited in the application figures 3-6	1-30
A	WO 2005/003129 A (ALTANA PHARMA AG [DE]; VENNEMANN MATTHIAS [DE]; BAER THOMAS [DE]; BRAU) 13 January 2005 (2005-01-13) cited in the application page 90, paragraph 2; claim 1	1-30

202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

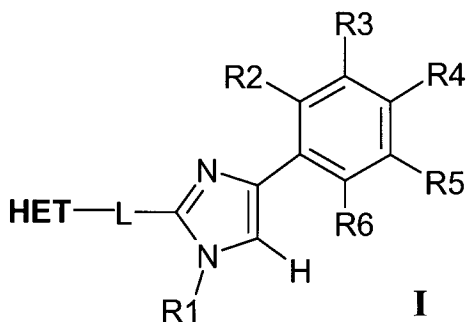
International application No
PCT/DK2009/050134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007098169 A	30-08-2007	AU 2007217750 A1	30-08-2007
		CA 2643963 A1	30-08-2007
		EP 1991530 A1	19-11-2008
		US 2007265256 A1	15-11-2007
WO 2006070284 A	06-07-2006	AR 055298 A1	15-08-2007
		AU 2005321015 A1	06-07-2006
		BR PI0519760 A2	10-03-2009
		CA 2594251 A1	06-07-2006
		CN 101087778 A	12-12-2007
		EA 200701118 A1	28-12-2007
		EP 1838702 A1	03-10-2007
		JP 2008526726 T	24-07-2008
		KR 20070086841 A	27-08-2007
		NL 1030819 C2	04-01-2007
		NL 1030819 A1	03-07-2006
		UY 29317 A1	31-07-2006
WO 2005082883 A	09-09-2005	AR 047682 A1	01-02-2006
		BR PI0507839 A	08-05-2007
		CA 2556413 A1	09-09-2005
		EP 1723134 A2	22-11-2006
		JP 2007523152 T	16-08-2007
		NL 1028321 C2	23-05-2006
		NL 1028321 A1	19-08-2005
		PA 8624101 A1	25-11-2005
WO 2005003129 A	13-01-2005	UY 28750 A1	30-09-2005
		AU 2004253690 A1	13-01-2005
		AU 2004253694 A1	13-01-2005
		BR PI0411897 A	29-08-2006
		CA 2530316 A1	13-01-2005
		CA 2530317 A1	13-01-2005
		CN 1809564 A	26-07-2006
		CN 1809565 A	26-07-2006
		WO 2005003130 A1	13-01-2005
		IS 8238 A	18-01-2006
		JP 2009513494 T	02-04-2009
		JP 2009513495 T	02-04-2009
		KR 20060030483 A	10-04-2006
		MX PA05013553 A	09-03-2006
		MX PA05013822 A	28-02-2006
		US 2006148840 A1	06-07-2006
		US 2006148838 A1	06-07-2006
		ZA 200509265 A	25-10-2006
		ZA 200509267 A	30-08-2006

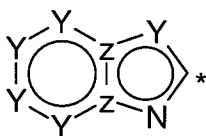
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 403/012	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PA200800855	20/06/2008	DK
	PA200900402	24/03/2009	DK
	PA200900519	22/04/2009	DK
		(72) Inventor(es) ANDREAS RITZÉN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20/01/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/12/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 19/06/2009		N° publicación: WO 2009/152825 A1	
No. de solicitud PCT/DK2009/050134			
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE FENILIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA PDE10A			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto que tiene la estructura I:



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

**II**

en donde Y puede ser N o CH, Z puede ser N o C, y en donde **HET** puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes R₇-R₉ individualmente seleccionados de hidrógeno, alquiloC₁-C₆; halógeno; ciano, haloalquilo(C₁-C₆); arilo, alcoxi e hidroxialquiloC₁-C₆, y en donde * denota el punto de unión,

-L- es un ligador seleccionado de -S-CH₂-, -CH₂-S-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

R₁ se selecciona de H, alquiloC₁-C₆; alquilC₁-C₆-cicloalquilo(C₃-C₈); hidroxialquiloC₁-C₆, CH₂CN, CH₂C(O)NH₂, arilalquiloC₁-C₆ y alquilC₁-C₆-heterocicloalquilo,

R₂-R₆ se seleccionan individualmente de H, alcoxiC₁-C₆ y halógeno,

y tautómeros y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y formas polimórficas de dicho compuesto, siempre que el compuesto no sea 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-1H-benzoimidazol o 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il-sulfanil-metil)-1H-benzoimidazol.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es seleccionado de un grupo consistente en:

[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirazina, imidazol [1,2-a]piramidina, imidazol [4,5-b]pirimidina, [1,2,4]Triazolo [1,5-a]piramidina, [1,2,4]Triazolo[1,5-c]piramidina, 5,7 Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5,7-dimetil - imidazol[1,2-a]pirimidina.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, imidazol [1,2-a]piramidina, pirazol [1,5-a]piridina, 5,7-dimetil - imidazol[1,2-a]piridina, 5-cloroimidazol [1,2-a]piridina, 5 metil-imidazol [1,2-a]piridina, 5-trifluorometil - imidazol [1,2-a]piridina, 6-bromo-5,7-dimetil-[1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina, 6-bromo-7-metil- [1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina, 6-cloro-8-metil [1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina, 6-cloro-imidazol [1,2-a]piridina, 7-metil- [1,2-4]triazolo [1,5-a]piridina y 8-metil- imidazol[1,2-a]piridina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es 1-metil-1H1benzomidasol y 1-fenil-1H-benzomidasol

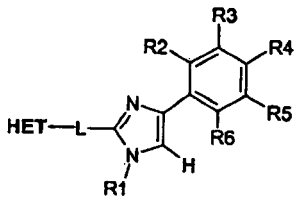
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es [1,2-4]triazolo [1,5-a] piridina - 6 - carbonitrilo o imidazol [1,2-a] piridina - 7 - carbonitrilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual **HET** es 2-(6-cloro-benzoimidazol-1-il)-etanol

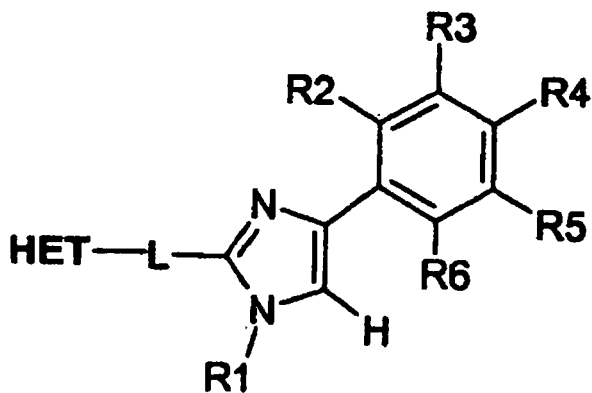
7. El compuesto de la reivindicación 1, -6 en donde -L- es -CH₂-CH₂-

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -S-CH₂-.

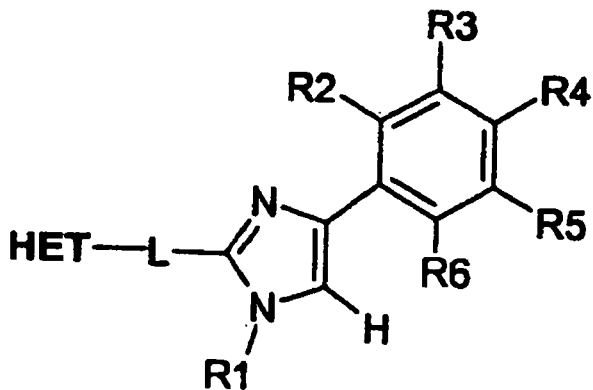
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde -L- es -CH₂-S-.



(I)



(I)



(I)

208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,129
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159483- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:50:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326854	13/12/2010	40,289,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O			83,000.00
TOTAL :			\$ 93,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo: 03003 - 841 - 105 - 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,147
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159483- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:50:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326954	13/12/2010	40,298,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 9 a 12 CUATRENIO	437,000.00

TOTAL : \$ 437,000.00

SON: CUATROCIENTOS TREINTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo: 03003- 84-105-1

207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,150
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159483- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:50:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146326854	13/12/2010	40,289,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 03003-841-105-1



No. 10-159483- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 11:50:10

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 207

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	10 159483
	Solicitud internacional	PCT/DK/2009/050134
	Fecha inicio fase nacional	20/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

003887

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11